



Artículo de reflexión

Recomendaciones para reumatólogos sobre el manejo farmacológico durante la emergencia sanitaria por COVID-19: opinión de un grupo de expertos

Josué-Guillermo López^a, Jhyld-Carolaind Camacho-Barbosa^{b,*}, Oscar-Jair Felipe-Díaz^a, Wilmer-Gerardo Rojas-Zuleta^a, Jesús-Giovanny Ballesteros^a, Erika-Paula Navarro-Mendoza^a, Claudia-Lucía Giraldo Herrera^a, Rodrigo Giraldo-Bustos^a, Lácides Padilla-Tovar^a, Natalia Duque-Zapata^b, Catalina Orozco González^b, María-José López-Mora^c y Jorge-Hernando Donado^b

^a Reumatología, Grupo de Investigación Medicarte (GIM), Medicarte, Bogotá, Colombia

^b Epidemiología, Grupo de Investigación Medicarte (GIM), Medicarte, Bogotá, Colombia

^c Infectología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de abril de 2020

Aceptado el 19 de mayo de 2020

On-line el 26 de junio de 2020

Palabras clave:

Reumatología

COVID-19

Coronavirus

Antimaláricos

Terapia con medicamentos

R E S U M E N

La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) es una pandemia inesperada que ha provocado un estado de emergencia y que ha generado cambios drásticos en los protocolos de atención clínica. Para su tratamiento se ha descrito el papel de algunos medicamentos usados habitualmente en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas. Debido a ello, existe un inminente riesgo de desabastecimiento, por lo cual el objetivo de esta revisión narrativa y opinión de expertos es formular recomendaciones generales clínicas y administrativas sobre el manejo de pacientes ambulatorios con enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria sistémica en el contexto de la pandemia por COVID-19.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carolaind@outlook.com (J.-C. Camacho-Barbosa).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.021>

0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Recommendations for rheumatologists on pharmacological management during the COVID-19 health emergency: Expert group opinion

ABSTRACT

Keywords:

Rheumatology
COVID-19
Coronavirus
Antimalarials
Drug Therapy

Coronavirus 2019 (COVID-19) is an unexpected pandemic that has caused a state of emergency, as well as generating drastic changes in clinical care protocols. Some drugs commonly used in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and other systemic autoimmune diseases have been described for its treatment. Therefore, there is an imminent risk of shortages. The aim of this narrative review and expert opinion is to present general recommendations on the clinical and administrative management of outpatients with autoimmune or systemic inflammatory disease, in the context of the COVID-19 pandemic.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La infección por el betacoronavirus SARS-CoV-2, que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), es una pandemia inesperada que ha provocado un estado de emergencia y cambios en el actuar del personal científico, sanitario, social y geopolítico, lo que ha generado cambios drásticos en los protocolos de atención clínica en función de la elevada transmisibilidad. Esto, a pesar de una baja morbimortalidad asociada con la infección, ha conllevado el colapso de los sistemas sanitarios. En la actualidad, no existe ningún tratamiento farmacológico específico que se pueda administrar como medida de profilaxis para la COVID-19, ni se sabe cuándo podrá estar disponible una vacuna, aunque ya existen ensayos clínicos en desarrollo^{1,2}.

Como es conocido, los pacientes con enfermedades reumáticas tienen mayor riesgo de manifestaciones infecciosas moderadas y severas y, como consecuencia, mayor mortalidad asociada con la infección atribuida a la inmunosupresión por la actividad de la enfermedad, terapia inmunosupresora y otras comorbilidades^{1,3,4}. Sin embargo, aún no hay evidencia concluyente sobre si los pacientes reumatológicos tienen mayor o igual riesgo de complicaciones que la población general, lo cual se podrá esclarecer mediante los registros clínicos de series de pacientes reumatológicos con COVID-19^{5,6}.

De acuerdo con la evidencia científica, los antimaláricos (cloroquina e hidroxiclороquina), usados habitualmente como inmunomoduladores en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas^{7,8} han mostrado disminución de la viremia *in vitro* contra SARS-CoV y SARS-CoV-2^{9,10}, y en estudios clínicos han demostrado disminución del tiempo de excreción viral; además, en la actualidad existen múltiples protocolos en desarrollo para demostrar su eficacia en la mejora de los desenlaces clínicos (severidad o progresión)^{11,12}. Un ensayo clínico no aleatorizado, abierto, muestra que el tratamiento con hidroxiclороquina se asocia significativamente con la reducción o desaparición de la carga viral en pacientes con COVID-19, y su efecto se puede ver reforzado por la adición de azitromicina¹². Asimismo, la hidroxiclороquina ha demostrado mayor potencia *in vitro* que la cloroquina¹³.

Hoy en día, la cloroquina y la hidroxiclороquina se encuentran entre las pocas alternativas terapéuticas disponibles para ofrecer en formas severas de COVID-19^{11,12,14}, y son consideradas para su posible inclusión en las guías de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 por las comisiones nacionales de salud de países como China, España, Italia, Estados Unidos y Colombia^{3,9,15}. Sin embargo, su papel en la profilaxis sigue en discusión¹¹; solo el tiempo y los ensayos clínicos en curso podrán aclarar su papel profiláctico o terapéutico y su efecto en el riesgo de progresión o mortalidad por COVID-19.

Por otra parte, también se ha descrito el papel de algunos inmunosupresores como tocilizumab, anakinra, adalimumab y pequeñas moléculas en la mejora de resultados clínicos en la neumonía por COVID-19¹⁶⁻¹⁹.

Por lo tanto, existe un inminente riesgo de desabastecimiento de los antimaláricos hidroxiclороquina y cloroquina²⁰, además de los inmunosupresores (tocilizumab, anakinra, adalimumab y pequeñas moléculas). En vista de lo anterior, el objetivo de esta revisión es plantear las recomendaciones generales, clínicas y administrativas, sobre el manejo de pacientes ambulatorios con enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria sistémica, en el contexto de la pandemia por COVID-19, y las consecuencias que esta pueda tener, como el desabastecimiento de fármacos usados en la práctica habitual de la reumatología.

Es importante resaltar que, si bien no existe evidencia científicoclínica contundente para el reemplazo terapéutico de los antimaláricos e inmunosupresores, estas recomendaciones se basan también en las directrices de expertos en reumatología e infectología, según las indicaciones actuales de las diferentes sociedades científicas.

Objetivo

Hacer recomendaciones generales, clínicas y administrativas, con base en la opinión de un grupo de expertos, sobre el manejo de pacientes ambulatorios con enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria sistémica en el contexto de la pandemia por COVID-19, así como las consecuencias que esta puede tener, como lo es el desabastecimiento de fármacos usados en la práctica habitual de la reumatología.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura relacionada con el tema de investigación en la base de datos electrónica PubMed y de literatura gris en Google. La estrategia de la búsqueda, realizada hasta el 29 de abril del año en curso, estuvo conformada por vocabulario controlado explotado (MeSH) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, variaciones ortográficas y plurales. Los términos MeSH utilizados en PubMed fueron: (*rheumatology* [MeSH Terms] OR *rheumatology* [All Fields]) AND (COVID-19 [All Fields] OR *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* [Supplementary Concept] OR *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* [All Fields] OR 2019-nCoV [All Fields] OR SARS-CoV-2 [All Fields] OR 2019nCoV [All Fields] OR ((Wuhan [All Fields] AND (*coronavirus* [MeSH Terms] OR *coronavirus* [All Fields]))) AND 2019/12[PDAT]: 2030[PDAT])). Se establecieron como límites de búsqueda artículos publicados en los últimos cinco años, en idiomas español, inglés, portugués o francés.

Se hizo una revisión de todos los documentos identificados considerados aptos, además de lo publicado por las sociedades de reumatología colombiana, española, chilena y argentina. Con la información extraída se elaboró un informe científico basado en la evidencia más relevante. Finalmente, se conformó un equipo de trabajo multidisciplinario de expertos metodológicos (epidemiólogos) y temáticos (reumatólogos e infectólogos) para la resolución de dos encuestas virtuales, así como la revisión final de las recomendaciones y los componentes identificados en la revisión de literatura. Con dicho grupo de trabajo se definieron como esenciales las recomendaciones incluidas en este documento. En síntesis, se trata de una opinión de un grupo de expertos basado en una revisión narrativa de la literatura especializada.

Población objetivo

Pacientes adultos (> 18 años) con enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria sistémica:

- En remisión o con objetivo terapéutico logrado.
- Activos o con objetivo terapéutico no logrado.
- Con buen pronóstico general (ausencia o pocos factores de mal pronóstico).
- Con mal pronóstico general (alto riesgo de compromiso sistémico o extraarticular, presencia de comorbilidades, enfermedad de difícil manejo, polimedicación, inmunosupresión marcada, compromiso funcional (HAQ elevado), recursos económicos escasos, bajo nivel educativo).

Recomendaciones generales en el contexto de la pandemia COVID-19

- En la actualidad, no hay evidencia científica de que en pacientes con enfermedades reumáticas, o en aquellos que reciben medicamentos inmunomoduladores, se obtenga un beneficio al suspender las terapias inmunosupresoras (fármacos modificadores de la enfermedad [DMARD por sus siglas en inglés], sintéticos

convencionales, biológicos y pequeñas moléculas), con intención profiláctica contra el COVID-19, ni que su uso los proteja de este. La recomendación actual es dar continuidad a su terapia, sin cambios, a menos que el paciente presente síntomas de COVID-19 u otra infección. En tal caso, se recomienda consultar en urgencias de su entidad administradora de planes de beneficios (EAPB) y definir el riesgo^{1,21-23}.

- En pacientes que soliciten posponer o suspender la terapia inmunosupresora convencional o biológica, se recomienda discutir con ellos el riesgo-beneficio de esta conducta²².
- En pacientes negativos para COVID-19 se recomienda continuar con el tratamiento de corticoesteroides sin cambios¹.
- Se recomienda que el reumatólogo indague sobre las comorbilidades del paciente con mayor riesgo de desarrollar complicaciones en caso de infección por COVID-19 (diabetes, enfermedad cardiovascular [hipertensión, ACV], VIH, cáncer, uso de corticoides o inmunosupresores, enfermedad pulmonar obstructiva [EPOC] malnutrición [obesidad y desnutrición], fumadores) y si en los últimos tres días este presentó o presenta síntomas del COVID-19 (fiebre cuantificada por encima de 38°C, tos, dificultad para respirar, anosmia y ageusia).
- En pacientes con artropatía activa o con objetivo terapéutico no logrado, con síntomas respiratorios o cuadro sugestivo de COVID-19, que requieran inicio de terapia biológica o pequeña molécula, se recomienda descartar la infección activa con prueba rápida (si el tiempo de evolución de síntomas es mayor o igual 11 días) o RT-PCR (si el tiempo de evolución de síntomas es inferior a 11 días, o a los siete días el paciente asintomático con contacto no protegido)²⁴. En caso de nexa epidemiológico se recomienda mantener en observación y aislamiento preventivo por 14 días desde el momento del contacto y, si presentan síntomas, hacer el estudio de caso. Si se descarta la infección activa se recomienda el inicio del tratamiento, preferiblemente con fármacos de vida media corta, dado que si llega a presentar infección ello permitirá una rápida depuración sérica del fármaco inmunosupresor.
- En pacientes con artropatía activa o con objetivo terapéutico no logrado, sin síntomas respiratorios o nexa epidemiológico con COVID-19, que requieran inicio de terapia biológica o pequeña molécula, no es necesaria la realización de pruebas diagnósticas para COVID-19 y se puede dar inicio inmediato al tratamiento, preferiblemente con fármacos de vida media corta, dado que si llega a presentar infección ello permitirá una rápida depuración sérica del fármaco inmunosupresor.
- Dado que la COVID-19 es altamente transmisible, es importante minimizar la exposición al virus de los pacientes con enfermedades reumáticas con tratamientos biológicos o inmunosupresores, es recomendable que estos pacientes sean evaluados, si es posible, mediante consulta no presencial (telefónica, teleasistencia, video llamada, entre otros). Se recomienda que las aplicaciones de medicamentos se lleven a cabo a domicilio o por autoaplicación para el caso de tratamiento subcutáneo e intravenoso, a menos que la infusión sea de primera vez

o contemple algún riesgo que requiera monitorización o valoración médica previa^{3,21,22,25}.

8. Los pacientes reumatológicos, con independencia del tipo de tratamiento que reciban, biológicos o inmunosupresores, deben adoptar las medidas generales recomendadas por las autoridades sanitarias locales y nacionales sobre aislamiento social, uso de tapabocas, cuarentena, lavado de manos, evitar tocarse boca, nariz y ojos, cubrirse boca y nariz con el codo flexionado o con un pañuelo desechable (que se tire y no se guarde en el bolsillo, con lavado de manos inmediato) al toser o estornudar, y en caso de sufrir una infección respiratoria, evitar el contacto cercano con otras personas^{3,21,22,26,27}.
9. Si el paciente reumatológico convive con una persona que haya estado expuesta o presente síntomas del COVID-19, y que podría estar infectada, se recomienda evitar el contacto con esta dentro de la vivienda, tomando todas las medidas de aislamiento (mantener dos metros de distancia), higiene, desinfección de superficies y aseo necesarios³.
10. En el caso de que se observe en consulta que un paciente es sintomático respiratorio o con riesgo para COVID-19, exigirle uso de tapabocas y remitir inmediatamente a centro de referencia de su EAPB para revaloración, estudio y confirmación de caso³.
11. Se recomienda continuar el manejo antihipertensivo sin cambios en pacientes que lo requieren, puesto que no hay evidencia contundente de que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) se asocien con mayor riesgo de gravedad o peor pronóstico hospitalario en pacientes con o sin COVID-19. Estas hipótesis surgen de la observación en modelos *in vitro* y en estudios en animales, pues al igual que el coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS), el COVID-19 se une a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2) para infectar a las células, y esta parece estar sobreexpresada en sujetos tratados con IECAS o con ARA-II²⁸⁻³¹.
12. Se recomienda promover la administración de las vacunas contra influenza y neumococo, de acuerdo con las recomendaciones vigentes. Fuerte a favor³.
13. Se recomienda para la población adulta promover la administración de las vacunas por grupo de riesgo, de acuerdo con las recomendaciones vigentes. Fuerte a favor³.
14. No se emite recomendación a favor o en contra del uso de tocilizumab³.
15. Se recomienda postergar por 14 días la aplicación de la siguiente dosis de medicación en pacientes que reciben terapia biológica y se encuentran asintomáticos, pero que hayan tenido contacto estrecho con un paciente con infección demostrada con COVID-19³.
16. En pacientes con enfermedad estable, con uso de fármacos biológicos intravenosos, es posible plantear el cambio de la forma de aplicación a subcutánea (tocilizumab, abatacept, belimumab, valorar infliximab a otro anti-TNF), o si el paciente ha logrado el objetivo terapéutico por más de seis meses, es posible plantear reducción de dosis mediante alargamiento de tiempo de aplicación y así reducir la exposición al virus³².

Recomendaciones para pacientes reumatológicos con COVID-19

1. Los pacientes con artropatías autoinmunitarias que sean diagnosticados con COVID-19 pueden continuar el tratamiento con hidroxiclороquina y sulfasalazina³³.
2. Se recomienda optimizar las dosis de glucocorticoides lo más bajo posible, incluyendo los inhalados, por el riesgo de inmunosupresión sistémica o local, en pacientes con infección documentada de COVID-19^{1,25,34}.
3. No se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ni antiinflamatorios selectivos a la ciclooxigenasa 2 (COX2) como ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, celecoxib, entre otros, como primera línea para el manejo de síntomas por COVID-19 dado que, de acuerdo con reportes de comunidades científicas con respecto a los pacientes infectados por COVID-19 que los usaban, se observaron peores desenlaces en ellos. Por lo anterior, se recomienda el uso de acetaminofén en estos pacientes, dado que es más seguro. Esta recomendación no se basa en la evidencia y ha sido discutida por otras agencias reguladoras y científicas^{22,35-37}.
4. En el tratamiento de pacientes con COVID-19, confirmado, se recomienda el uso de cloroquina e hidroxiclороquina, según la severidad en pacientes que no tengan contraindicación para su uso, con precaución en aquellos con comorbilidades cardiovasculares, por riesgo de alargamiento del intervalo QT y arritmias fatales^{3,12,38}.
5. Si un paciente tiene COVID-19 confirmada, debe suspender temporalmente su tratamiento con DMARD biológico (evaluando riesgo-beneficio individualmente), y consultar con su reumatólogo³³. En pacientes con buena evolución se recomienda dar reinicio de terapia biológica a las cuatro semanas y en pacientes con cuadros graves se debe diferir la aplicación hasta la resolución del cuadro y asegurar que no hay riesgo de recaída ni sobreinfecciones³.
6. Se recomienda evaluar permanentemente las reacciones adversas de los medicamentos y las interacciones medicamentosas en los pacientes que requieran terapias adicionales a su terapia base debido a infección por COVID-19.
7. Se recomienda no hacer ajustes a los esquemas de tratamiento antirretroviral a los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y COVID-19. Fuerte a favor³.
8. En pacientes con artropatía activa o con objetivo terapéutico no logrado, con infección por COVID-19 resuelta, que requieren inicio de terapia biológica o pequeña molécula, se recomienda inicio de uno de estos fármacos, con independencia de la vida media del medicamento, a criterio del especialista.

Recomendaciones en caso de desabastecimiento de antimaláricos por el manejo de la infección severa por COVID-19

En el caso de que se demuestre, con evidencia científica, que los antimaláricos son eficaces y seguros en el manejo profiláctico o terapéutico del COVID-19, y estos sean incluidos en las guías de manejo de esta enfermedad, ocasionando con ello

su desabastecimiento, en extrema urgencia, según la opinión de expertos se recomienda:

1. En todos los casos, consultar al reumatólogo habitual, para hacer los ajustes de forma individualizada y recibir toda la información pertinente.
2. Se deben priorizar los pacientes con enfermedades autoinmunitarias sistémicas (lupus eritematoso sistémico, vasculitis sistémicas, miopatías inflamatorias) y aquellos con tratamiento con antimalárico, o en riesgo de afectación sistémica, u otros factores de mal pronóstico. En este grupo de pacientes no se recomienda la suspensión de fármacos antimaláricos dado que aumenta el riesgo de presentar un brote de su afección con riesgo vital.
3. Para los pacientes con artritis reumatoide es posible suspender los antimaláricos y ajustar su terapia con otros DMARD, tanto sintéticos convencionales como biológicos, e incluso glucocorticoides en caso de brote. La potencia de los antimaláricos en esta enfermedad es baja y suelen usarse como coadyuvantes al tratamiento.
4. En pacientes con artropatías y enfermedades autoinmunitarias sistémicas que han logrado sus metas terapéuticas por un tiempo prolongado y tienen buen pronóstico general, puede ser posible reducir la dosis o suspender con observación estrecha, con excepción de los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Recomendación en caso de desabastecimiento de tocilizumab, adalimumab y pequeñas moléculas por el manejo de la infección severa por COVID-19

De acuerdo con la evidencia, los siguientes medicamentos podrían desabastecerse por su potencial uso para el tratamiento del COVID-19. En caso de que esto ocurra la recomendación es que el reumatólogo tratante busque alternativas terapéuticas y, si se requiere, llevar a junta de reumatología.

- Según la evidencia científica, el tocilizumab podría estar asociado con mejores resultados clínicos en la neumonía por COVID-19, como disminución de la inflamación sistémica, mejora de la tasa de supervivencia, hemodinámica y de la dificultad respiratoria. Las guías chinas, italianas y españolas lo han incluido en sus recomendaciones para el tratamiento del COVID-19^{1,17,19}.
- Se ha sugerido una opción potencial en el tratamiento del COVID-19 con adalimumab y ya hay un registro de ensayo clínico aleatorizado^{1,19,39}.
- Reportes científicos informan que el baricitinib puede ser un tratamiento potencial para la enfermedad respiratoria aguda por COVID-19. Se cree que las dosis terapéuticas de este medicamento son suficientes para inhibir el adaptador asociado a la proteína cinasa 1 (AAK1) y, por lo tanto, puede tener utilidad en estos pacientes; sin embargo, se requieren más estudios para confirmar este hallazgo. En la actualidad no ha sido incluido en ninguna guía clínica de manejo para pacientes con COVID-19^{1,18,19}.

Conclusiones

Colombia es un país en vía de desarrollo, con un sistema de salud con recursos económicos limitados, por lo cual requiere establecer planes de contingencia ante una emergencia como la actual pandemia. La finalidad de esta revisión fue identificar las recomendaciones generales para el manejo ambulatorio en pacientes con enfermedades reumatológicas en el contexto de la pandemia por COVID-19, así como sus posibles implicaciones en el desabastecimiento de fármacos de uso habitual en su tratamiento, teniendo en cuenta que estos pacientes tienen mayor complejidad por el riesgo de peores desenlaces con infecciones^{1,3,4}. Entre los medicamentos actualmente propuestos para el tratamiento de la COVID-19 se encuentran la cloroquina y la hidroxicloroquina, el tocilizumab, el adalimumab y el baricitinib, los cuales se utilizan hoy en día en pacientes reumatológicos^{1,9,10}. Sin embargo, la evidencia actual no es concluyente sobre su papel en la profilaxis o en el tratamiento de las manifestaciones moderadas a severas de la enfermedad por COVID-19. No obstante, el tocilizumab podría tener impacto en las manifestaciones severas de la COVID-19, por su inhibición de interleucinas, cuando hay un cuadro compatible con tormenta de citocinas.

A pesar de la evidencia identificada, se requiere revisión y actualización constante de esta para ajustar a las necesidades de la pandemia y del sistema de salud nacional. La emergencia mundial por COVID-19 supone un gran esfuerzo en la búsqueda de respuestas para el manejo de los pacientes con condiciones crónicas de alto impacto. En el marco de la pandemia, la evidencia científica está en constante cambio, lo que obliga a una actualización de protocolos de manejo que se soporte en evidencia cada vez más sólida y concluyente.

Agradecimientos

A la institución prestadora de salud (IPS) Medicarte, por su apoyo incondicional en la elaboración de este documento.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;19:1-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>.
2. Indian Council of Medical Research. Recommendation for empiric use of hydroxy-chloroquine for prophylaxis of SARS-CoV-2 infection. 2020.
3. Asociación Colombiana de Infectología, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS COV-2 /COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. *Infectio*. 2020;24:1-102.
4. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020;26:832-4, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.25756>.

5. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:667-8, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217424>.
6. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance. The global rheumatology community's response to the worldwide COVID-19 pandemic. Disponible en: <https://rheum-covid.org/about/>.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica sulfato de hidroxiloroquina. 2018:1-11.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica difosfato de cloroquina. 2016:1-10.
9. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105923, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923>.
10. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105932, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>.
11. Asociación Colombiana de Infectología (ACIN). Comunicado: sobre el potencial uso de cloroquina como «profilaxis» para COVID-19. Bogotá: ACIN; 2020.
12. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
13. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;2, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
14. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
15. Figueroa-Parra G, Aguirre-García GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19? *Ann Rheum Dis*. 2020;79:839-40, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217322>.
16. Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I, Talarico R, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:175-80.
17. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117:10970-5, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2005615111>.
18. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-1, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4).
19. 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;38:337-42.
20. El País. La paranoia provoca el desabastecimiento de fármacos contra el coronavirus. Disponible en: <https://elpais.com/ciencia/2020-03-25/la-paranoia-provoca-el-desabastecimiento-de-farmacos-contra-el-coronavirus.html>.
21. European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. Disponible en: https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm.
22. Cadena SER. El coronavirus COVID-19 y los pacientes con enfermedades reumáticas. Disponible en: <https://www.ser.es/el-coronavirus-covid-19-y-los-pacientes-con-enfermedades-reumaticas/>.
23. Grupo Panamericano contra el Reumatismo. Coronavirus y enfermedades reumáticas. PANLAR. 2020. Disponible en: <https://www.panlar.org/pacientes/coronavirus-y-enfermedades-reumaticas>.
24. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:747-56, <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>.
25. American College of Rheumatology. COVID-19 Clinical guidance for patients with rheumatic diseases. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-Patients-with-Rheumatic-Diseases.pdf>.
26. World Health Organization (WHO). Coronavirus. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab.1>.
27. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (Unicef). Coronavirus (COVID-19): lo que los padres deben saber. Disponible en: <https://www.unicef.org/es/coronavirus/lo-que-los-padres-deben-saber>.
28. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653-9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsr2005760>.
29. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46:586-90, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
30. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8:e21, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/medicamentos-antihipertensivos-que-actuan-sobre-el-sistema-renina-angiotensina-e-infeccion-por-covid-19/>.
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: rheumatological autoimmune, inflammatory and metabolic bone disorders. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng167>.
33. Macchine D. Clinical guide for the management of cancer patients during the coronavirus pandemic. University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust. Disponible en: <https://www.uhb.nhs.uk/coronavirus-staff/downloads/pdf/CoronavirusCancerManagement.pdf>.
34. Macchine D. Clinical guide for the management of rheumatology patients during the coronavirus pandemic. University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/clinical-guide-rheumatology-patients-v2-08-april-2020.pdf>.
35. RheumNow. Rheumatology News & Information. Rheumatic disease drugs and COVID-19. Disponible en: <http://rheumnow.com/content/rheumatic-disease-drugs-and-covid-19>.
36. Day M. Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. *BMJ*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1168>.
37. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1086>.

38. Massachusetts General Hospital. COVID-19 Treatment Guidance. Disponible en: <https://www.massgeneral.org/news/coronavirus/treatment-guidance>.
39. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF- α -converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-production and facilitates viral entry. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:7809-14, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0711241105>.