

¿QUE OPINAN LOS REUMÁTOLOGOS ARGENTINOS SOBRE EL USO DE LOS ANTIMALÁRICOS PARA PREVENIR LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 Y ATENUAR LAS FORMAS GRAVES DE COVID-19?

AUTORES: Rosana Quintana¹; Romina Nieto¹; Guillermo J. Pons-Estel¹; Rosa Serrano¹; Débora Guaglianone¹; Bernardo A. Pons-Estel¹.

Afiliaciones: ¹Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (GO-CREAR). Grupo Oroño, Rosario, Argentina

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	4
OBJETIVO PRINCIPAL	4
OBJETIVOS SECUNDARIOS	4
DISEÑO.....	5
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	5
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	5
Anexo 1.....	6
REFERENCIAS.....	11

INTRODUCCIÓN

El COVID-19 (Corona Virus Disease-2019) es una enfermedad producida por una nueva cepa de un ARN beta-coronavirus, también denominado SARS-CoV-2. En diciembre del 2019, en Wuhan, provincia de Hubei, China (1) fue reportado el primer brote de casos y en marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia (2).

Dentro de las opciones de tratamiento para el COVID-19 se listan a los antimaláricos (AM) como la cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ); aunque con resultados controvertidos (3, 4). Estas drogas han sido ampliamente utilizadas en el tratamiento de diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas con un perfil de seguridad adecuado, principalmente la HCQ, además de utilizarse en la profilaxis de la malaria durante muchos años (5, 6).

Es reconocido el mecanismo de acción de los AM como inmunomoduladores. En relación a su acción sobre la infección por SARS-CoV-2, sus posibles mecanismos serian; en primer lugar, aumentar el pH intracelular e inhibir la actividad lisosómica en la presentación de antígenos, reduciendo la activación, diferenciación de las células T, expresión de proteínas coestimuladoras y citocinas producidas por células T y células B. En segundo lugar, a nivel del citoplasma, interfieren con la interacción entre el ADN citosólico y el sensor de ácido nucleico cíclico GMP-AMP (cGAMP) sintasa; atenuando la progresión a formas más graves de la enfermedad. (7). Además, los AM intervienen en dos pasos claves de entrada del virus a la célula, inhibiendo la unión al receptor y la fusión de membrana. In vitro, se ha demostrado que pueden ejercer un efecto antiviral durante las condiciones previas y posteriores a la infección por SARS-CoV-2 al interferir con la glucosilación de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), receptor celular del virus, y bloquear la fusión del virus con la célula huésped, disminuyendo la replicación viral (8-10). Estas investigaciones in vitro han sugerido el efecto tanto preventivo como terapéutico de los AM (11, 12).

En ausencia de una vacuna para la prevención del SARS-CoV-2, existen en la actualidad más de 60 ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de los AM en la profilaxis, tanto en la situación de pre-exposición al virus, evitando la infección, como en la pos-exposición, atenuando las formas más severas de la enfermedad por SARS-CoV-2 (13-15). Las

poblaciones destinadas a la prevención son pacientes con comorbilidades asociadas a una mayor morbi- mortalidad por SARS-CoV-2 y los trabajadores de la salud (13, 16).

Desde el comienzo de la pandemia por SARS-CoV-2, el rol de los AM ha estado en continua discusión, por lo que se debe priorizar la necesidad de contar con estudios adecuadamente diseñados para aportar la evidencia necesaria sobre su rol en la infección y enfermedad provocada por el SARS-CoV-2(17, 18). En este sentido, el papel del reumatólogo, como médico prescriptor de los AM, debería ser fundamental como formador de opinión en esta compleja realidad (10, 19).

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los reumatólogos pertenecientes a la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) tienen una opinión favorable sobre el uso de los AM en la profilaxis pre-exposición al SARS-CoV-2 y en la profilaxis pos-exposición para atenuar las formas graves de COVID-19 en pacientes con enfermedades reumáticas y en trabajadores de la salud.

OBJETIVO PRINCIPAL

Describir la opinión de los reumatólogos que pertenecen a la SAR sobre el uso de los AM como profilaxis pre-exposición al SARS-CoV-2 y en la profilaxis pos-exposición para atenuar las formas graves de COVID 19 durante la Pandemia en la Argentina.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir la opinión de los reumatólogos que pertenecen a la SAR sobre el uso de los AM en la profilaxis pre-exposición al SARS-CoV-2, en pacientes con enfermedades reumáticas y en trabajadores de la salud de la Argentina.
- Detallar la opinión de los reumatólogos que pertenecen a la SAR sobre el uso de los AM en la profilaxis pos-exposición al SARS-CoV-2 para atenuar la progresión a formas graves de COVID-19 en pacientes con enfermedades reumáticas y trabajadores de la salud de la Argentina.

DISEÑO

Se planea un estudio observacional y transversal con un muestreo no probabilístico, por conveniencia. Se implementará una encuesta “on line”, auto-administrada y de carácter anónima; con preguntas estructuradas en relación al objetivo del estudio.

La población a encuestar serán todos los socios de la SAR, invitados a participar a través de una notificación enviada por correo electrónico desde la SAR. Se utilizarán además diferentes redes sociales para la distribución de la misma, con el fin de mejorar el alcance a los profesionales.

La encuesta incluirá las siguientes variables: datos demográficos, lugar de atención, tipo de trabajo asistencial, y años de experiencia laboral; el uso de los AM en la profilaxis pre-exposición al SARS-CoV-2, el uso de los AM en la profilaxis pos-exposición para atenuar la progresión a formas graves de COVID-19 tanto en pacientes con enfermedades reumáticas como en trabajadores de la salud y su perfil de seguridad (Anexo 1).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis descriptivo de las variables. Todas las comparaciones entre variables categóricas se harán utilizando el test Chi-cuadrado y en caso de no cumplirse los supuestos se recurrirá al test de Fisher. Las variables continuas se compararán utilizando el test t-Student y en el caso de no verificarse los supuestos se aplicará el test no paramétrico de Wilcoxon.

Para el análisis estadístico se trabajará con el programa estadístico SPSS versión 21.0 (IBM, Chicago, IL, USA) y para todas las pruebas se utilizará un nivel de significación del 5%.

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 que evalúe este proyecto. Los datos 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.

Anexo 1

ENCUESTA A LOS SOCIOS DE LA SAR SOBRE EL USO DE LOS AM EN LA PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN AL SARS-CoV-2 Y EN LA PROFILAXIS POS-EXPOSICIÓN PARA ATENUAR LAS FORMAS GRAVES DE COVID-19. OPINIÓN DE REUMATÓLOGOS ARGENTINOS.

DATOS GENERALES

1-Edad (en años)

2-Genero

- Femenino
- Masculino

3-Ciudad y Provincia donde ejerce su profesión

4-Años de ejercicio en la especialidad de reumatología

- ≤ 5 años
- 6-10 años
- 11-15 años
- ≥ 16 años

5-¿Tiene alguna otra especialidad que ejerza en la actualidad?

- Sí. Detallar:
- No

6-En la actualidad, su lugar de atención asistencial es/son: (Marque la/s opción/es que corresponda/n)

- PÚBLICO, dedicado a la atención de pacientes sospechosos/infectados por COVID19
- PRIVADO, dedicado a la atención de pacientes sospechosos/infectados por COVID19

- **PÚBLICO, sin dedicación exclusiva de la atención de pacientes sospechosos/infectados por COVID19**
- **PRIVADO, sin dedicación exclusiva de la atención de pacientes sospechosos/infectados por COVID19**

7- En la actualidad, ¿Cuál es su actividad asistencial? es/son: (Marque la/s opción/es que corresponda/n)

- **Consultas externas, excluyendo la atención de pacientes sospechosos COVID-19**
- **Consultas externas de pacientes sospechosos COVID-19**
- **Internación, excluyendo la atención de pacientes sospechosos COVID-19**
- **Internación de pacientes sospechosos/infectados COVID-19**
- **Guardias activas de internación de pacientes sospechosos/infectados COVID-19**
- **Guardias activas de cuidados intensivos de pacientes sospechosos/infectados COVID-19**
- **No estoy asistiendo a pacientes por encontrarme dentro de algún grupo de riesgo**

8- ¿De sus pacientes en tratamiento crónico con AM, que porcentaje han tenido inconvenientes en la provisión de los AM durante la pandemia?

- **≤ 10%**
- **10-25%**
- **26-50%**
- **51-75%**
- **≥ 76%**
- **No han tenido inconvenientes**

9- ¿En los pacientes con enfermedades reumáticas, considera a los AM como una opción en la profilaxis pre-exposición al SARS-CoV-2 ?

- **Sí**
- **No**

9 a- Si su respuesta fue sí; ¿Ha prescrito usted AM a sus pacientes con enfermedades reumáticas AM como profilaxis pre-exposición al SARS-CoV-2?

- Si
 - 200 mg/diarios por 12 semanas
 - 400mg/diarios por 12 semanas
 - 400 mg/semanales por 12 semanas
 - otra dosis; describa:
- No

9 b- Si su respuesta fue no; ¿Cual/les es/son el/los motivo/s?

- Falta de evidencia científica sobre la eficacia de los AM
- Perfil no adecuado de seguridad de los AM en relación a la infección por SARS-CoV-2
- Opinión personal sobre el tema
- Otros motivos; describa:

10- ¿En los pacientes con enfermedades reumáticas, considera a los AM como una opción en la profilaxis pos-exposición, para atenuar las formas graves de COVID-19?

- Sí
- No

10 a- Si su respuesta fue sí; ¿Ha prescrito usted AM a sus pacientes con enfermedades reumáticas AM como profilaxis pos-exposición, para atenuar las formas graves de COVID-19?

- Si
 - Dosis de carga y luego 200 mg/diarios por 7 días
 - Dosis de carga y luego 400mg/día por 7 días
 - 400 mg/semanales durante 4 semanas
 - otra dosis; describa:
- No

10 b- Si su respuesta fue no; ¿Cual/les es/son el/los motivo/s?

- Falta de evidencia científica sobre la eficacia de los AM

- **Perfil no adecuado de seguridad de los AM en relación a la infección por SARS-CoV-2**
- **Opinión personal sobre el tema**
- **Otros motivos; describa:**

11-¿Observó alguna reacción adversa grave cuando prescribió AM como profilaxis pre o pos-exposición al SARS-CoV-2?

- **Sí; detallar:**
- **No**
- **No prescribí AM como profilaxis pre o pos-exposición**

12-¿Incorporó la realización de un ECG antes de prescribir AM como profilaxis pre o pos-exposición al SARS-CoV-2?

- **Sí**
 - Solo en pacientes con factores de riesgo para desarrollar arritmias malignas
 - En todos los pacientes
- **No**
- **No prescribí AM como profilaxis pre o pos exposición**

13- ¿Se ha infectado por SARS-CoV-2 durante esta pandemia?

- **Sí**
- **No**

13 a- Si su respuesta fue sí; ¿estaba realizando profilaxis con AM al momento del diagnóstico?

- **Si**
- **No**

13b- Si su respuesta fue no; ¿Ha pensado usted como trabajador de la salud en realizar profilaxis con AM?

- **Sí lo he pensado y estoy tomando AM como profilaxis**

- **Sí lo he pensado, pero no estoy tomando AM como profilaxis**
- **No lo he pensado**

REFERENCIAS

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.
2. Guan WJ, Zhong NS. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. Reply. *N Engl J Med*. 2020;382.
3. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-3.
4. Das S, Bhowmick S, Tiwari S, Sen S. An Updated Systematic Review of the Therapeutic Role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Clin Drug Investig*. 2020;40(7):591-601.
5. Meyerowitz EA, Vannier AGL, Friesen MGN, Schoenfeld S, Gelfand JA, Callahan MV, et al. Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *FASEB J*. 2020;34(5):6027-37.
6. Rodriguez-Valero N, Vera I, Torralvo MR, De Alba T, Ferrer E, Camprubi D, et al. Malaria prophylaxis approach during COVID-19 pandemic. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101716.
7. Schrezenmeier E, Dorner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-66.
8. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69.
9. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020.
10. Sun X, Ni Y, Zhang M. Rheumatologists' view on the use of hydroxychloroquine to treat COVID-19. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):830-2.
11. Shah S, Das S, Jain A, Misra DP, Negi VS. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Int J Rheum Dis*. 2020.

12. 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.
13. Pal A, Pawar A, Goswami K, Sharma P, Prasad R. Hydroxychloroquine and Covid-19: A Cellular and Molecular Biology Based Update. *Indian J Clin Biochem*. 2020;35(3):274-84.
14. Galvis V, Spinelli FR, Tello A, Sossa CL, Higuera JD, Gomez ED, et al. Hydroxychloroquine as Prophylaxis for Coronavirus SARS-CoV-2 Infection: Review of the Ongoing Clinical Trials. *Arch Bronconeumol*. 2020.
15. Tripathy S, Dassarma B, Roy S, Chabalala H, Matsabisa MG. A review on possible modes of action of chloroquine/hydroxychloroquine: repurposing against SAR-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:106028.
16. Cohen MS. Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 - Searching for Evidence. *N Engl J Med*. 2020.
17. Rome BN, Avorn J. Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2282-4.
18. Tripathy JP. Does pandemic justify the use of Hydroxychloroquine for treatment and prevention of COVID-19 in India? *J Med Virol*. 2020.
19. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2055-62.