

# DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFLAMACIÓN OCULAR (SEIOC) SOBRE PACIENTES CON UVEÍTIS NO INFECCIOSAS EN TRATAMIENTO CON TERAPIA INMUNOMODULADORA/INMUNOSUPRESORA EN EL CONTEXTO DE LA PADEMIA POR COVID-19

(Versión del 26 de marzo de 2020)

Este documento resume y compila un conjunto de recomendaciones y consejos y ha sido elaborado en conjunto con la International Uveitis Study Group (IUSG). Esta versión está sujeta a las novedades que puedan ir apareciendo en los próximos días. Si como miembro de la SEIOC, crees que puedes aportar alguna mejora o corrección a este documento, por favor contacta con Miguel Cordero (miguelcorderocoma@gmail.com) , y tus comentarios serán añadidos si la Junta Directiva de la SEIOC así lo estima oportuno.

## **A) Factores de riesgo de infección por COVID-19**

- A.1) Edad (considerando tener 50 o más años): Esto parece que pueda estar relacionado con una mayor probabilidad de problemas orgánicos en un contexto de mayor prevalencia de enfermedades crónicas multisistémicas como la diabetes y la hipertensión, pero también posiblemente por un fenómeno de inmuno-senescencia.
- A.2) Co-morbilidad (en orden decreciente de riesgo): Enfermedades cardiovasculares > Enfermedades respiratorias > Hipertensión arterial > BMI>40 (1).
- A.3) Enfermedad sistémica inflamatoria activa. Tendencia a desarrollar una respuesta inmune más intensa, y pueden inducir una tormenta de citoquinas.
- A.4) Contacto con personas infectadas y/o estancias en países con altas tasas de infección (países con transmisión comunitaria documentada). Aunque parece que el riesgo vinculado a viajes, dada la actual situación en nuestro país, debe ser tenido menos en cuenta.

## **B) Factores a considerar a la hora de establecer un plan individual para nuestros pacientes.**

En general tenemos dos posibles situaciones claramente diferenciadas en pacientes con tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador para uveítis no-infecciosas:

- B.1) No tiene signos clínicos sugestivos de infección por COVID-19.
- B.2) Sí tiene signos clínicos sugestivos de infección por COVID-19 y/o infección confirmada por COVID-19.

### **B.1) Pacientes sin confirmación ni signos clínicos sugestivos de COVID-19**

Estos pacientes han sido (o debieran haberlo sido) instruidos sobre la prevención general de infecciones y pautas de comportamiento para evitarlas durante el tratamiento. Si bien ya llevaban a cabo medidas como un lavado de manos frecuente y un estricto cuidado de su higiene personal, evitando aglomeraciones e incluso portando mascarillas en determinados contextos, deben ser conscientes de

que éstas, y el resto de medidas de prevención aconsejadas por los organismos de salud en esta pandemia por COVID-19 para todos los ciudadanos son, en su caso, especialmente importantes. En definitiva, y como resumen de las recomendaciones para estos pacientes, se aconseja:

- Quedarse en casa todo el tiempo que sea posible
- Aislamiento/Distanciamiento social de al menos 1.5 metros en lugares públicos
- Mascarillas en lugares con gente próxima, sitios cerrados o lugares de alto riesgo (como los hospitales).
- Deben lavarse las manos con jabón o soluciones antisépticas tras manipular, apoyarse y/o tocar objetos o superficies en lugares públicos. El contacto directo con superficies contaminadas es una de las mayores vías de transmisión (2).
- No tocarse la cara ni mucosas si no ha habido un lavado previo de manos
- Llevar guantes en lugares públicos.

Si se sienten enfermos, deben contactar telefónicamente lo antes posible con su médico que les indicará la pauta a seguir en función de los síntomas. Estos pacientes deben considerarse personas de riesgo y por tanto deben tener acceso prioritario en lugares públicos así como facilidades para poder ser testados para COVID19 si apareciesen síntomas sugestivos.

En cuanto a nosotros como médicos en nuestras consultas, los pacientes con más riesgo deben ser vistos al principio de la jornada. En la sala de espera las distancias entre pacientes de al menos 1.5m perimetrales, deben ser mantenidas. Deben limitarse los pacientes que esperan y los acompañantes deben permanecer fuera del recinto, sólo asistiendo a la consulta si el paciente lo requiriese por déficit cognitivo o de otra índole que requiriese ayuda específica.

La primera línea de defensa frente a la infección es la inmunidad innata. En principio y siempre que el conteo de serie blanca se mantenga por encima de 4000 por microlitro, el riesgo de infección no está incrementado

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK261/>). Debemos pues chequear este conteo y cerciorarnos (aunque esto ya suele hacerse en la monitorización de este tipo de pacientes). Las terapias dirigidas frente a células T como la Ciclosporina A son en general seguras y no parecen incrementar el riesgo de infecciones víricas (probablemente con la excepción del virus varicela-zóster)

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47401/>).

El virus se une a la célula diana a través de receptores entre los que destacan los ECA2, del sistema renina-angiotensina, y que son expresados por células tan dispares como las epiteliales del pulmón, intestino, riñón, vasos sanguíneos e incluso la conjuntiva. La expresión de ECA2 está significativamente aumentada en pacientes con diabetes tipos 1 y 2 así como en individuos tratados con IECAs y con bloqueadores del receptor ECA2. Los inhibidores de la ECA2 reducen la inflamación y se han propugnado recientemente para el manejo de enfermedades inflamatorias del pulmón, cáncer, diabetes e hipertensión. Los IECA causan una regulación al alza de ECA2 y esto podría facilitar la infección por COVID19.

También parece existir una predisposición genética hacia un aumento de riesgo de infección por COVID-19 basado en la presencia de polimorfismos de la ECA2, que se ha asociado a diabetes, hipertensión arterial y ACV, especialmente en población asiática. En definitiva, parece que podemos afirmar que aquellos de nuestros pacientes con uveítis que tengan diabetes, hipertensión arterial y/o enfermedad cardiovascular, tienen un riesgo incrementado (3). Sin embargo, la relación entre

los IECAs y la virulencia de la infección no está clara y los cardiólogos recomiendan NO abandonar este tratamiento, incluso se ha publicado que podrían tener un efecto protector (5).

Incluso en el caso de que los pacientes en tratamiento con inmunosupresores/inmunomoduladores ya hayan sido correctamente instruidos sobre cómo protegerse frente a las infecciones, se recomienda contactar telefónicamente con ellos para enfatizar la importancia de las medidas antes comentadas. Además es importante indagar sobre cómo está la uveítis a través de preguntas que nos orienten sobre el control de la enfermedad. Dadas las perspectivas de un confinamiento prolongado y de posibles nuevas olas de pandemia en el futuro (5), se puede discutir y valorar individualmente la posibilidad de un manejo alternativo sin este tipo de tratamientos en algunos pacientes, tratando de sopesar los pros y contras de esta medida con el paciente y el resto de profesionales a su cargo. En casos en los que esto se estime oportuno, se recomienda un descenso progresivo de la medicación y una correcta monitorización de posibles recaídas (6). **En todo caso, parece oportuno recalcar que en general, para los pacientes sin infección por COVID-19 confirmada ni síntomas sugestivos de la misma se recomienda mantener la medicación, por supuesto comprobando el fármaco, la dosis, las patologías concomitantes y el resto de tratamientos del paciente según lo explicado.**

#### B.2) Pacientes con confirmación o signos clínicos sugestivos de COVID-19

**En esta situación recomendamos contactar urgentemente con el médico a cargo para detener toda la medicación inmunosupresora/inmunomoduladora tan pronto como sea posible. Si fuese necesario, los tratamientos locales podrían ser una buena opción alternativa para casos seleccionados.** Los corticoides sistémicos, en caso de pautas prolongadas, pueden requerir una reducción lenta (siempre en consenso con los médicos que estén manejando el cuadro de COVID). Las dosis bajas de mantenimiento <10mg/día de equivalente de prednisona, pueden no conllevar un mayor riesgo añadido y podrían ser mantenidas si fuese necesario (aunque no hay una clara evidencia al respecto). El tratamiento con Tocilizumab y/o interferón pueden suponer una excepción como se explica más adelante en este documento.

##### Factores a considerar:

- 1) Relacionados con el virus
  - a) Tipo y dosis de tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor para la uveítis: Todos los fármacos reducen la intensidad de la respuesta inmune al virus. Esto puede ser beneficioso o perjudicial en función del tipo de fármaco y de la patocronía del proceso. Así los interferones alfa y beta y el Tocilizumab (Actemra®) parece que pueden contribuir a reducir el síndrome de tormenta citoquímica, que puede ser uno de los factores responsables de la letalidad del COVID-19 en algunos pacientes por liberación descontrolada y masiva de algunas citoquinas proinflamatorias (7,8). La liberación masiva de Il-1, 6, 18 e interferón gamma puede derivar en fallo multiorgánico. El bloqueo selectivo de Il-6 en pacientes con COVID-19 está actualmente en estudio con resultados que se esperan en Mayo 2020.

- b) Tratamiento coadyuvante: Muchos pacientes con patologías inmunomediadas reciben tratamiento coadyuvante con hidroxiclороquina (Dolquine®). Parece que este tratamiento podría tener un efecto beneficioso en pacientes infectados por COVID-19 que presentan casos leves/moderados de neumonía (9) y son varios los mecanismos propuestos como inhibir la unión del virus a receptores de superficie celular, generar una alcalinización del pH endosomal y/o inhibir la señalización MAPK requerida para la replicación viral (10).
- c) En caso de tener que tomar algún analgésico/antipirético, parece más adecuado que sea el paracetamol y no AINEs. Esto se basa en recomendaciones sugeridas por el ministerio francés de salud tras la revisión de un artículo en *The Lancet*. Los AINEs pueden interferir a través del interferón-gamma por mediación de la respuesta inmune innata y esto puede tener un efecto perjudicial en el paciente con COVID19 (11).

## 2) Relacionados con la uveítis

En pacientes con uveítis agudas severas (ya sean recurrencias, cuadros nuevos o reactivaciones tras abandono de medicación) en los que el tratamiento esteroideo intravenoso pudiera estar indicado (un ejemplo típico sería el VKH), la terapia local debe ser considerada, ya sea como monoterapia o en combinación con corticoides sistémicos a dosis bajas. De nuevo debemos considerar que la respuesta al tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador y sus potenciales efectos secundarios durante la pandemia por COVID19 son impredecibles. Incluso en recaídas severas de pacientes con Behçet, el tratamiento con interferón pudiere tener un efecto beneficioso contra el COVID-19, pero por supuesto requiere el consenso de todo el equipo médico que atendiese al paciente.

### **C) Marcadores de laboratorio sugestivos de infección por COVID19 (9)**

Resulta importante recalcar que algunos de estos parámetros podrían estar influenciados por el uso de tratamientos inmunosupresores/inmunomoduladores en nuestros pacientes o no ser valorables al usar determinados tratamientos (por ejemplo la VSG si se usa Tocilizumab).

#### **Más frecuentes:**

- Descenso contaje linfocitario
- Descenso albúmina sérica
- Descenso niveles hemoglobina
- Aumento niveles proteína C-reactiva (PCR)
- Aumento en la velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Aumento de lactato-deshidrogenasa sérica (LDH)
- Aumento de D-dímero

## En pacientes con cuadro severo por COVID-19

Descenso contaje linfocitos

Descenso albúmina

Descenso niveles hemoglobina

Aumento proteína C-reactiva (PCR)

Aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG)

Aumento lactate-deshidrogenasa (LDH)

Aumento D-dímero

Aumento contaje neutrófilos

Aumento Alanina-aminotransferasa (ALT)

Aumento Aspartato-Aminotransferasa (AST)

Aumento biomarcadores daño cardiaco (por ejemplo troponinas)

Aumento Procalcitonina

Aumento de ferritina

## Referencias:

1. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020
2. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104(3):246-51.
3. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020
4. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003 Nov 27;426(6965):450-4
5. [https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2763803/jama\\_patel\\_2020\\_vp\\_200063.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2763803/jama_patel_2020_vp_200063.pdf)
6. ). Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imperial College COVID-19 Response Team. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imperial College; 2020. DOI:10.25561/77482
7. Zhou Y et al (2020) Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID 19 patients. *National Science Review.* National Science Review,

- nwaa041, Available at: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041> (accessed 20.3.2020)
8. Mehta P et al (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. Available at: DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)306280](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)306280) (accessed 20.3.2020)
9. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009
10. *J Crit Care*. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
11. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020
12. Prower E, Hasnain O, Oscier C. H1N1 pneumonitis associated with long-term non-steroidal anti-inflammatory drug abuse. *Case Reports*. 2015;2015(apr13 1):bcr2014205237-bcr
13. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 3. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0198/cclm-2020-0198.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0198. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32119647.
14. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in Humans and animals. *Ocul. Imm Infl* <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>
13. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020 Feb 26. doi: 10.1002/jmv.25725. [Epub ahead of print] [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30150-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30150-9/fulltext) <https://blog.cincinnatichildrens.org/safety-and-prevention/covid-19-and-immunocompromisedpatients%3A-guidance-for-parents> [https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/32074550/Breakthrough:\\_Chloroquine\\_phosphate\\_has\\_shown\\_apparent\\_efficacy\\_in\\_treatment\\_of\\_COVID\\_19\\_associated\\_pneumonia\\_in\\_clinical\\_studies\\_](https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/32074550/Breakthrough:_Chloroquine_phosphate_has_shown_apparent_efficacy_in_treatment_of_COVID_19_associated_pneumonia_in_clinical_studies_) [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext)