

Impacto de la pandemia covid en el manejo de pacientes con psoriasis y artritis psoriásica

**Dra.
Laura
Garrido
Courel**

Servicio de
Reumatología
del Complejo
Hospitalario de
Navarra



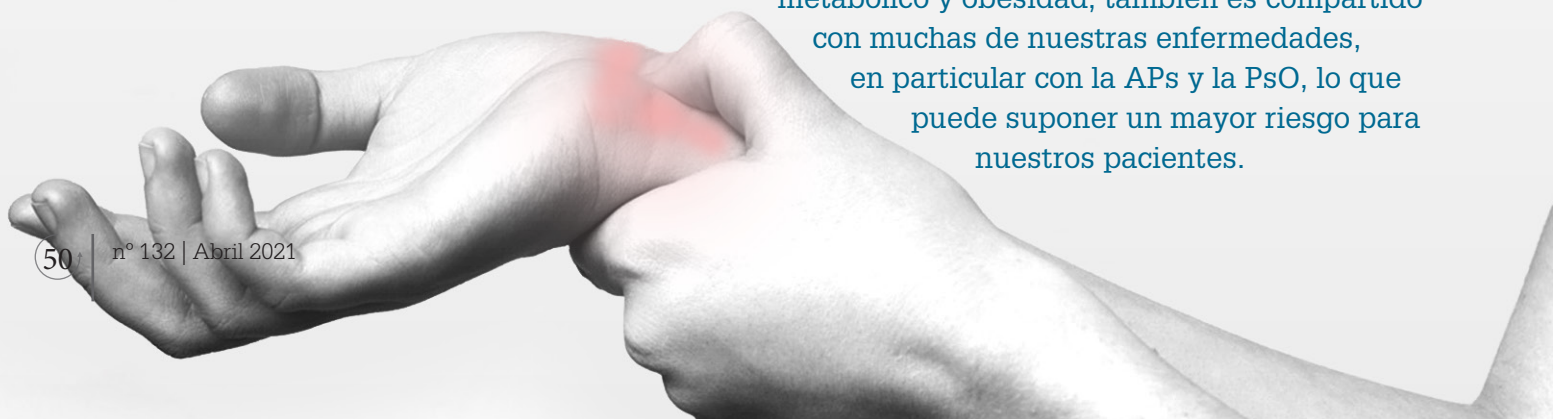
El inicio de la pandemia en marzo de 2020 ha modificado, de muy diversas maneras, el curso de muchas enfermedades. La psoriasis (PsO) y la artritis psoriásica (APs) no han estado exentas de su impacto.

Se cancelaron las consultas externas, se priorizó la atención a los pacientes con covid y se limitó el acceso a los especialistas. Sólo cabía la vía telefónica.

En el caso de algunos de los tratamientos que utilizamos reumatólogos y dermatólogos, se cambió la vía intravenosa por la subcutánea. Algunos pacientes, por miedo, se los dejaron de poner. En definitiva, dejamos de controlar a nuestros pacientes.

Como sabemos, distintos agentes virales se han asociado a un incremento del riesgo de empeorar el curso de la enfermedad y de complicaciones infecciosas en pacientes inmunosuprimidos¹.

No hay que olvidar que los factores de riesgo para la infección por coronavirus, que incluye la edad elevada, género masculino, comorbilidades cardiovasculares, síndrome metabólico y obesidad, también es compartido con muchas de nuestras enfermedades, en particular con la APs y la PsO, lo que puede suponer un mayor riesgo para nuestros pacientes.



Consideraciones sobre el uso de fármacos biológicos

Dada la novedad de la infección y del conocimiento rápidamente cambiante en torno a ella, no existen datos específicos ni definitivos sobre cómo afectan las terapias biológicas en el riesgo de adquirir la infección ni su desenlace en nuestros pacientes.

La mayoría de los datos de riesgo de infección que tenemos disponibles sobre los biológicos usados, tanto en psoriasis como en APs, provienen de los datos de ensayos fase 3. Las infecciones típicamente descritas en estos estudios incluyen infecciones del tracto respiratorio superior, del tracto urinario, por gérmenes oportunistas y, menos frecuentes, infecciones graves².

Los datos del registro español de eventos adversos para terapias biológicas en enfermedades dermatológicas (Biobadaderm) mostraron un riesgo aumentado de todas las infecciones, en general, con los anti-TNF α , comparado con Ustekinumab y fármacos no biológicos como metotrexato (MTX), ciclosporina o acitretino. De todos los anti-TNF α , el Infliximab es el que tiene el riesgo más alto de infección^{3, 4}.

“No existe evidencia que indique que nuestros pacientes tengan mayor riesgo de contraer la infección o de tener peores desenlaces por sus tratamientos”

Datos actuales de la infección covid en pacientes con enfermedades reumáticas

Existe una importante heterogeneidad, tanto en las características generales como en las enfermedades autoinmunes y tratamientos de los pacientes incluidos en las cohortes de los estudios^{5,6,7}.

De acuerdo con estudios previos de infección por coronavirus en distintas poblaciones, se ha visto que los pacientes con comorbilidades como la HTA, enfermedades pulmonares, diabetes y enfermedad cardiovascular, tienen mayor riesgo de hospitalización. Y que, además, un mayor número de comorbilidades se asocia con peor evolución clínica.

El tipo de diagnóstico parece que juega un papel importante en la probabilidad de ingreso hospitalario y los pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes tienen un riesgo más alto comparado con las artropatías inflamatorias crónicas.

Otro de los datos encontrados en todos los estudios es que el uso de corticoides a una dosis de prednisona mayor o igual a 10mg/día se asoció con un incremento del riesgo de hospitalización (OR 2.05). Sin embargo, no encontraron este riesgo con los FAME convencionales, como metotrexato o leflunomida, ni con FAME biológicos, en su mayoría anti-TNF alfa, ni inhibidores de JAK^{5,6,7}.

Curiosamente, parece que el uso previo de fármacos biológicos (en su mayoría anti-TNF α) se asoció con un menor riesgo de hospitalización y de complicaciones^{5, 6,7}.

En **Dermatología** encontramos similares resultados. Hay series de casos en los que se describe incluso mejoría de la infección por covid tras la inyección de guselkumab en un paciente con psoriasis⁸. También se ha descrito un paciente que durante el periodo de inducción de Ixekizumab se infectó, permaneciendo asintomático a pesar de continuar con el esquema terapéutico indicado. De hecho, el ixekizumab se está investigando como posible tratamiento frente a la covid, dada la inhibición que ejerce sobre la vía de IL-17/23.

En este sentido, otros estudios han demostrado que la evolución de los pacientes con psoriasis en tratamiento biológico no es peor

ni implica mayor riesgo de hospitalización ni de muerte en el contexto de la infección por covid^{10,11,12}. Por otro lado, en una cohorte amplia de 1.193 pacientes con psoriasis y biológicos se vio que sí que tenían más riesgo de ser PCR+ y ser hospitalizados, pero no hubo un incremento del riesgo de ingreso en UCI o de muerte¹³.

En una serie corta de pacientes de los Dres. Queiro y González-Gay con psoriasis tratados con diferentes biológicos, entre ellos, el apremilast, se observó que los pacientes en tratamiento con apremilast mostraron el mejor perfil de seguridad y, junto con el secukinumab, la tasa de infección más baja¹⁴.

Es difícil sacar conclusiones definitivas sobre la susceptibilidad a la infección por coronavirus en pacientes con PsO y APs con tratamiento sistémico, basándonos sólo en los datos generales de infección.

PROS Y CONTRAS del uso de biológicos^{15,16,17,18}

Al inicio de la pandemia, hubo una avalancha de artículos y de alertas que hizo que, tanto los pacientes como nosotros mismos, nos preocupáramos sobre el posible riesgo de infectarse y de si continuar o no con los tratamientos biológicos prescritos.

Nuestros pacientes, en particular aquellos con APs y PsO, tienen a menudo más riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, depresión y otras comorbilidades que podrían incrementar la gravedad de la infección por coronavirus.

A FAVOR DE LA SUSPENSIÓN DE LOS BIOLÓGICOS

- La mayoría de las guías recomiendan la suspensión de los biológicos, en caso de infecciones activas clínicamente importantes.
- Nuestros pacientes reciben de manera crónica tratamientos inmunosupresores que debilitan su sistema inmunitario y los pueden hacer más susceptibles de infecciones.
- Los tratamientos biológicos aumentan el riesgo de infecciones oportunistas.
- Cabría valorarlo en aquellos pacientes que reciban medicación inmunosupresora concomitante o en aquellos con factores de riesgo

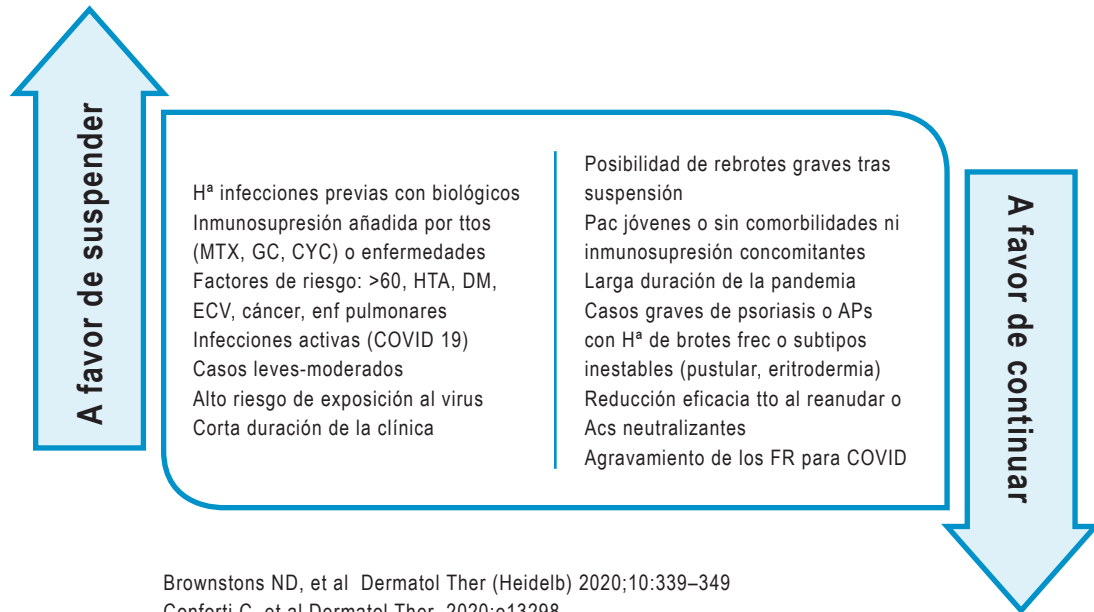
de desarrollar una infección grave por covid (diabetes, enfermedades cardiovasculares, cáncer, HTA o enfermedades pulmonares).

- Si el paciente tiene antecedentes de infecciones serias previas con los biológicos.
- En casos leves-moderados podría considerarse, teniendo en cuenta que, si se diera el caso de infectarse, la infección no suele alargarse más de 10-15 días en la mayoría de los pacientes, salvo excepciones, por lo que la interrupción o la reducción de la dosis no conduciría a un brote inmediato de la enfermedad.
- En aquellos pacientes con alto riesgo de exposición a la covid-19, bien por su ocupación laboral o bien por contactos estrechos, favorecería la decisión de suspender el tratamiento biológico.

CONTRA LA SUSPENSIÓN DE LOS BIOLÓGICOS

- La interrupción injustificada en la APs y PsO, al igual que en otras enfermedades reumáticas, puede conducir a brotes de la enfermedad, en ocasiones más dañinos que la propia enfermedad.
- Estos brotes de la enfermedad suponen una inflamación sistémica y una alteración inmunológica, dos factores responsables de aumentar la susceptibilidad a infecciones en las artritis inflamatorias.
- En la psoriasis, los brotes de psoriasis y la eritrodermia puede conducir a empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes con las consecuentes probabilidades de precisar hospitalización. Eso conduce, a su vez, a la necesidad de revaloración del paciente, lo que en aquellos momentos estaba totalmente desaconsejado dado el alto riesgo de contagio en los centros sanitarios.
- Además, el parar y reanudar el tratamiento, puede llevar a una reducción de la eficacia del tratamiento, así como al posible desarrollo de anticuerpos neutralizantes.
- Por último, la diabetes, el síndrome metabólico, la HTA y la edad mayor de 60, entre otros, son factores conocidos de riesgo de mortalidad en covid y podrían empeorar en el seno de una enfermedad inflamatoria no controlada, debido al proceso inflamatorio per sé.

Consideraciones sobre el uso de biológicos durante la pandemia



Brownstons ND, et al Dermatol Ther (Heidelb) 2020;10:339–349
Conforti C, et al Dermatol Ther 2020;e13298
Coletto L, et al Dermatol Ther 2020;e13415
Lebwohl M, et al J Am Acad Dermatol 2020;82 (5):1217-1218

“La terapia inmunosupresora puede iniciarse o continuarse de forma segura en la mayoría de los pacientes”

Recomendaciones de manejo

En junio, se publicaron unas recomendaciones de tratamiento inmunosupresor en pacientes con psoriasis, como guía para dermatólogos, elaboradas por un comité COVID de la Sociedad Médica de Dermatología y la Sociedad de Dermatólogos Hospitalarios¹⁹. En ella hacen un repaso de todos los tratamientos empleados en psoriasis, y evalúan los datos sobre el riesgo de cada uno de ellos de infección y la posibilidad de utilizarlos en el contexto de la pandemia. Los estratifican según el riesgo de infección individual, basándose en la evidencia científica disponible.

Concluyen que la terapia inmunosupresora puede iniciarse o continuarse de forma segura en la mayoría de los pacientes. Que los médicos deben cambiar o bien optimizar regímenes de tratamiento a favor de los que representen menor riesgo para los pacientes, siempre que sea posible.

Recomendaciones manejo inmunosupresión

Risk	Drug	Comments
	Systemic steroids	Strong dose-dependent risk of infection and existing evidence for harm in critically ill viral pneumonia patients although some preliminary evidence showing potential mortality benefit of dexamethasone in oxygen or ventilator dependent patients
	Rituximab	Prolonged B-cell depletion; consider potential impact on future vaccine to COVID-19
	Cyclosporine	Frequent monitoring; multiple drug-drug interactions; risk of harm is likely dose-dependent
	Azathioprine and Mycophenolate mofetil	Association with viral infections, including HZV and CMV (transplant data)
	JAK inhibitors	Caution regarding use due to viral infection concern (HZV) and DVT/PE risk. Potentially beneficial anti-viral effect with baricitinib and ruxolitinib, but not with tofacitinib
	TNF inhibitors	IFX likely highest risk among anti-TNF; caution with higher doses (e.g., IFX 10 mg/kg dosing)
	IL-17 inhibitors	Possible increase URI risk suggested in recent metanalysis of clinical trial data
	Methotrexate	Low overall risk of infections or infectious complications; may be associated with higher risk when used in combination therapy
	IL-12/23 inhibitors	Theoretical role of IL-12 in antiviral response, though not clearly implicated in COVID-19 pathology
	IL-23 (p19) inhibitors	
	Apremilast	
	Dupilumab	
	Hydroxychloroquine	No significant risk of infection or infectious complications; to date, no evidence for benefit in treatment of COVID-19
	Other:	Immunomodulatory agents (e.g. retinoids, dapsone, colchicine, etc.)

	Evidence suggests harm - avoid if possible	CMV, Cytomegalovirus;
	Mixed data - proceed with caution	DVT, deep venous thrombosis;
	Low risk of harm	HZV, herpes zoster virus;
	Not immunosuppressive	IL, interleukin;
		PE, pulmonary embolus;
		URI, upper respiratory infection

Fig 1. Drug safety recommendations in the context of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. CMV, Cytomegalovirus; DVT, deep venous thrombosis; HZV, herpes zoster virus; IL, interleukin; PE, pulmonary embolus; URI, upper respiratory infection.

Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER)²⁰

Aquellos pacientes en tratamiento inmunomodulador que contraigan la infección sin síntomas o con síntomas leves, pueden continuar con su tratamiento de fondo.

En estos casos el panel considera que los cambios en el tratamiento deben valorarse caso por caso. Consideran que deben ser decisivos los miedos y creencias del paciente; es decir, no debemos recomendar automáticamente la suspensión de los FAME en caso de síntomas leves, pero si el paciente se siente más seguro suspendiéndolos transitoriamente y el reumatólogo cree que no existe un riesgo elevado de rebrote o de complicaciones, se podría defender la suspensión.

En aquellos pacientes con factores de riesgo o con síntomas más graves, se recomienda suspender temporalmente el tratamiento hasta la resolución del cuadro.

“Todas las vacunas disponibles son eficaces y seguras. Se recomienda la vacunación a todos nuestros pacientes”

Recomendaciones SER de Tratamiento COVID (octubre 2020)

Pacientes con COVID-19

1. Asintomáticos: mantener tto, salvo si pacientes de riesgo*
2. Mantener estable tto crónico con GC*
3. *Considerar* STOP SSZ, MTX, LEF e IS (MMF, AZA, CFA) hasta resolución del cuadro. Mantener HCQ
4. Retrasar las terapias biológicas u otras dirigidas hasta la resolución, **salvo inhibidores IL-6, IL-1 y baricitinib**

No hay que olvidar que nuestras enfermedades comparten los mismos FR para la infección por coronavirus, como la edad elevada, comorbilidades cardiovasculares, sd metabólico y obesidad

A la menor dosis posible

Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre funcionamiento y restablecimiento de la actividad de los servicios de reumatología ante la COVID-19. Octubre 2020
Landewé RBM, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:851-858



Vacunas

Ninguna de las vacunas que se emplean en la actualidad usa virus vivo ni partes virales atenuadas.

Actualmente no existen datos del efecto de las vacunas en pacientes en tratamiento inmunosupresor, pero están en marcha estudios al respecto²¹.

Desde la *SER* se ha emitido un documento de posicionamiento sobre las vacunas. De forma resumida, lo que se desprende de ellas es lo siguiente²²:

- Todas las vacunas disponibles son eficaces y seguras. Se recomienda la vacunación a todos nuestros pacientes.
- La gran mayoría de los pacientes con enfermedades reumatológicas que reciben tratamiento inmunosupresor no deben considerarse como con "inmunosupresión grave".
- La razón para recomendar el uso de otras vacunas en los pacientes inmunosuprimidos es la de una dudosa menor eficacia, no un riesgo mayor de efectos adversos. En este contexto, una vacunación de posible menor eficacia es preferible a la no vacunación.

Conclusión

No existe evidencia que indique que los pacientes con APs y PsO tengan mayor riesgo de contraer la infección por SARS-CoV 2 o de tener peores desenlaces por sus tratamientos de fondo.

En los pacientes con infección activa se debería valorar interrumpir los FAME convencionales, el tofacitinib y los anti-TNF. Es necesario individualizar, valorando, siempre que sea posible, alternativas más seguras.

Las recomendaciones de que disponemos son basadas en opiniones de expertos y están sujetas a futuras actualizaciones.

La llegada de las vacunas supone el camino hacia la ansiada normalidad.



“Los cambios en el tratamiento deben valorarse caso por caso, considerando los miedos y creencias del paciente”

BIBLIOGRAFÍA

1. Quédraogo D-D, et al. Clin Rheumatol 2020.
2. Dermatol Ther (Heidelb) 2020; 10:339-349.
3. Robert E, et al. Jama Dermatol 2015; 151(9).
4. Ritchlin et al. BMC Rheumatol 2019; 3:52.
5. Gianfrancesco M, et al. Ann RheumDis 2020; 79:89-866.
6. Pablos JL, et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 1544-1549.
7. Freitas Nuñez DD, et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 1393-1399.
8. Benhadou F, Del Marmol V. Improvement of SARS-CoV2 symptoms following Guselkumab injection in a psoriatic patient. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020.
9. Balestri R, et al. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-17 inhibitor. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020.
10. Elmas ÖF, et al. Psoriasis and COVID-19: A narrative review with treatment considerations. Dermatol Ther. 2020 Jun 17:e13858.
11. Burlando M, et al. A survey of psoriasis patients on biologics during COVID-19: a single centre experience. J Dermatolog Treat. 2020:1.
12. Gisondi P, et al. Risk of hospitalization and death from COVID-19 infection in patients with chronic plaque psoriasis receiving a biologic treatment and renal transplant recipients in maintenance immunosuppressive treatment. J Am Acad Dermatol. 2020.
13. Damiani G, et al. Biologics increase the risk of SARS-CoV2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: Real-life data from a large cohort during red-zone declaration. Dermatol Ther. 2020:e13475.
14. Queiro S, Armesto S, et al COVID-19 patients with psoriasis and psoriatic arthritis on biologic immunosuppressant therapy versus apremilast in North Spain. <https://doi.org/10.1111/dth.13961>.
15. Brownstons ND, et al Dermatol Ther (Heidelb) 2020; 10:339-349.
16. Conforti C, et al Dermatol Ther 2020; e13298.
17. Coletto L, et al Dermatol Ther 2020; e13415.
18. Lebwohl M, et al J Am Acad Dermatol 2020; 82 (5):1217-1218.
19. Ricardo y col. Considerations for safety in the use of systemic medications for psoriasis and atopic dermatitis during the COVID-19 pandemic. *Dermatologic Therapy* 2020.
20. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre funcionamiento y restablecimiento de la actividad de los servicios de reumatología ante la COVID-19. Octubre 2020.
21. December 2020 update: Information from the American College of Rheumatology regarding Vaccination against SARS-CoV-2.
22. Posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre vacunación frente a la COVID-19. 2 de marzo de 2021.

