



“Factores de riesgo para mortalidad en pacientes con enfermedad autoinmune que cursen con infección por SARS-COV 2: Una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis”

Autores de proyecto de tesis:

Daniela Lucía Rico Bolívar, MD

Natalia Remolina Murillo, MD

Director y asesor metodológico:

José Antonio de la Hoz Valle, MD

Asesor temático:

Gerardo Quintana, MD

Sección de Reumatología – Departamento de Medicina Interna

Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá

2021

1. Información general del proyecto

Título: Factores de riesgo para mortalidad en pacientes con enfermedad autoinmune que cursen con infección por SARS-COV 2: Una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis

Investigadores Principales:

Gerardo Quintana, MD – Reumatólogo institucional, Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.
Correo electrónico: ge_quintana@yahoo.com

Coinvestigadores:

Natalia Remolina Murillo, MD– Residente, Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

Daniela Lucía Rico Bolívar, MD – Residente, Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

Investigadores en total: 3

Nombre del grupo de investigación: Reumatología

Línea de investigación: Enfermedad reumatológica y Sars cov2 – reumatología

Instituciones y departamentos participantes: Departamento de medicina interna – sección de reumatología.

Información de contacto:

Correo electrónico - ge_quintana@yahoo.com, danirico_08@hotmail.com, nremolinita@gmail.com,

Dirección - calle 123 no.7-35, Sección de reumatología

Teléfono - 6030303 EXT 5952 - 5945

Tipo de proyecto: revisión sistemática y metaanálisis

Lugar de ejecución del proyecto: Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá/ - Bogotá, Colombia.

Descriptor/palabras clave: “adultos”, “enfermedades reumáticas”, “mortalidad”, “factores de riesgo”, “infección por coronavirus”

Asesor metodológico: José Antonio de la Hoz Valle

Asesor temático: Dr. Gerardo Quintana

Factores de riesgo para mortalidad en pacientes con enfermedad autoinmune que cursen con infección por SARS-COV 2: Una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis

Resumen

Antecedentes: Los primeros reportes de casos de COVID-19 se produjeron en China. Dentro de los factores de riesgo que conllevan a mayor mortalidad en la población en general se encuentran la edad avanzada y la presencia de comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, enfermedades cardiovasculares y pulmonares). Estas ocurren con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades reumáticas por lo que existe la necesidad de determinar si estos factores aumentan la mortalidad en esta población.

Objetivo: Evaluar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con enfermedades reumatológicas en contexto de SARS-CoV-2.

Metodología: Se realizó una revisión sistémica y un metaanálisis mediante la estrategia PRISMA. Se hizo una búsqueda a través de MEDLINE, EMBASE, LILACS. Se identificaron cohortes que evaluaban mortalidad en pacientes con enfermedades reumatológicas en contexto de COVID-19; que expresaran resultados referentes a diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad pulmonar previa, DMARDS o biológicos. Los datos se extrajeron de forma independiente y se realizó un metanálisis con modelos de efectos fijos y aleatorios.

Resultados: Se incluyeron 6 estudios. La hipertensión arterial (OR=4.25 [IC95%=1.96-9.21];I2=71%), enfermedad pulmonar previa (OR=2.55 [IC 95% 2.07-3.15]; I2=18%), el uso previo de corticoides (OR= 2.99 [IC 95% 2.46- 3.64]; I2:40%) y rituximab (OR=4.03 [IC 95% 2.85-5.69]; I2=0%) están relacionados con mayor mortalidad. El uso previo de antimaláricos está relacionado con menor mortalidad (OR =0.73 [IC 95% 0.55-0.97]; I2=0%).

Conclusiones: los glucocorticoides, la presencia de comorbilidades cardiovasculares y pulmonares pudieran estar asociado con un peor desenlace de la enfermedad en los pacientes con enfermedades reumáticas.

Palabras claves español: “adultos”, “enfermedades reumáticas”, “mortalidad”, “factores de riesgo”, “infección por coronavirus”

Key words: “Adult”, “Coronavirus Infections”, “Rheumatic Diseases”, “Risk Factors”, “Mortality”

Introducción

Los primeros reportes de casos de la enfermedad por el nuevo coronavirus denominado Síndrome respiratorio agudo severo -CoronaVirus – 2 (SARS-CoV2) se produjeron en Wuhan, China en diciembre de 2019 (1,2). Desde entonces la infección se ha propagado rápidamente declarándose el estado de pandemia por parte de la organización mundial de la salud el 11 de marzo de 2020 (1). La aparición actual del nuevo coronavirus se trata del tercer brote por este tipo de virus en humanos en las dos últimas décadas. Sus síntomas son principalmente respiratorios y pueden ir desde un resfriado leve hasta la insuficiencia respiratoria aguda. (1)

Dentro de los factores de riesgo en la población en general, se ha encontrado que la edad avanzada y la presencia de comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y pulmonares, conllevan a un peor desenlace. No está claro si los pacientes con enfermedades reumáticas son o no más susceptibles a esta infección, ni si la terapia inmunosupresora o la enfermedad como tal se asocie con un infección grave y aumento de la

mortalidad. (1,3) Los estudios publicados hasta el momento sugieren que el riesgo de resultados graves en este grupo de pacientes se relaciona con la edad y las comorbilidades como sucede en la población en general (3,4,-8). Sin embargo, estas comorbilidades ocurren con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades reumáticas sea por su enfermedad de base o por complicaciones directas de su tratamiento, por lo que existe la necesidad de determinar qué factores iniciales pueden aumentar la vulnerabilidad a la infección y predisponer a peores resultados (5,9).

Cabe resaltar, que las enfermedades autoinmunes se caracterizan por la existencia de autoanticuerpos y reacciones inflamatorias perpetuadas debido a la pérdida de la tolerancia inmunitaria y el sistema inmunológico desregulado, lo que conduce al daño y mal funcionamiento del órgano diana (10), su tratamiento está dirigido a neutralizar citocinas proinflamatorias específicas que se reflejan en una respuesta inmune innata y adaptativa exagerada y sostenida a través de la activación de las células T helper 1 (TH1), TH17 o TH2 y la infiltración de los tejidos con granulocitos y macrófagos (11). La enfermedad por coronavirus 2019, conduce a la activación rápida de la respuesta inmune innata, la cual se ve reflejando en la activación de muchas citocinas efectoras proinflamatorias, como TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, G-CSF y GM-CSF, así como quimiocinas, como MCP1, IP10 y MIP1 α , y la IL-17 (11).

En la infección por SARS-CoV-2 la inmunidad de las células T juega un papel central en el control de esta, las células T CD4 β y CD8 β específicas de antígeno y la respuesta de anticuerpos neutralizantes desempeñan funciones protectoras contra el SARS-CoV-2, mientras que las respuestas inmunitarias adaptativas deficientes, como la escasez de células T vírgenes, pueden conducir a malos resultados de la enfermedad, por otro lado, la producción y liberación excesivas de citocinas y quimiocinas proinflamatorias pueden causar daños graves en los órganos en casos críticos, lo que también se observa en enfermedades autoinmunes (10,11). El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia disponible acerca de los factores de riesgo asociados a la mortalidad en los pacientes adultos con enfermedades reumatológicas que se contagian de SARS-CoV-2. Esto con el fin de evaluar si alguno de estos factores puede ser modificables, así como generar una mayor prevención en aquellos con mayor vulnerabilidad.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis de estudios que evaluaron factores de riesgo para los desenlaces de hospitalización y mortalidad en pacientes con enfermedades reumáticas e infección por SARS-CoV-2 siguiendo las fases de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (12).

- Criterios de selección de estudios

Se incluyeron estudios observacionales tipo cohortes, publicados en idioma inglés o español entre los años 2019 y 2021, que fueron realizados en pacientes mayores a 18 años con antecedente de enfermedades reumáticas en manejo o no con terapia inmunosupresora que presentaron infección por SARS-CoV2 y que investigaron como desenlace primario factores de riesgo de mortalidad. Además, debían tener disponibilidad de texto completo.

Se excluyeron estudios que no se refieren a sujetos humanos, investigaciones con ausencia de una descripción adecuada de los resultados y artículos como editoriales, cartas, informes de casos, opiniones, respuestas de los autores, comentarios y artículos de revisión.

- Fuente de datos y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en línea para los ensayos elegibles usando las bases electrónicas de MEDLINE (PubMed), EMBASE, LILACS. La pregunta de investigación se estructuró bajo el modelo PICOT. Dentro de la estrategia de búsqueda se utilizó la combinación de las palabras clave "adultos", "enfermedades reumáticas", "mortalidad", "factores de riesgo" e "infección por coronavirus" y se utilizaron los operadores booleanos "AND". "Rheumatic Diseases" AND "COVID-19" AND "Mortality".

La búsqueda se realizó desde el inicio de la base de datos hasta el 21 de abril del 2021 para realizar con el fin de evaluar la publicación de nuevos artículos. Las referencias fueron evaluadas con base a títulos y resúmenes, aplicando los criterios de elegibilidad. Se seleccionaron los artículos que cumplieron con esos criterios y se resumieron utilizando el diagrama de flujo PRISMA.

- **Selección de datos y resumen de estudios seleccionados**

La selección de datos fue realizada con base a lo reportado en las publicaciones originales, las características de cada estudio y sus resultados. La información se organizó en un formato estándar de Microsoft Excel 2016. Los datos extraídos incluyeron el título de la investigación, autores, fecha, país, diseño del estudio, tamaño de la muestra, características demográficas como edad, sexo, desenlace de muerte y supervivencia según comorbilidad ya sea hipertensión arterial, diabetes mellitus o enfermedad pulmonar previa, así como mortalidad y uso previo de tratamiento inmunosupresor con corticoide, antimaláricos o rituximab. Sólo se incluyeron ensayos con datos extraíbles. No se solicitó información adicional a los autores. Se evaluó la calidad de la evidencia de los estudios con la herramienta SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).

- **Evaluación del riesgo de sesgo**

Se evaluó el riesgo de sesgo de todos los artículos seleccionados a través de la herramienta ROBINS-I para estudios tipo cohorte (The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions) (13). De acuerdo con esto se estableció el riesgo de sesgo

- **Análisis de los datos**

El metaanálisis se realizó para estudios que evaluaron los factores de riesgo de muerte en pacientes hospitalizados. Los datos se combinaron y los análisis se llevaron a cabo cuando el factor de riesgo se consideró en al menos dos estudios.

Todos los análisis se realizaron con Microsoft Excel 2016 y RevMan versión 5.4. Los resultados de los estudios incluidos se realizaron con método estadístico Mantel-Haenszel y modelos de efecto fijo. Se usó la estadística I² para evaluar la magnitud de la heterogeneidad. La elección del modelo de efectos adecuado se basó en los resultados del análisis: se utilizó el modelo de efectos fijos si $I^2 \leq 50\%$ y se utilizó el modelo de efectos aleatorios si $I^2 > 50\%$. Una $P < 0,05$ se consideró como significancia estadística. El efecto de medida elegida fue Odds ratio con un intervalo de confianza de 95%.

Resultados

Se obtuvo de la búsqueda 202 artículos de las bases de datos, fueron eliminados 30 artículos duplicados, se excluyeron 119 artículos por título y resumen debido a que no tenían relación con el tema de interés. De los 51 restantes, se encontraron 19 documentos correspondientes a estudios de cohortes, los cuales fueron evaluados a texto completo, de los que 6 cumplieron criterios inclusión para realizar el análisis de la información (Figura 1).

Características generales de los pacientes

Un total de 4064 pacientes con enfermedad autoinmune e infección por SARS COV 2 diagnosticada por PCR en las 5 de las cohortes evaluadas, respecto a la 6 el diagnóstico fue por PCR, tomografía computarizada, pruebas metagenómicas, ensayos de laboratorio o basados únicamente en síntomas. La edad media de los pacientes de los estudios fue de 57 años, con predominio de población femenina en un 65%.

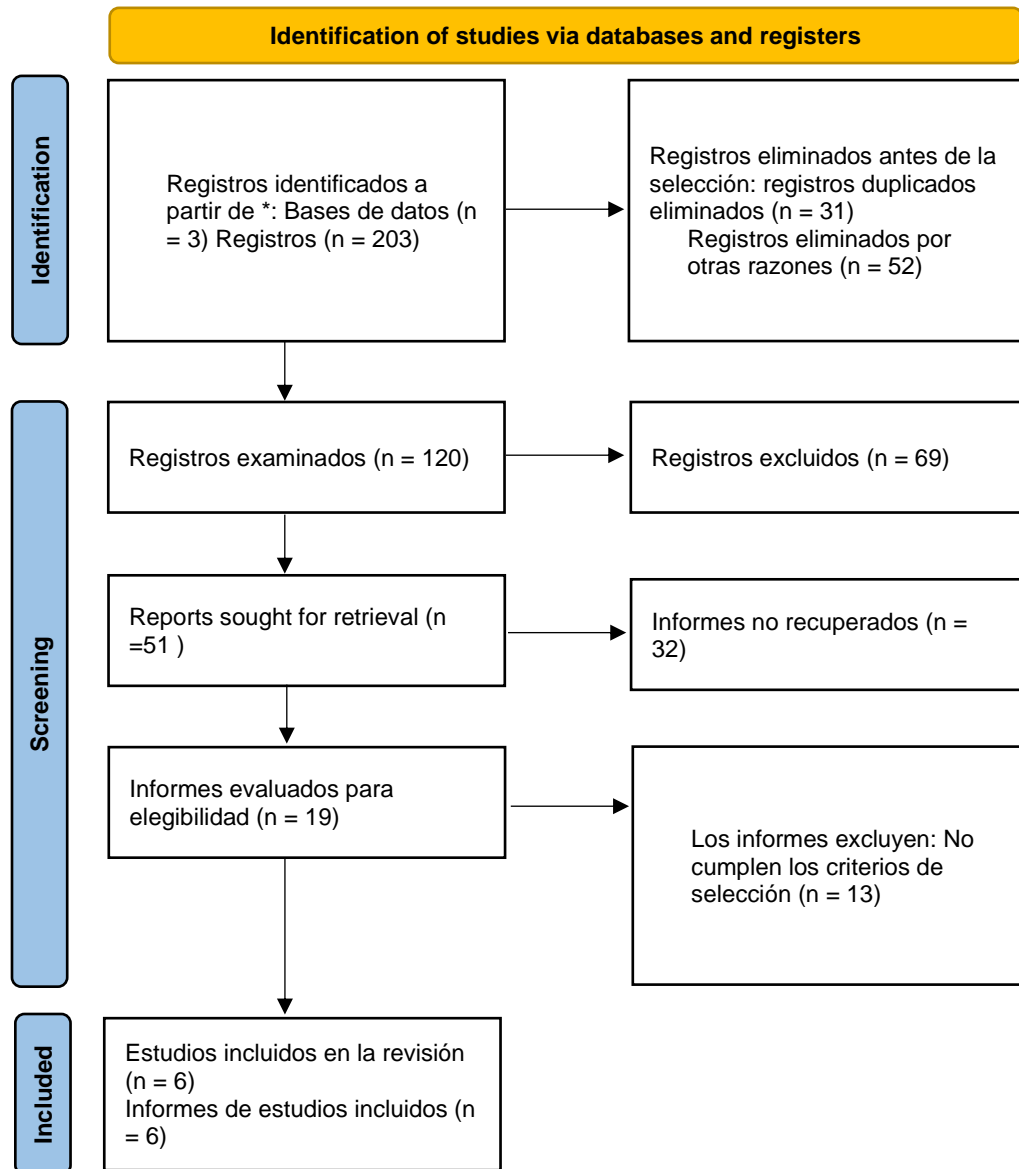


Figura 1. Selección de artículos

Mortalidad de infección por Sars Cov2 y comorbilidades

Se tomaron 3 comorbilidades de los estudios: diabetes, hipertensión arterial y enfermedad pulmonar previa. En la figura 2, se muestran los resultados de 6 estudios, en comparación con el grupo de supervivencia y por lo tanto sin enfermedad crítica, las proporciones de pacientes con diabetes fueron más altas OR=5.23 ([IC 95% 3.09-8.84] 12 0%). Respecto a la figura 3, se incluyeron en el

análisis los 6 estudios, en comparación con el grupo de supervivencia las proporciones de pacientes con hipertensión fueron más altas con un OR = 4.25 ([IC 95% 1.96 – 9.21] I² = 71%). Por último, la comparación en contexto de enfermedad pulmonar previa en la cual incluyeron 3 estudios se evidencia mayor proporción de mortalidad en los pacientes con esta comorbilidad OR = 2.55 ([IC 95% 2.07-3.15] I² = 18%) como se muestra en la figura 4.

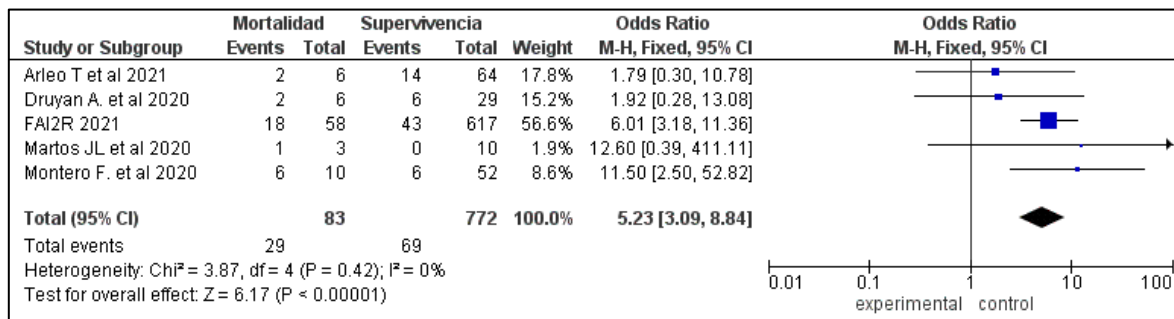


Figura 2. Mortalidad y diabetes mellitus

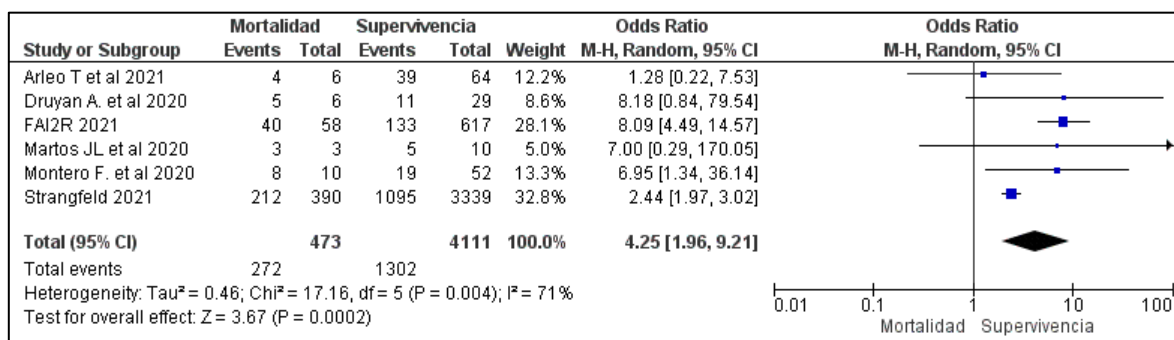


Figura 3. Hipertensión arterial y mortalidad

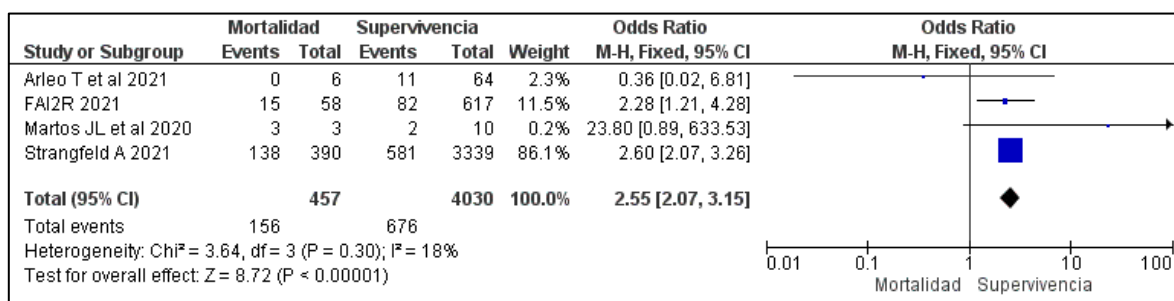


Figura 4. Enfermedad pulmonar previa y mortalidad

Mortalidad y fármacos modificadores de la enfermedad

Los pacientes con enfermedad autoinmune diagnosticada en su mayoría se encontraban en manejo con fármacos modificadores de la enfermedad o biológicos. En cuanto al uso de corticoide previo a la infección por SarsCov2, en este análisis solo se incluyeron 5 estudios donde se especificaba dosis

de glucocorticoide, la proporción de pacientes fue más alta en el grupo de mortalidad con OR = 2.99 ([IC 95% 2.46- 3.64]; I²=40%) como se refleja en la figura 5. Al igual que el uso previo de rituximab OR = 4.03 ([IC 95% 2.85-5.69]; I²=0%) figura 6. Por otro lado, los pacientes en tratamiento previo con antimaláricos predominantemente hidroxicloroquina, se encuentran en menor proporción en el grupo de mortalidad OR = 0.73 ([IC 95% 0.55-0.97]; I² =0%) figura 7.

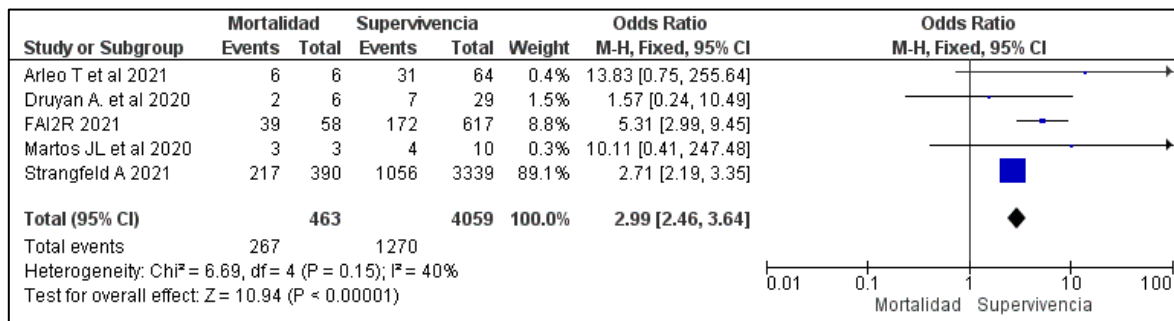


Figura 5. Mortalidad y uso previo de corticoides

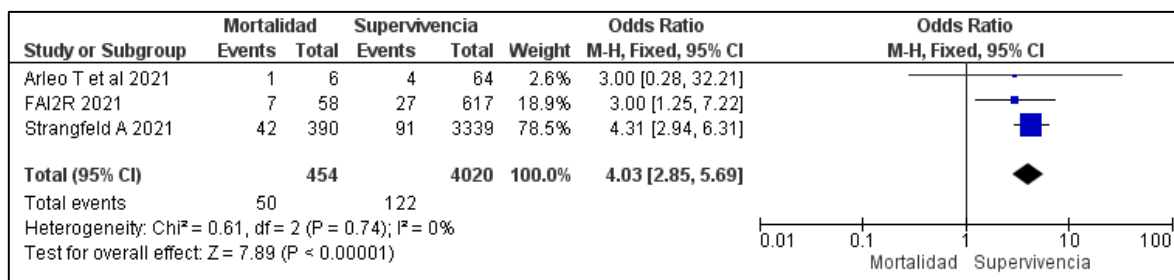


Figura 6. Uso previo de rituximab

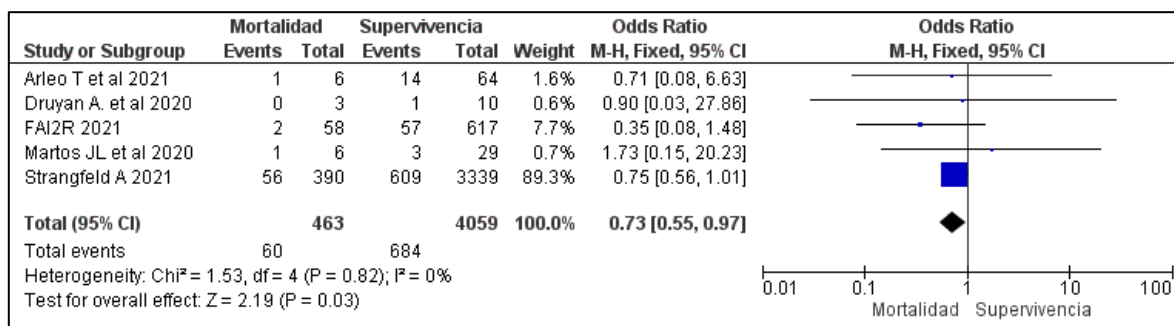


Figura 7. Uso previo de hidroxicloroquina

Discusión

Los estudios sobre el coronavirus-19 (COVID-19) y enfermedades reumáticas han surgido de la necesidad de entender si el uso de fármacos inmunomoduladores o la enfermedad como tal confiere a estos pacientes un mayor riesgo de infección o de peores resultados. Los artículos publicados hasta el momento en su mayoría incluyen: series de casos, información extraída de registros electrónicos de sistemas sanitarios únicos o diseños basados en encuestas (14). La mayoría de las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados se estudian factores relacionados incremento de hospitalización.

No obstante, se publicó el resumen de una revisión sistemática realizada por Sood et. al (15) que incluyó 8 estudios de cohortes observacionales donde se evaluaron las características clínicas de pacientes con infección por COVID- 19 y enfermedades reumáticas, involucra a 6095 pacientes y evidencia una incidencia baja de la enfermedad en pacientes con enfermedades reumáticas, así como bajos desenlaces de mortalidad y hospitalización respecto a otros estudios. Sin embargo, no se dispone de un texto completo aún y se desconoce los estudios incluidos, limitando esto la comparación con la información disponible actual. Por otro lado, en el estudio realizado por Shintaro Akiyama et al (16), en el cual se incluyeron 62 estudios observacionales, obteniendo un total de 319025 pacientes. En el estudio mencionado, se realiza un análisis de metarregresión que mostró que una mayor proporción de hipertensión (coeficiente de regresión: 0,034, IC del 95%: 0,022 a 0,045, $p < 0,001$) y diabetes (coeficiente de regresión: 0,038, IC del 95%: 0,012 a 0,064, $p = 0,004$) se asociaron con una mayor tasa de mortalidad por COVID-19, en cuanto a los tratamientos, una mayor proporción de uso de glucocorticoides tendió a asociarse con una mayor tasa de muerte, lo cual concuerda con lo encontrado en el estudio actual. Cabe resaltar que, en el presente estudio, se encontró que los pacientes con tratamiento previo con antimaláricos se relacionaban con menor mortalidad.

Adicionalmente, los estudios observacionales que reportan mortalidad, como la serie de casos de Scirè, et al. (17) donde se reportaron 123 casos italianos de los cuales el 19% presentó un desenlace fatal, resultado es ligeramente elevado respecto a nuestro estudio, pero que difieren de otras series de casos como la de Gianfrancesco M, et al. (n=600) (18) donde la mortalidad fue del 9%.

Este contraste en los resultados pone en evidencia como las estimaciones pueden diferir de acuerdo con la estrategia de muestreo, el diseño epidemiológico, la población estudiada y el posible sesgo de selección existente de acuerdo con la metodología empleada. A pesar de esto, los resultados sugieren que los pacientes con enfermedades reumáticas no tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 respecto a la población en general (14). Sin embargo, dos estudios (19,20) ponen en evidencia un aumento en el requerimiento de ventilación mecánica invasiva que podría traducirse en peores resultados, es por esta razón que se han buscado factores de riesgo que podrían influir o asociarse con peores desenlaces de la enfermedad en esta población de pacientes.

Con base a estos hallazgos, el objetivo de esta revisión consistió en encontrar factores de riesgo asociados a mortalidad en los pacientes con enfermedades reumáticas teniendo como base estudios que aporten el mayor nivel de evidencia para establecer factores de riesgo como son las cohortes, sin embargo, el número de estudios con este diseño es reducido y se requerirán estudios con un mayor tamaño muestral para tener conclusiones sólidas. No obstante, en nuestro estudio se encontraron hallazgos similares con los estudios descriptivos publicados hasta el momento, encontrándose el uso previo de glucocorticoides, el antecedente de hipertensión arterial, enfermedad pulmonar previa y diabetes como factores que se asocian con mortalidad en este subgrupo de pacientes.

El riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos en el metaanálisis fue moderado por lo que se considera que, aunque pueden ser usados para análisis como en este caso, no llegan a ser comparables con los estudios aleatorizados.

De acuerdo a esto, se encuentran dentro de las limitaciones de este estudio, el hecho de tener un tamaño muestral tan pequeño que no pueda ser extrapolable a toda la población, así como el sesgo de confusión por la no aleatorización y un posible sesgo de selección en cada estudio primario al tener la tendencia de incluirse pacientes con diferente grado de severidad de la enfermedad.

En conclusión, existen factores de riesgo como el uso de glucocorticoides, la presencia de comorbilidades cardiovasculares y pulmonares que podría estar asociado con un peor desenlace de la enfermedad en los pacientes con enfermedades reumáticas, sin embargo, hasta la fecha son pocos los estudios observacionales en su mayoría con tamaño de muestra pequeños por lo que se requieren ensayos con poblaciones más grandes que puedan ser extrapolables a nuestro medio para establecer medidas preventivas al respecto.

Referencias

- (1) Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(4):e00028-20.
- (2) Gralinski LE, Menachery VD. 2020. Return of the coronavirus: 2019- nCoV. *Viruses* 12:135. <https://doi.org/10.3390/v12020135>.
- (3) Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L et al (2020) Enfermedad reumática y COVID-19: datos iniciales de los registros de proveedores de la Alianza global de reumatología de COVID-19. *Lancet Rheumatol.* [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30095-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30095-3)
- (4) Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J (2020) Predictores clínicos de mortalidad por COVID-19 basados en un análisis de datos de 150 pacientes de Wuhan China. *Intensive Care Med* 46 (5): 846–848
- (5) Freitas Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, Rodríguez-Rodríguez L, Font Urgelles J, Madrid García A, et al. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases* 2020 Nov;79(11):1393-1399.
- (6) Montero F, Martínez-Barrio J, Serrano-Benavente B, González T, Rivera J, Molina Collada J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in autoimmune and inflammatory conditions: clinical characteristics of poor outcomes. *Rheumatology international* 2020 Oct 1,;40(10):1593-1598.
- (7) Santos CS, Morales CM, Álvarez ED, Castro CÁ, Robles AL, Sandoval TP. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clinical rheumatology* 2020 Sep 1,;39(9):2789-2796.
- (8) Nuño L, Novella Navarro M, Bonilla G, et al. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1659–1661.
- (9) Filipowicz-Sosnowska A. Comorbilidades y multimorbilidad en enfermedades reumáticas. *Reumatología* . 2019; 57 (1): 1-2. doi: 10.5114 / reum.2019.83232
- (10) Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Current Opinion in Rheumatology* 2020 -12-15; PublishAheadofPrint
- (11) Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases?. *Nature reviews. Immunology.*
- (12) Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777-784
- (13) Sterne JAC, Hernán M,A., Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.

- (14) Gianfrancesco, M., Yazdany, J., & Robinson, P. C. (2020). Epidemiology and outcomes of novel coronavirus 2019 in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Current Opinion in Rheumatology*, 32(5), 434–440.
- (15) Sood A, Galestani A, Murthy V, Gonzalez E, Raji M. COVID-19 Infection Among Patients with Rheumatic Disease on Biologic & Targeted Therapies: A Systematic Review [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72 (suppl 10).
- (16) Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, et al. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis *Ann Rheum Dis* 2021;80:384–391.
- (17) Scirè CA, Carrara G, Zanetti A, Landolfi G, Chighizola C, Alunno A, Andreoli L, Caporali R, Gerli R, Sebastiani GD, Valesini G, Sinigaglia L; Italian Registry of the Italian Society for Rheumatology (CONTROL-19). COVID-19 in rheumatic diseases in Italy: first results from the Italian registry of the Italian Society for Rheumatology (CONTROL-19). *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jul-Aug;38(4):748-753
- (18) Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the rheumatic diseases* 2020 Jul;79(7):859-866
- (19) Ye C, Cai S, Shen G, Guan H, Zhou L, Hu Y, et al. Clinical features of rheumatic patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Annals of the rheumatic diseases* 2020 Aug;79(8):1007-1013.
- (20) D’Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravallese EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US ‘hot spot’. *Annals of the rheumatic diseases* 2020 Sep;79(9):1156-1162.