

## EVOLUCIÓN CLÍNICA Y NIVELES DE ANTI-S SARS-CoV-2 EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y COVID-19

GUSTAVO A. MEDINA<sup>1</sup>, MARÍA PINO<sup>1</sup>, JORGE GEFFNER<sup>2</sup>,  
NATALIA A. PERROTTA<sup>1</sup>, CELINA V. BARRIOS<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>División Reumatología, Hospital de Clínicas José de San Martín,

<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA,

Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

\*La Dra. Celina V. Barrios falleció el día 3 de febrero de 2021

**Resumen** Existen controversias sobre la respuesta humoral al virus SARS-CoV-2 y la seroconversión en pacientes con enfermedades autoinmunes. Hay pocas publicaciones sobre la clínica y la evolución de COVID-19 en este último grupo. El objetivo fue examinar las características clínicas y evolutivas asociadas a COVID-19 y el porcentaje de seroconversión en personas con enfermedades reumáticas. Se incluyeron 53 pacientes principalmente con artritis reumatoide y lupus. La mayoría de sexo femenino y edad promedio  $48 \pm 14$  años. La sintomatología fue fiebre (56%), anosmia (35.8%), disnea (34%), cefalea (30.2%) y tos (30.2%). Duración de infección  $12 \pm 7$  días. Casi la mitad de los pacientes fueron hospitalizados (23, 43.4%), 5 en unidad de cuidados críticos (9.4%) y 3 murieron (5.6%). La prevalencia de uso de esteroides fue de 56.6% (30), con una dosis media 8 mg/d, y 17 (32%) usaban biofármacos inmunosupresores. Hubo correlación entre edad y la necesidad de internación con un riesgo de 9.4% por año. No hubo diferencias con otras variables. Se determinó la presencia en suero de inmunoglobulina IgG contra la proteína S del SARS-CoV-2 en 23/53 pacientes (43.4%), con niveles detectables en 15 (62.2%). Se evaluaron 23 sin enfermedades autoinmunes del tejido conectivo que padecieron COVID-19, 12 tuvieron anticuerpos detectables. La muerte en este grupo de enfermedades reumatológicas fue baja, similar a la comunicada en la población general. Más de la mitad presentó anticuerpos específicos contra el virus independientemente de la medicación utilizada.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, enfermedades reumáticas, seroconversión

**Abstract** *Clinical evolution and levels of anti S SARS-CoV-2 IgG in rheumatic disease and COVID-19.*

Controversies still exist regarding the humoral response to the virus SARS-CoV-2 in convalescent patients and seroconversion in patients with autoimmune diseases. There are few reports on the clinical and evolution of COVID-19 in the latter group. The objective was to examine the clinical and evolutionary characteristics associated with COVID-19 and the percentage of seroconversion in people with rheumatic diseases. Fifty-three patients were included, mainly with rheumatoid arthritis and lupus. The majority were female and average age  $48 \pm 14$  years. Symptoms: fever (56%), anosmia (35.8%), dyspnea (34%), headache (30.2%) and cough (30.2%). Duration of infection  $12 \pm 7$  days. Almost half of the patients were hospitalized (23, 43.4%), 5 in critical care units (9.4%) and 3 died (5.6%). The prevalence of steroid use was 56.6% (30), with an average dose of 8 mg/d, and 17 (32%) used immunosuppressive biopharmaceuticals. There was a correlation between age and the need for hospitalization with a risk of 9.4% per year. There were no differences with other variables. The presence in serum of IgG immunoglobulin against SARS-CoV-2 protein S was determined in 23/53 patients (43.4%), with detectable levels in 15 (62.2%), and in the 23 without autoimmune connective tissue diseases who suffered from COVID-19, 12 had detectable antibodies. Death in this group of rheumatic diseases was low, similar to the general population. More than half had specific antibodies against the virus regardless of the medication used.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, antibodies, rheumatic diseases

En diciembre de 2019 surgieron casos de neumonías causadas por patógenos desconocidos en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. En enero 2020, se identifica un nuevo ARN beta-coronavirus, posteriormente fue nombrado como síndrome coronavirus respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), agente etiológico de la enfermedad denominada COVID-19. La OMS declara la enfermedad por SARS-CoV-2 como una emergencia de salud pública mundial y el 12 de marzo declara la situación de pandemia<sup>1</sup>.

La mortalidad varía según la región. Se estima la misma entre 1 al 20% dependiendo de las características del huésped<sup>2</sup>. Al inicio, se consideraba que afectaba especialmente a mayores de 65 años, con comorbilidades como diabetes mellitus (DMT), hipertensión arterial (HTA) e inmunocomprometidos. En el estudio de Huangy col.<sup>1</sup> se sugiere que los hombres mayores con comorbilidades crónicas son más vulnerables a COVID-19 grave<sup>1</sup>. Los estudios sugieren que existen diferencias entre hombres y mujeres en la respuesta inmunitaria a la infección por COVID-19. Las mujeres, en comparación con los hombres, son menos susceptibles a las infecciones virales basadas en una inmunidad innata diferente, hormonas esteroides y factores relacionados con los cromosomas sexuales. Los genes reguladores inmunitarios codificados por el cromosoma X en el género femenino provocan niveles de carga viral más bajos y menos inflamación que en el hombre, mientras que las células T CD4<sup>+</sup> son más altas con una mejor respuesta inmune. Adicionalmente, las mujeres generalmente producen niveles más altos de anticuerpos que permanecen en la circulación por más tiempo<sup>3</sup>.

Aún es materia de estudio como afecta la COVID-19 a pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo (EATC), con o sin tratamiento inmunosupresor y que característica adopta la respuesta inmunitaria al virus en estos pacientes<sup>4,5</sup>. Murtas y col. encontraron que la enfermedad autoinmune es un factor de riesgo para COVID-19<sup>6</sup>. No se encontró diferencia en las manifestaciones clínicas de COVID-19 entre pacientes con EATC y población general, incluyendo media de días de estadía en el hospital, porcentaje de requerimiento de ventilación mecánica, hallazgos en las radiologías de tórax y tasa de letalidad<sup>1,7</sup>. Por otra parte, la evidencia de alteraciones de la coagulación en algunos casos de COVID-19 puede implicar consideraciones adicionales para la atención clínica de los pacientes con COVID-19 que tienen EATC con presencia de anticuerpos antifosfolípidos, incluido el anticoagulante lúpico, el cual se considera un factor de riesgo de trombosis arterial y venosa. Aunque los estudios aún no han confirmado un riesgo elevado de trombosis entre el subconjunto de pacientes con COVID-19 con anticuerpos antifosfolípidos, la coagulación anormal sugiere que los que poseen ambos factores de riesgo, pueden requerir un seguimiento más estricto debido a la posibilidad de generar eventos trombóticos<sup>8,9</sup>.

Otros estudios mostraron que existiría un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 en quienes recibieron fármacos inmunosupresores biológicos (b-DMARD). Los usuarios de rituximab podrían tener una mayor tasa de infección por SARS-CoV-2 que la población general<sup>6,8,9</sup>. Si bien se observó que las respuestas específicas de las células T son importantes para eliminar la infección, la respuesta de anticuerpos sigue siendo crucial para neutralizar el virus<sup>10</sup>. En general, la inmunosupresión se asocia con un mayor riesgo de infección grave por SARS-CoV-2, por lo tanto, podrían tener también un curso más grave en aquellos pacientes con EATC. Sin embargo, podría haber un posible efecto protector o inclusive terapéutico de ciertas terapias inmunomoduladoras<sup>11</sup>. Entre otros se mencionan prednisona (40 mg/día), antipalúdicos, colchicina, inhibidores de JAK quinazas y antagonistas de IL-6 o IL-1<sup>12</sup>. El uso de esteroides es controversial, ya que su uso crónico se asoció a peor pronóstico, sin embargo el uso en etapa aguda puede mejorar la supervivencia<sup>13</sup>. En el ensayo RECOVERY se mostró que la dexametasona en dosis bajas (6 mg/día) durante 10 días reduce la mortalidad en pacientes ventilados en un 35% y en los que recibieron oxígeno en un 20%<sup>14</sup>.

Se ha demostrado que los adultos inmunodeprimidos producen anticuerpos contra la infección por SARS-CoV-2 de forma eficaz, aunque un poco más tarde en comparación con los controles inmunocompetentes. Sin embargo, hay datos emergentes indicando que las respuestas de anticuerpos a la infección por SARS-CoV-2 pueden ser de corta duración, con una disminución de los niveles séricos a los 3 meses<sup>15</sup>.

La respuesta inmune al SARS-CoV-2 se caracteriza por un fuerte incremento de los anticuerpos anti SARS-CoV-2 luego de la segunda o de la tercera semana a partir del inicio de la enfermedad. Long y col. informa que las respuestas de IgM alcanzan su punto máximo durante la primera semana después de la infección y antes del cambio de clase a IgG (17-19 días)<sup>16</sup>. Otros autores mencionan que tanto la IgM como la IgG suelen aumentar concomitantemente y detectarse a partir de los 10 días de la aparición de los síntomas. Estos autores no proporcionan información sobre el tiempo que permanece dosable la IgG<sup>17</sup>.

La seroconversión IgG se produce luego de los 14 días del inicio de los síntomas, los Ac. generados tienen una adecuada especificidad y sensibilidad<sup>18,19</sup>.

En estudios previos es controvertido el vínculo entre la gravedad de la infección y la respuesta de anticuerpos<sup>10,19</sup>; sin embargo, como concepto general, se asume que a mayor gravedad los niveles de anticuerpos serán superiores. En cuanto a la seroconversión no se ha llegado a un acuerdo en cuanto a que varíen los diferentes grupos etarios<sup>20</sup>. Las pruebas de detección de anticuerpos específicos para el virus SARS-CoV-2 IgG e IgM han mostrado resultados falsos positivos en pacientes con EATC como

lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo y artritis reumatoide (AR)<sup>21</sup>. Se ha informado reacción cruzada de estos Ac. con los de hepatitis A IgG, con el factor reumatoideo y con los Ac. anti ds-DNA, por lo que deben interpretarse de acuerdo al contexto clínico de cada paciente<sup>22</sup>.

En nuestro medio existen muy pocos datos sobre prevalencia, incidencia, características clínicas, curso evolutivo y respuesta inmunitaria humoral de esta infección en EATC.

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas de la COVID-19 en una cohorte con EATC, además de evaluar la prevalencia de anticuerpos de tipo IgG contra la proteína *spike* (S) SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 anti S) en pacientes con y sin EATC que cursaron COVID-19.

## Materiales y métodos

Población de estudio: se consideraron como criterios de inclusión edad mayor a 18 años, de ambos sexos, con EATC que hayan cursado infección por SARS-CoV-2 y con un tiempo no menor a 20 días desde el inicio de los síntomas para la toma de muestra. Se consideró caso clínico de COVID-19 a la definición brindada por el Ministerio de Salud de la Nación. Los pacientes podían tener confirmación por técnica de PCR mediante hisopado nasofaríngeo o contacto epidemiológico estrecho con un caso confirmado y síntomas compatibles. Se realizó también dosaje de anticuerpos IgG anti-proteína S de SARS-CoV-2 a un grupo poblacional sin EATC con antecedentes de COVID-19. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado, la negativa para la firma se consideró criterio de exclusión.

Toma de muestra, almacenamiento y procesamiento: los pacientes concurren con un ayuno de 4 horas. Se realizó punción venosa periférica extrayendo 8 ml de sangre entera, se fraccionó el suero en alícuotas y se almacenó a -20 °C hasta el procesamiento del mismo. Las variables de interés fueron la edad, sexo, tipo de EATC y actividad al momento de la infección, tratamiento inmunosupresor, prevalencia de uso y dosis de esteroides, signos y síntomas de COVID-19, necesidad o no de internación, duración del cuadro viral, diagnóstico (antecedente de PCR positiva o epidemiológico), días desde el primer signo o síntoma de COVID-19 y la toma de muestra para anticuerpos, y niveles de anticuerpos SARS-CoV-2 anti *spike* (S).

La cuantificación de anticuerpos IgG dirigidos contra la proteína S de SARS-CoV-2 se realizó mediante test de ELISA (COVID AR IgG, Laboratorio Lemos SRL. Con desarrollo CONICET, Argentina)

Luego de validar el ensayo con los valores de absorbancia obtenidos tanto del control negativo como del positivo se procedió a calcular la reactividad de las muestras en estudio. Se consideraron negativas a las muestras con un valor de DO 450 nm inferior a 0.237 y positivas a las que tuvieron un valor de DO 450nm superior a 0.289<sup>23</sup>.

Los datos cualitativos se describen como porcentaje, los datos cuantitativos como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC) de acuerdo a la distribución de la variable. Se utilizó chi cuadrado para la evaluar diferencias en variables discretas y test de student o Mann-Whitney para variables continuas, según corresponda. Para las variables

que se asociaron de forma independiente con la variable de resultado dicotómica se realizó un análisis de regresión logística binaria. Se consideró significativa un valor alfa de 5% o menor. Se utilizó IBM SPSS versión 19.

Los datos fueron procesados y presentados de tal manera que resultase imposible la identificación de los pacientes participantes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas José de San Martín de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

## Resultados

Se evaluaron 53 pacientes con EATC, 46 con infección demostrada por técnica de PCR (87%). La mayoría mujeres (81%) y edad media de 48 ± 14 años. La zona de residencia predominante fue el área metropolitana de Buenos Aires (34/53, el 64.2%) que comprende la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y las localidades linderas de la Provincia de Buenos Aires.

Se describieron 61 casos de enfermedades autoinmunes considerando las superposiciones en los 53 pacientes de la muestra. En orden de frecuencia fueron: AR (22/61), LES (17/61), esclerodermia sistémica (7/61), vasculitis primarias (7/61), enfermedad de Still del adulto (7/61), artritis psoriásica (2/61), síndrome antifosfolípido (2/61), síndrome antisintetasa (1/61) y artritis idiopática juvenil (1/61).

Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (21%) y diabetes mellitus no insulino-requiriente (13%). Otras fueron hipotiroidismo (9%), dislipidemia (6%), insuficiencia renal crónica (4%), osteoporosis (2%), amiloidosis (2%), epilepsia (2%), tumores (2%) y asma bronquial (2%). El tabaquismo estuvo presente en el 8% de los pacientes y 9% se clasificaron como ex tabaquistas.

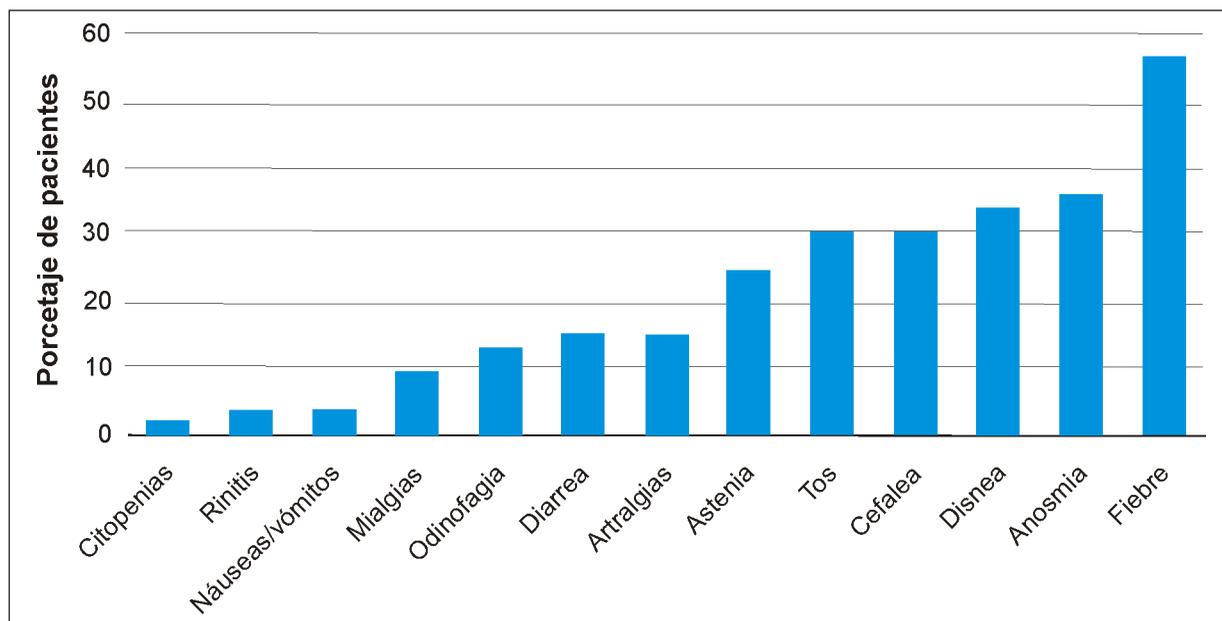
Con respecto a la medicación habitual, 17/53 (32%) utilizaban b-DMARD, siendo los inhibidores del TNF alfa (9/17), rituximab (3/17), abatacept (3/17) y tocilizumab (2/17) los más utilizados. Una paciente, en tratamiento con adalimumab, lo había suspendido por decisión propia al inicio de la epidemia. Durante la infección viral, la mitad (8/16) continuaron con el b-DMARD (5 con anti TNF alfa, 2 con rituximab y 1 con abatacept) y el resto lo suspendió hasta la resolución del cuadro.

Más de la mitad utilizaban esteroides (30/53, 56.6%), la mediana de dosis diaria fue de 8 (RIC 6) mg, y 16 tomaban hidroxicloroquina (30%). El inmunosupresor sintético más frecuente fue el metotrexato (22/53, 41.5%) con una dosis promedio semanal de 15 ± 5.5 mg.

La Figura 1 describe los signos y síntomas durante la infección.

Del total de pacientes, 30/53 (56.6%) cursaron la infección de manera ambulatoria y 23/53 (43.4%) debieron ser ingresados en centros de salud, de los cuales solo 5 (9.4%) requirieron internación en sala de cuidados intensivos y uno de ellos necesitó asistencia respiratoria

Fig. 1.— Signos y síntomas de infección por SARS CoV2 en 53 pacientes con enfermedad autoinmune del tejido conectivo



mecánica. Durante la internación se indicó dexametasona en 11/23, tocilizumab en 1/23, plasma de convalecientes en 3/23 y antibióticos en 12/23.

La mayor proporción de los hospitalizados padecían LES 6/23, seguido por vasculitis 5/23, esclerodermia 5/23, AR 4/23, artritis psoriásica 2/23 y enfermedad de Still del adulto 1/23.

Se registraron 3 muertes: un paciente de 81 años con vasculitis asociada a ANCA, diabetes e insuficiencia renal crónica en diálisis; uno de 53 años con LES y síndrome antifosfolípido y uno de 61 años con esclerodermia asociada a cáncer de cuello de útero estadio IV-B.

Los que utilizaban una dosis diaria de meprednisona mayor o igual a 10 mg mostraron una tendencia a requerir más internaciones (8/12) que los que no utilizaban esteroides o que recibían una dosis estable y menor a 10 mg diarios (15/41,  $p = 0.064$ ).

En la evaluación de variables que predisponen a necesidad de internación se encontró que la edad [OR 1.094 (IC95% 1.008-1.187),  $p = 0.032$ ] fue la única variable que se asoció a internación de manera independiente.

Se determinó la presencia de SARS-CoV-2 anti S en 23/53 (43.4%) pacientes, 15/23 tuvieron niveles detectables de anticuerpos y en 8/23 el resultado fue negativo.

El tiempo de duración del cuadro clínico por COVID-19 mostró una tendencia a ser mayor en los pacientes que desarrollaron anticuerpos que en aquellos que no los desarrollaron ( $14 \pm 8$  vs  $9 \pm 3$  días,  $p = 0.07$ ).

El tiempo transcurrido desde la infección clínica y la toma de muestra de suero para detección de SARS-

CoV-2 anti S fue de  $66 \pm 33$  días ( $69 \pm 38$  días en el grupo con anticuerpos positivos y  $60.5 \pm 24$  en el grupo con anticuerpos negativos,  $p = 0.01$ ).

Entre los 17 pacientes con b-DMARD, 3 usaban rituximab, dos de ellos fueron testeados y ambos desarrollaron anticuerpos. Dos usaban tocilizumab al momento de la infección y solo 1 desarrolló anticuerpos.

De los 15 pacientes con anticuerpos positivos, 7 requirieron internación durante la COVID-19, en contraste con los 8 pacientes con anticuerpos negativos donde solo 1 requirió internación durante el cuadro infeccioso.

La prevalencia de signos y síntomas en cada grupo se representan en el Tabla 1.

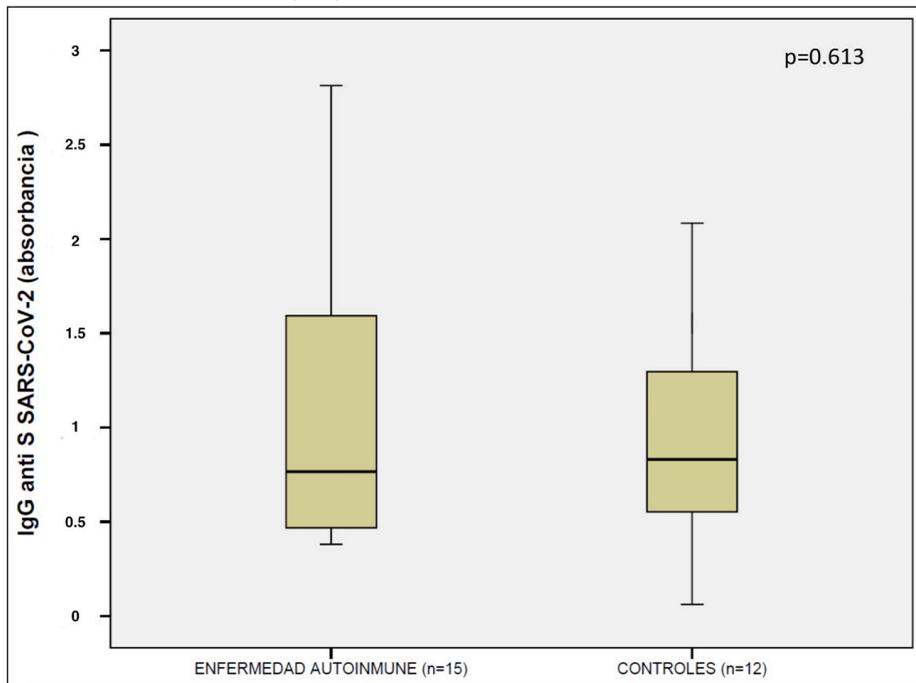
Por otro lado, se incluyeron 23 pacientes que cursaron la infección viral, 19/23 confirmados por PCR, que no tenían EATC para investigar los niveles de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2. En 12/23 se detectaron anticuerpos.

Entre este grupo y los pacientes con EATC hubo diferencias significativas, respectivamente, en la edad ( $35 \pm 9$  vs  $48 \pm 14$  años,  $p < 0.0001$ ), en el género (34.8 vs 81% eran del sexo femenino,  $p < 0.001$ ), el tiempo desde la infección hasta la toma de la muestra para anticuerpos ( $73 \pm 39$  vs  $66 \pm 33$  días,  $p = 0.01$ ) y la necesidad de internación (2/23 vs. 23/53,  $p = 0.032$ ). Por el contrario, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la duración de la enfermedad COVID-19 ( $12 \pm 8$  vs  $13 \pm 7$  días), ni en los niveles de Ac IgG anti-SARS-CoV-2 [0.77 (RIC = 1.47) vs 0.83 (RIC = 0.99)] (Fig. 2).

TABLA 1.– *Pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Signos y síntomas en orden decreciente de prevalencia*

IgG SARS-CoV-2 anti S positivo (n = 15)		IgG SARS-CoV-2 anti S negativo (n = 8)	
	n		n
Fiebre	8	Fiebre	4
Anosmia	7	Tos	4
Cefalea	5	Cefalea	4
Tos	4	Odinofagia	2
Disnea	4	Artralgias	2
Astenia	3	Astenia	2
Mialgias	2	Mialgias	1
Diarrea	2	Náuseas/vómitos	1
Artralgias	2	Diarrea	1
Odinofagia	1	Anosmia	1

Fig. 2.– Dosaje de IgG anti S SARS-CoV-2 en 12 controles y 15 pacientes con enfermedades autoinmunes con anticuerpos positivos



## Discusión

En nuestra serie de pacientes con EATC, el síntoma principal fue la fiebre. Fiebre, disnea, anosmia, tos y astenia acumularon el 80% de la sintomatología.

La mitad usaba esteroides a dosis bajas y un tercio utilizaba b-DMARD, sin embargo, no pareció influir en la evolución de la enfermedad viral. En nuestra serie, el 43.4% requirió hospitalización, un porcentaje similar al comunicado por otros autores<sup>23</sup>. Al igual que en la

cohorte citada, las principales enfermedades fueron LES y vasculitis primarias. La edad avanzada fue una variable relacionada con la necesidad de internación. Hubo mayor prevalencia de internados en el grupo que utilizaba esteroides a dosis de 10 mg diarios o mayores, aunque no alcanzó un nivel estadístico de significancia.

Pocos necesitaron del ingreso a unidad de cuidados intensivos (9.4%). El porcentaje de fallecidos fue de 5.6%, ligeramente menor a lo informado en otras series<sup>13</sup>.

Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa la prevalencia de anticuerpos IgG anti S SARS-CoV-2 en una población de pacientes con EATC en la República Argentina.

Se detectaron anticuerpos en concentraciones significativas en el 62% de los pacientes luego de la recuperación de COVID-19.

Mayor cantidad de pacientes en el grupo con anticuerpos habían requerido internación durante el curso de la infección viral, asumiendo que tuvieron un cuadro clínico más grave, aunque no fue significativo desde el punto de vista estadístico. No hubo diferencias entre ambos subgrupos con respecto a la edad, la duración de la enfermedad, la dosis de esteroides o uso de inmunosupresores.

En la población sin EATC la prevalencia de anticuerpos fue de 52.1%.

El estudio no fue diseñado para comparar entre ambos grupos y la distribución de variables no fue similar, con diferencias significativas como la mayor prevalencia de sexo femenino en los pacientes con EATC y mayor edad media. Sin embargo, los valores de anticuerpos en suero fueron similares en ambos grupos.

Tal como sugiere nuestro estudio, los pacientes con EATC desarrollarían una respuesta inmune humoral contra SARS-CoV-2 similar a la población general, a pesar del compromiso del sistema inmunitario por las distintas enfermedades de base y los fármacos inmunomoduladores utilizados en el tratamiento.

Debido a algunas de las limitaciones de nuestro estudio como la poca cantidad de pacientes y la evaluación transversal sin seguimiento, desconocemos si estos anticuerpos persisten en el tiempo. Creemos necesario realizar estudios con mayor número de casos y seguimiento clínico y serológico.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Huang Y, Chen Z, Wang Y, et al. Clinical characteristics of 17 patients with COVID-19 and systemic autoimmune diseases: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1163-9.
- Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 773.
- Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34: 339-43.
- Simon D, Tascilar K, Krönke G, et al. Patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving cytokine inhibitors have low prevalence of SARS-CoV-2 seroconversion. *Nat Commun* 2020; 11: 3774.
- Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1170-3.
- Murtas R, Andreano A, Gervasi F, et al. Association between autoimmune diseases and COVID-19 as assessed in both a test-negative case-control and population case-control design. *Auto Immun Highlights* 2020; 11: 15.
- D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, 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'. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1156-62.
- Spihlman AP, Gadi N, Wu SC, Moulton VR. COVID-19 and systemic lupus erythematosus: focus on immune response and therapeutics. *Front Immunol* 2020; 11: 589474.
- Lerma LA, Chaudhary A, Bryan A, Morishima C, Wener MH, Fink SL. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Transl Autoimmun* 2020; 3: 100073.
- Guilpain P, Le Bihan C, Foulongne V, et al. Response to: 'Severe COVID-19 associated pneumonia in 3 patients with systemic sclerosis treated with rituximab' by Avouac et al. *Ann Rheum Dis* 2020; 217955.
- Picchianti Diamanti A, Rosado MM, Pioli C, Sesti G, Lagana B. Cytokine release syndrome in COVID-19 patients, a new scenario for an old concern: the fragile balance between infections and autoimmunity. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 3330.
- Burrage DR, Koushesh S, Sofat N. Immunomodulatory drugs in the management of SARS-CoV-2. *Front Immunol* 2020; 11: 1844.
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, 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. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 859-66.
- Gapud EJ, Kronbichler A, Gauckler P, Geetha D. Immunotherapy for ANCA-associated vasculitis during the COVID-19 pandemic. *Eur J Rheumatol* 2020; 7: S121-8.
- Freeman MC, Rapsinski GJ, Zilla ML, Wheeler SE. Immunocompromised seroprevalence and course of illness of SARS-CoV-2 in one pediatric quaternary care center. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10:426-31.
- Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 845-8.
- Murchu EO, Byrne P, Walsh KA, et al. Immune response following infection with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: a rapid review. *Rev Med Virol* 2021; 31:e2162.
- Caturegli G, Materi J, Howard BM, Caturegli P. Clinical validity of serum antibodies to SARS-CoV-2: a case-control study. *Ann Intern Med* 2020; 173: 614-22.
- Phipps WS, SoRelle JA, Li QZ, et al. SARS-CoV-2 antibody responses do not predict COVID-19 disease severity. *Am J Clin Pathol* 2020; 154: 459-65.
- Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun* 2020; 11: 4704
- Georgiev T, Angelov AK. Complexities of diagnosis and management of COVID-19 in autoimmune diseases: potential benefits and detriments of immunosuppression. *World J Clin Cases* 2020; 8:3669-78
- Paiva KJ, Grisson RD, Chan PA, et al. Validation and performance comparison of three SARS-CoV-2 antibody assays. *J Med Virol* 2021; 93: 916-23.
- Ojeda DS, Gonzalez Lopez Ledesma MM, Pallarés HM, et al. Emergency response for evaluating SARS-CoV-2 immune status, seroprevalence and convalescent plasma in Argentina. *PLoS Pathog* 2021; 17:e1009161