

## PROYECTO ENEIDA

### Título del Proyecto: INFECCIÓN POR EL SARS-CoV-2 EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

**Acrónimo:** COVID-19-EII

**Investigadores solicitantes:** Ignacio Marín, Iago Rodríguez, Yamile Zabana

Socios de GETECCU: sí

Correo electrónico: [yzabana@gmail.com](mailto:yzabana@gmail.com)

Teléfono: 635300926

**Investigador de referencia:** Maria Esteve

Centro de Trabajo: Hospital Universitari Mútua Terrassa

Socio de GETECCU  O Sí  O No

Correo electrónico: ...mestevecomas@telefonica.net.....

Teléfono: .619393947.....

### ANTECEDENTES DEL TEMA

A principios de diciembre de 2019 se describieron en Wuhan, la capital de la provincia china de Hubei, los primeros casos de una neumonía de origen desconocido (1). A finales de diciembre de dicho año el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades envió un equipo de trabajo específico a la región para estudiar el origen de este proceso, consiguiendo aislar el 7 de enero de 2020 al agente causal (2). Este era un nuevo betacoronavirus RNA, denominado finalmente por la Organización Mundial de la Salud en febrero de 2020 como coronavirus 2019 (SARS-CoV-2).

Parece que el brote epidemiológico comenzó con una transmisión zoonótica en un mercado de marisco y animales vivos, pero pronto se demostró que el virus se transmitía de forma eficaz entre humanos. El cuadro clínico de la infección COVID-19 es muy diverso, incluyendo desde la infección asintomática, cuadros leves en el tracto respiratorio superior, y neumonías víricas graves con fallo respiratorio asociado que pueden llegar a producir la muerte. El brote epidemiológico iniciado en China pronto se fue extendiendo a diversos países, como Corea, Irán e Italia, pasando posteriormente a España, a pesar de haberse adoptado intentos de medidas de contención epidemiológica a nivel internacional.

En España los casos se dispararon después del 25 de febrero de 2020, cuando comenzó a hacerse la prueba del COVID-19 a pacientes con neumonías de origen desconocido, ya que hasta ese momento el protocolo era aplicar test solo a personas que hubieran tenido contacto con casos confirmados o que hubieran visitado las zonas definidas en ese momento como de riesgo.

A fecha de 12 marzo de 2020, en España ya existen declarados más de 5700 casos de la infección por COVID-19, incluyendo 84 muertes directamente relacionadas con la infección (3).

No existen datos sobre cómo la enfermedad llamada COVID-19 puede desarrollarse en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ni si el tratamiento que reciben estos pacientes para su EII de base (que incluye corticoides sistémicos, fármacos

inmunosupresores y biológicos en muchos casos) puede influir en el curso clínico de la enfermedad. De hecho, a fecha de 8 de marzo de 2020, no había pacientes con EII incluidos en las series de los 3 hospitales más grandes de Wuhan, ni tampoco en la *IBD Elite Union* que engloba a los 7 mayores centros de referencia de EII de China, y que incluye más de 20.000 pacientes (4). Existe una iniciativa propuesta desde Estados Unidos para realizar un registro internacional de pacientes con EII e infección COVID-19 (<https://covidibd.org>).

En la literatura hay muy pocos datos de cómo otras infecciones virales como, por ejemplo, la gripe (5), pueden comportarse en los pacientes con EII, ni si estos pacientes tienen una mayor predisposición a padecer estas infecciones. En el único estudio de base poblacional publicado sobre prevalencia de gripe y su impacto en los pacientes con EII se demuestra que el riesgo de contraer gripe y de complicaciones está aumentado en pacientes con EII y que el tratamiento con corticoides incrementa este riesgo. Es llamativo de todas formas que el inmunosupresor predominante de esta cohorte son los corticoides, con mucha diferencia respecto a inmunosupresores y biológicos, lo que puede justificar la asociación de la infección con esteroides y no con el resto de inmunosupresores.

En base a esta información y ante la presencia de un virus con elevada contagiosidad es sorprendente que se hayan declarado tan pocos casos de COVID-19 en pacientes con EII (4).

El registro exhaustivo de los casos detectados en los pacientes con EII es una oportunidad única para saber la actitud a seguir ante esta infección y otras infecciones similares para las que no tenemos respuestas claras (por ejemplo, si hay que retirar o no los inmunosupresores durante el período de estado de la infección, si hay que hacer recomendaciones a determinados grupos más expuestos –maestros, sanitarios- etc).

Los objetivos del estudio COVID-19-EII son 1) Describir la incidencia y características de la infección por SARS-CoV-2 en la cohorte ENEIDA de pacientes con EII durante el período epidémico y 2) conocer el curso de la enfermedad y su relación con el tratamiento inmunosupresor y la comorbilidad.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con EII y tratamiento inmunosupresor tienen un riesgo aumentado de contraer una infección debido al SARS-CoV-2 y presentan una peor evolución que los pacientes sin tratamiento inmunosupresor.

## **TIPO DE ESTUDIO**

1- Estudio de cohortes, descriptivo, observacional.

2- Estudio de casos y controles (apareados 1:2) en pacientes con EII y que contraigan la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) (casos) y pacientes sin infección (controles).

## **OBJETIVOS**

### **PRIMARIOS:**

- Evaluar la incidencia, forma de presentación clínica, criterios de gravedad y mortalidad de la infección por SARS-CoV-2 en un periodo de alto contagio y durante 4 meses en los pacientes con EII registrados en ENEIDA.

- Clarificar si la evolución de los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor y/o biológico evolucionan peor que los pacientes que no lo reciben
- Determinar factores clínicos, demográficos, epidemiológicos que se asocian al riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2.

#### SECUNDARIO:

- Evaluar qué influencia tiene la infección por SARS-CoV-2 en la evolución de la EI y su tratamiento al año de la infección.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

#### POBLACIÓN A ESTUDIO

La población potencial son los pacientes con EI, registrados en la base ENEIDA (63.662 pacientes a 1 de mayo 2020).

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluirán a todos los pacientes con EI (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) con infección posible o confirmada por SARS-CoV-2, con independencia del tratamiento de base, durante un periodo de 4 meses ( 1 de marzo- 15 de junio 2020).

#### DEFINICIONES:

Se considera **caso** al paciente que presenta **infección confirmada** (PCR + o serología (IgM o IgG) para SARS-CoV-2) y con clínica compatible de COVID-19, o al paciente con **infección muy probable** (clínica compatible de COVID-19 pero sin la realización de PCR o serología para SARS-CoV-2).

Definición de COVID-19: c Fiebre (>38°C) y clínica respiratoria (tos y/o disnea) en el contexto epidemiológico.

No se considera caso:

- paciente con clínica leve (compatible con resfriado de vías altas, odinofagia, etc) o sin clínica y que haya estado en contacto con un caso positivo de COVID-19
- Positividad de PCR o serología para SARS-CoV-2 para en paciente *asintomático*.

Se considera **control** el paciente que, durante el mismo periodo de tiempo, no ha tenido ninguna clínica respiratoria, ni fiebre y por tanto no ha tenido COVID-19. Un paciente con mínima clínica respiratoria o fiebre no filiada, aunque no sugestiva de COVID-19, no es incluíble como control.

Se hará un **emparejamiento** 1 caso: 2 controles por edad (+/- 5 años), tipo de enfermedad (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), sexo, y centro de referencia (debiendo ser residentes del área de cobertura del centro concreto para asegurar el mismo factor de riesgo epidemiológico).

En este sentido hay una serie de consideraciones que deberán tenerse en cuenta al hacer el emparejamiento:

1- No sabemos en este momento cual va a ser la política de determinación de PCR en los pacientes con EII y probable COVID-19. El momento que vivimos es tan caótico y cambiante que en base al registro de casos confirmados y probables deberá tomarse una decisión *a posteriori* sobre cómo hacer el emparejamiento.

2. En los pacientes con EII el número de determinaciones puede ser mayor por el hecho de estar inmunosuprimidos, pero esto no siempre será así y dependerá de la política que se haya seguido en cada área, e incluso cada hospital. Este aspecto deberá analizarse *a posteriori*, preguntando en cada área la actitud que se ha seguido. Actualmente cualquier suposición sobre la actitud que se va a seguir en cuanto a política de determinación es muy aventurada.

3. Al analizar los resultados habrá que realizar un análisis por separado de los casos con infección muy probable y los casos confirmados por PCR.

El consentimiento informado será el mismo que tendrá que firmar para su inclusión en ENEIDA, por lo que no se firmará un consentimiento específico.

Se define **infección relevante o grave** la que requiere de ingreso hospitalario, presenta complicaciones, ingreso en UCI y necesidad de medidas de reanimación (drogas vasoactivas, etc.) o muerte.

## **MÉTODOS**

Para la realización de este estudio se añadirá un apartado exclusivo para el estudio en el ENEIDA Advanced donde se recoja tantos casos como controles.

Los controles serán reclutados al acabar la inclusión de los casos y después de asegurar con el paciente, vía presencial o telemática que durante el período de estudio no ha tenido clínica sugestiva. Los controles serán pre-seleccionados desde las bases de cada centro participante por el/la monitor/a del estudio. Los investigadores deberán confirmar que el sujeto considerado como control cumple los criterios de inclusión.

Es fundamental insistir en la relevancia de rellenar la pestaña de comorbilidad no inmunomediada en ENEIDA y revisar que todos los tratamientos para la EII estén al día, a medida que se vayan introduciendo los casos. Para los controles deberán recogerse las mismas variables de estudio.

Todas las variables necesarias para realizar el estudio se exponen en el documento: ***Guía de Uso ENEIDA-COVID-19-EII, que se adjunta adicionalmente.***

## **Análisis estadístico**

Se realizará un estudio inicial de toda la cohorte infectada para evaluar factores relacionados con infección relevante o grave.

En el estudio de casos y controles se compararán las características basales y de seguimiento entre los casos y los controles. Las variables cuantitativas se compararán mediante la *t* de Student para datos paramétricos y el test de Mann-Whitney para datos no paramétricos, mientras que las variables cualitativas se compararán mediante

el test de la  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher según proceda. Se realizarán análisis de regresión logística para estudiar las variables relacionadas con la existencia de infección (en comparación con la población no infectada) y de infección grave (dentro de la población infectada) y mortalidad. Se medirá la intensidad de las asociaciones significativas mediante el cálculo de la OR y su intervalo de confianza del 95%.

### **Calendario de trabajo**

Inclusión de casos y seguimiento de controles: se podrá iniciar a partir de marzo 2020, pero se insistirá del 15 de junio al 1 de julio 2020.

Análisis de resultados julio-agosto 2020.

Elaboración de un primer manuscrito con la cohorte de pacientes infectados: octubre 2020.

Finalización de seguimiento de casos e inclusión de controles: marzo 2021.

Redacción de un segundo manuscrito: mayo 2021.

### **Bibliografía:**

1.- Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. NEJM 2020; 382: 727-33

2.- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. *ahead of print*. 12.3.20

3.- <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/>

4.- Mao R, Liang J, Shen J, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; published online March 11, 2020

5.- Tinsley A, Navabi S, Williams ED, et al. Increased risk of influenza and influenza-related complications among 140,480 patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2019; 25 (2): 369-76