







COVID-19 y la respuesta inflamatoria en la enfermedad reumática COVID-19 and the inflammatory response in rheumatic disease

Danay Castro-Iglesias^{1,2}  , Marelys Castro-Iglesias^{1,2} , Claudia Margarita Aguirre-Castro³ 

¹Centro Internacional de Salud La Pradera (CIS La Pradera). La Habana. ²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. ³Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Miguel Enríquez". La Habana. Cuba.

Recibido: 6 de noviembre de 2020

Aceptado: 21 de enero de 2021

RESUMEN

Fundamento: la invasión tisular directa del SARS-CoV-2, agente causante de la COVID-19, puede provocar una respuesta inmune exagerada del huésped, desarrollando una tormenta de citocinas. Conocer las enfermedades autoinmunes que se caracterizan por un estado proinflamatorio, aterosclerosis acelerada e incremento de la incidencia de complicaciones vasculares, debe permitir una mejor predicción de complicaciones en estos pacientes, si fueran infectados con el SARS-CoV-2.

Objetivo: actualizar información científica acerca del papel de la inflamación y su relación con las enfermedades reumáticas autoinmunes en el contexto de la COVID-19.

Métodos: se realizó una búsqueda de información en las bases de datos y servicios especializados: PubMed, LILACS, Google Scholar, boletines de actualización y páginas del sistema de salud de Cuba. Además, se tuvieron presente criterios de especialistas nacionales con experiencia. Se seleccionaron un total de 50 artículos.

Resultados: el tema es de interés por los especialistas, reflejado en una amplia producción científica. En general, se refiere que la elevada producción de autoanticuerpos, ya sea secundaria a la enfermedad reumática o por una infección intercurrente, pueden estar implicados en el desarrollo de la disfunción endotelial, la progresión y la ruptura de la placa aterosclerótica. Se ha demostrado que las enfermedades crónicas autoinmunitarias se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular.

Conclusiones: a pesar de no existir estudios concluyentes reportados en la literatura científica, los pacientes con enfermedad reumática deben evaluarse como posible mal pronóstico, si llegaran a adquirir la COVID-19.

Palabras clave: ENFERMEDADES AUTOINMUNES; ENFERMEDAD REUMÁTICA; ATROSCLEROSIS; COVID-19, CORONAVIRUS SARS-COV-2.

Descriptores: ENFERMEDADES AUTOINMUNES; ENFERMEDADES REUMÁTICAS; ATROSCLEROSIS; INFECCIONES POR CORONAVIRUS.

ABSTRACT

Background: the direct tissue invasion of SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19, can cause an exaggerated immune response from the host, developing a cytokine storm. Knowing the autoimmune diseases that are characterized by a pro-inflammatory state, accelerated atherosclerosis and an increase in the incidence of vascular complications, must lead to a better prediction of complications in these patients if they were infected with SARS-CoV-2.

Objective: to update on scientific information about the role of inflammation and its relationship with autoimmune rheumatic diseases in the context of COVID-19.

Methods: an information search was carried out in the databases and specialized services: PubMed, LILACS, Google Scholar, update bulletins and pages of the Cuban health system. In addition, criteria from experienced national specialists were taken into account. A total of 50 articles were selected.

Results: the subject is of interest to specialists, reflected in a wide scientific production. In general, it is stated that the high production of autoantibodies, whether secondary to rheumatic disease or due to intercurrent infection, may be involved in the development of endothelial dysfunction, the progression and rupture of atherosclerotic plaque. Chronic autoimmune diseases have been shown to be associated with high cardiovascular morbidity and mortality.

Conclusions: despite the lack of conclusive studies reported in the scientific literature, patients with rheumatic disease should be evaluated as a possible poor prognosis if they were to acquire COVID-19.

Keywords: AUTOIMMUNE DISEASES; RHEUMATIC DISEASE; ATROSCLEROSIS; COVID-19, CORONAVIRUS SARS-COV-2.

Descriptors: AUTOIMMUNE DISEASES; RHEUMATIC DISEASES; ATROSCLEROSIS; CORONAVIRUS INFECTIONS.



Citar como: Castro-Iglesias D, Castro-Iglesias M, Aguirre-Castro CM. COVID-19 y la respuesta inflamatoria en la enfermedad reumática. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2021; 46(2). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/2586>.



INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo severo del coronavirus 2 (SARS-CoV-2), apareció por primera vez en Wuhan, China. La Organización Mundial de la Salud la declaró oficialmente pandemia en marzo de 2020. ⁽¹⁻³⁾ Ya para agosto de 2020 se calculaban a nivel mundial más de 10 millones de personas contagiadas con el virus, lo que ha impactado en los sistemas de salud hasta prácticamente su colapso, provocando millares de muertes. En ese periodo de tiempo, cifras alarmantes destacaban ya a los Estados Unidos de Norte América con unos 2737600 contagiados y más de 128471 muertes, seguido de Brasil, Perú, México y Colombia entre los punteros con mayor afectación. En Cuba se reportaron para finales del mes de agosto 4065 casos de pacientes infectados por la COVID-19. ⁽⁴⁾

Hasta los primeros días de septiembre 2020 se reportaban 185 países con la COVID-19, con una letalidad del 3,35 %, las Américas en ese momento representaba el epicentro de la enfermedad, con una representación de la letalidad de 3,49 %. ⁽⁴⁾ Cuba, con un sistema de salud bien organizado, implementó medidas preventivas de aislamiento y desinfección para enfrentar la COVID-19, así como protocolos de actuación, ⁽⁵⁾ logrando una letalidad de 1,3 % en ese mes de referencia. ⁽⁴⁾

Los pacientes con enfermedades comórbidas previas: cardiovasculares, respiratorias crónicas, diabetes, y otras, son considerados de alto riesgo para desarrollar una forma severa de la enfermedad. ⁽⁶⁾ Si bien gran parte de la atención se ha centrado en las complicaciones pulmonares, es importante que los médicos estén al tanto de las complicaciones vasculares, que pueden contribuir de manera significativa a la mortalidad asociada con esta enfermedad. ⁽⁷⁾

La inflamación representa una compleja red de interacciones entre factores solubles y elementos celulares, que puede originarse en cualquier tejido en respuesta a una agresión traumática, infecciosa, postisquémica, tóxica o autoinmunitaria. Investigaciones llevadas a cabo en la última década han demostrado el papel clave de la inflamación en la aterosclerosis, lo que representa un nuevo paradigma y un cambio conceptual con implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. ^(8,9)

En la actualidad se asume que la aterosclerosis es el resultado de una respuesta inflamatoria crónica de la pared arterial en relación con factores de riesgo vascular (dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, obesidad), los mismos factores que han sido descritos como de alto riesgo a complicaciones en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Ellos condicionan una alteración del proceso renovación /reparación de la pared vascular. La inflamación promueve, no solo el inicio de la lesión, sino también la progresión y desarrollo de complicaciones aterotrombóticas responsables de

cuadros clínicos, como el infarto agudo del miocardio y los accidentes cerebrovasculares isquémicos (ictus), principales causas de mortalidad en nuestro medio. El reconocimiento de que la inflamación es clave en la patogenia de la aterosclerosis ha sido la base de estudios que demuestran la presencia de aterosclerosis acelerada en enfermedades inflamatorias reumáticas crónicas. ^(10,11)

Las enfermedades autoinmunes reumáticas constituyen un problema de salud global. A nivel mundial cerca del 5 % de la población desarrolla enfermedades autoinmunes, fundamentalmente mujeres con un 70 % y su inicio entre 16 y 55 años. La población afroamericana, hispana y asiática, tiene genéticamente un riesgo mayor para morbilidad en estos pacientes. ⁽¹²⁾ La característica principal es la pérdida de tolerancia intracelular y extracelular a antígenos que conducen a una profunda anormalidad de la respuesta inmune con la formación de inmunocomplejos, antígeno-anticuerpos, que causan daño vascular y tisular. ⁽¹³⁾ Las infecciones virales afectan los tejidos por estimulación de las células dendríticas plasmocitoides, las cuales activan, a su vez, el sistema inmune vía TOLL Like receptors (TLR), lo cual resulta en la producción de citoquinas por células inmunes, incluyendo interferón alfa tipo 1 (IFN-1). ⁽¹⁴⁾ Los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes, debido al proceso de inflamación sistémica subyacente, aterosclerosis acelerada y al uso de terapias inmunosupresoras tienen un alto riesgo de desarrollar infecciones, por lo que se hace necesario prestar una atención especial.

Resultados de estudios epidemiológicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR) indican un incremento de la prevalencia de episodios cardiovasculares y de mortalidad vascular, comparados con grupos de edad y sexo similares. ^(15,16) Con estos conocimientos, que relacionan las altas morbilidades y mortalidad por enfermedades vasculares, en estos pacientes, con afecciones reumáticas, se hace necesario en estos tiempos prestar una atención especial al elevado riesgo de desarrollar infecciones, teniendo estos elementos de la patogenia relacionados a la inflamación sistémica subyacente, con un daño endotelial que ocupa todo el árbol vascular y, a su vez, el uso de terapias inmunosupresoras. ^(17,18)

A medidas que avancemos en las investigaciones, se podrá conocer si es realmente la COVID-19 capaz de desencadenar una enfermedad reumática autoinmune y/o provocar brotes de la enfermedad, en teoría pudiera ser causal o determinar el empeoramiento en estos pacientes. Son pocos los estudios que han evaluado la relación entre infecciones respiratorias de etiología viral y el desarrollo de enfermedades reumáticas autoinmunes, un estudio evaluó para influenza y coronavirus en asociación con un número de casos con artritis reumatoide. ⁽¹⁹⁻²¹⁾

Doran y colaboradores, en estudio comparando grupos de 609 pacientes con o sin artritis

reumatoide, evidencia que estos últimos tenían un mayor riesgo para desarrollar infecciones y sufrir hospitalizaciones, que los que no presentaban esta condición.⁽²²⁾

A la luz de las consideraciones anteriores, amortiguar la respuesta inflamatoria sistémica en COVID-19 podría ser crucial, no solo para controlar la afectación pulmonar sino también para reducir las complicaciones vasculares agudas en pacientes con una aterosclerosis acelerada por enfermedades autoinmunes subyacentes, por lo que en el presente artículo de revisión se muestran evidencias científicas que permitan a los profesionales de la salud trabajar de forma continua en estrategias y protocolos de actuación, que tributen en un mejor manejo y resultados en la atención de pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes infectados por la COVID-19.

Por ello, se presenta un estudio de revisión y actualización acerca del papel de la inflamación y su relación con las enfermedades reumáticas autoinmunes en el contexto de la COVID-19. Fue realizada una amplia búsqueda de información en las bases de datos y servicios especializados: PubMed, LILACS, Google Scholar, boletines de actualización de los sitios WEB, páginas de salud del MINSAP de Cuba, y resúmenes seleccionados por su calidad metodológica. A partir de la información recogida y considerando las principales experiencias y el conocimiento internacional acumulado, además de los criterios de especialistas nacionales con experiencia y con los que intercambiamos en el trabajo asistencial e investigación científica, y en general las experiencias generadas por el sistema de salud cubano, se elaboró este artículo de revisión. Se seleccionaron un total de 50 artículos para su inclusión, principalmente del período comprendido desde abril a septiembre de 2020.

DESARROLLO

Situación taxonómica del SARS-CoV-2 y la respuesta inflamatoria

Los coronavirus son virus cuyo genoma es una molécula de ARN de cadena sencilla y polaridad positiva (lo que significa que la secuencia de bases es la misma que la de los ARNs mensajeros). Todos los virus con genoma ARN necesitan para su replicación de una enzima que no existe en las células, una ARN-polimerasa dependiente de ARN, es decir, una polimerasa que fabrica ARN tomando ARN como molde. Esta enzima debe estar, por tanto, codificada por un gen viral.⁽²³⁾ El primer paso de la infección celular por coronavirus es la unión del virión a receptores en la superficie celular. La glicoproteína S del SARS-CoV-2 se une al receptor celular, que es la enzima convertidora de angiotensina 2. La estructura de la proteína S y su interacción con el receptor han sido analizadas con detalle.⁽²⁴⁾ La enzima convertidora de angiotensina 2 es también el receptor para SARS-CoV, pero la afinidad con la que se une la proteína S de SARS-CoV-2 es de 10 a 20 veces mayor, lo que puede

explicar la mayor contagiosidad del nuevo coronavirus.⁽²⁵⁾

La respuesta inflamatoria tiene valor defensivo, ya que promueve la salida de leucocitos de los vasos sanguíneos y su acumulación; en la literatura científica existen referentes que permiten señalar que los pacientes con enfermedad reumática, aunque no tengan contacto con la COVID-19, se remarcan como de mal pronóstico, si llegaran a adquirir la enfermedad, al igual que los factores comunes a la población general: edad avanzada y comorbilidades como la HTA. Una inflamación excesiva incrementará la gravedad del proceso, la situación extrema es la inflamación generalizada (SIRS), que aparece como consecuencia de una liberación masiva de citosinas proinflamatorias (interleucina 1, factor necrosante de tumores alfa, interleucina 6, interleucina 12, quimiocinas...), lo que se conoce como "tormenta de citocinas".⁽²⁶⁾

Las respuestas inmunitarias fisiológicas son coordinadas y se resuelven por sí solas, mientras que la activación inmunitaria incontrolada en algunos pacientes con infección, enfermedad reumática autoinmunitaria o terapia con receptor de antígeno quimérico-linfocito T (linfocito CAR-T) produce síndromes de hiperinflamación. Estos síndromes se caracterizan por la sobreproducción de citocinas y otras moléculas proinflamatorias secretadas. La evidencia emergente sugiere que un subconjunto de pacientes con COVID-19 desarrolla un síndrome de tormenta de citocinas (CSS), que se asocia con elevación de citocinas proinflamatorias, incluidas IL-6, IL-2R, IL-8, TNF- α y G-CSF,⁽²⁷⁾ similar a la producción excesiva de citocinas por los monocitos / macrófagos y neumocitos que se infiltran en los pulmones, que se observa en la infección por SARS-CoV-1 y síndrome respiratorio de Oriente Medio-CoV (MERS-CoV).⁽²⁸⁾

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 presentan un espectro que va desde la ausencia de síntomas hasta las formas más graves, que requieren cuidados intensivos y tienen una alta mortalidad. La mayoría de las publicaciones realizadas y observaciones de series de pacientes afectados por la COVID-19, incluso en aquellos que han sufrido decesos, han demostrado que las enfermedades comórbidas, en su mayoría las que se comportan como factores de riesgo de la aterosclerosis y otras como enfermedades consecuentes de la misma, tienen un riesgo incrementado de sufrir una enfermedad por COVID más severa.

Hay una serie de factores que influyen significativamente en la gravedad de la COVID-19 y sus tasas de mortalidad: la edad avanzada y determinadas patologías previas (enfermedad cardiovascular, diabetes descompensada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión, cáncer, situaciones de inmunosupresión).⁽²⁹⁾ Las características clínicas de los eventos que se presentan en los pacientes tienen similitud con lo que sucede en una serie de enfermos

con afecciones autoinmunes reumáticas, debido a que desarrollan procesos inflamatorios sistémicos y su tratamiento está basado en el uso de drogas, incluso biológicas, que incrementan el riesgo de infecciones.⁽³⁰⁾

Enfermedad reumática y el papel de la aterosclerosis en el contexto de la COVID-19

En las enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES), existe una rápida progresión de la aterosclerosis, lo cual hace suponer que los mecanismos autoinmunes inflamatorios están muy relacionados con la formación y progresión de la placa aterosclerótica.⁽³¹⁾ Es importante el conocimiento de estos elementos cuando nos enfrentamos a un paciente donde se sospecha la COVID-19, pues debemos suponer en ellos el alto riesgo de complicaciones vasculares por la presencia de una disfunción endotelial y un sistema inmunológico incompetente.

En el mecanismo de la aterosclerosis subclínica en pacientes con enfermedad reumática, se ha descrito la influencia tanto de la presencia de factores de riesgo tradicionales como el proceso inflamatorio y los mecanismos autoinmunes. Los autoanticuerpos, los autoantígenos, citocinas proinflamatorias y agentes infecciosos juegan un importante papel en este proceso, de ahí el riesgo en este grupo de pacientes de sufrir complicaciones vasculares ante la presencia del SARS-CoV-2. Se conoce que la inflamación propia de la enfermedad reumática representa un factor fundamental para el desarrollo prematuro de esta enfermedad aterosclerótica y este proceso aterogénico se ve acelerado debido a diversos factores, como: a) el aumento de niveles de citocinas proinflamatorias circulantes, como son la IL-1, IL-6 y TNF alfa, siendo la IL-1 la más común entre la AR y la aterosclerosis; b) elevación de la expresión de moléculas de adhesión, como las moléculas de adhesión intercelular (ICAM)-1, moléculas de adhesión vascular (VCAM)-1 y E-selectina; c) activación del endotelio vascular debido a la presencia de inmunocomplejos y el sistema de complemento; d) presencia de los reactantes de la fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), ya que inducen la expresión de las moléculas de adhesión, y de la sustancia amiloide A (SSA), que tiene efectos aterogénicos en plaquetas, leucocitos y el metabolismo del colesterol; e) incremento del estado protrombótico; f) el tratamiento con corticosteroides que favorece un perfil lipídico aterogénico caracterizado por disminución de las HDL y aumento de LDL, lipoproteína (a) e incremento de los niveles de homocisteína.^(31,32)

La respuesta inmune juega un importante papel en el desarrollo y la progresión de aterosclerosis, donde se observa la presencia de células inflamatorias como macrófagos y activación de linfocitos dentro de la placa aterosclerótica, que son un fuerte indicador de participación del sistema inmune. Otras anomalías, como la elevada producción de autoanticuerpos, pueden estar implicados en el

desarrollo de la disfunción endotelial, la progresión y la ruptura de la placa aterosclerótica; además, se ha observado la presencia de depósitos de factor reumatoide en ateromas, y el factor reumatoide ha sido asociado al deterioro de la función endotelial e incremento en la mortalidad.

Manejo terapéutico de la enfermedad reumática en la COVID-19

Los pacientes que padecen enfermedades reumáticas suelen llevar tratamiento con esteroides en ocasiones a largo plazo, tanto como terapia en puente para frenar el proceso inflamatorio en los brotes de actividad inflamatoria, como para evolutivamente alcanzar con drogas de segunda línea la remisión o control de la enfermedad reumática. En ocasiones enfermedades como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, vasculitis, entre otras, son tributarias de dosis elevadas de esteroide, que incrementan los riesgos tanto de comorbilidades como de efectos adversos, que aumentan el peligro para la vida e, incluso, para desarrollo de procesos infecciosos sobre un terreno susceptible.⁽³³⁾

En los protocolos de atención a pacientes con afecciones reumáticas se incluyen pacientes que precisan del uso de drogas antimaláricas, como el uso de cloroquina e hidroxiclороquina, las que se plantea que cuentan con potencialidad terapéutica para algunas afecciones virales.⁽³⁴⁾ Las drogas inmunosupresoras convencionales, e incluso las drogas biológicas, están siendo evaluadas en relación con su utilización entre pacientes reumáticos en el contexto de la epidemia actual. Autoridades federales de salud pública en Suiza,⁽³⁵⁾ entre otras del mundo, refieren que estos pacientes deben ser considerados como de alto riesgo ante la COVID-19.

Como se conoce, fue Lombardía, ciudad del norte de Italia, el epicentro de la epidemia del SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19. Hubo más de 33000 pacientes confirmados, 1250 tuvieron que ingresar en UCI, con una alta mortalidad. Las experiencias preliminares de la comunidad internacional de reumatólogos en la COVID-19, Global Rheumatology Alliance,⁽³⁶⁾ señalan que los pacientes con afecciones reumáticas crónicas, en tratamiento con inmunosupresores biológicos o no, no parecen tener un riesgo aumentado de afección respiratoria o complicaciones con peligro para la vida derivada del SARS-CoV-2, comparado con la población general.⁽³⁷⁻⁴⁰⁾

Se afirma que, durante los diferentes brotes de coronavirus, tales como: el SARS and Middle East respiratory syndrome, no hubo una mortalidad incrementada en pacientes inmunodeprimidos por afecciones autoinmunes. El estudio poblacional de referencia incluyó 530 pacientes (372 mujeres promedio edad 50,1 años), afectados por enfermedades reumáticas, la mayor parte tratados con drogas biológicas. Sólo hallaron tres pacientes los cuales desarrollaron la COVID-19.⁽⁴¹⁾ De acuerdo con lo reportado por Monti y colaboradores,⁽⁴²⁾ estos

datos hablan de la baja incidencia de pacientes reumáticos, en tratamiento con biológicos, con incrementado peligro para la vida por COVID-19.

CONCLUSIONES

En la literatura científica existen referentes que permiten señalar que los pacientes con enfermedad reumática, aunque no tengan contacto con la COVID-19, se remarcan como de mal pronóstico si llegaran a adquirir la enfermedad, al igual que los factores

comunes a la población general: edad avanzada y comorbilidades como la HTA. Las medidas más importantes para evitarlo continúan siendo el uso del nasobuco o mascarillas, la higiene de manos y el distanciamiento social.

Con el presente artículo de revisión, los autores pretenden contribuir en alguna medida a un mejor manejo de pacientes con enfermedades autoinmunes en el curso de la COVID-19, teniendo como elementos esenciales la enfermedad aterosclerótica y la inflamación.


REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:


1. World Health Organization. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11. Suiza: WHO; March 2020. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [en línea]. EUA: CDC; 2019 [citado 6 de noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>.
3. World Health Organization. Situation report [en línea] Suiza: WHO; 2020 [citado 6 de noviembre 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200403-sitrep-74-covid-19-mp.pdf?sfvrsn=4e043d03_4.
4. Archivo mensual. Boletín informativo sobre la COVID-19 [en línea]. Ministerio de Salud Pública de Cuba. La Habana: MINSAP; agosto 2020 [citado 6 de noviembre 2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/2020/06/>.
5. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.5 [en línea] La Habana: Infomed; 2020 [citado 6 de noviembre 2020]. Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/protocols.html>.
6. Jara LJ, Medina G, Saavedra MA. Autoimmune manifestations of infections. *Current Opinion in Rheumatology*. [revista en internet]. 2018 [citado 6 de noviembre 2020]; 30(4): 373-37. Disponible en: https://journals.lww.com/corheumatology/Abstract/2018/07000/Autoimmune_manifestations_of_infections.13.aspx.
7. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 46(5): 846-848. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-05991-x>
8. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med*. [revista en internet]. 2005 [citado 6 de noviembre 2020]; 352(16): 1685-95. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra043430>.
9. Páramo JA, Beloqui O, Orbe J. Ciclooxygenasa-2: ¿una nueva diana terapéutica en la aterosclerosis? *MedClin (Barc)*. [revista en internet]. 2006 [citado 6 de noviembre 2020]; 126(20): 782-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775306720929>.
10. Bacon PA, Townend JN. Nails in the coffin: increasing evidence for the role of rheumatic disease in the cardiovascular mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. [revista en internet]. 2001 [citado 6 de noviembre 2020]; 44: 2707-10. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12%3C2707::AID-ART456%3E3.0.CO;2-M](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1529-0131(200112)44:12%3C2707::AID-ART456%3E3.0.CO;2-M).
11. Goodson NJ, Solomon DH. The cardiovascular manifestations of rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol*. [revista en internet]. 2006 [citado 6 de noviembre 2020]; 18(2): 135-40. Disponible en: https://journals.lww.com/co-rheumatology/fulltext/2006/03000/the_cardiovascular_manifestations_of_rheumatic.3.aspx.
12. Amador-Patarroyo MJ, Rodríguez-Rodríguez A, Montoya-Ortiz G. How does age at onset influence the outcome of autoimmune diseases? *Autoimmune. Dis*. [revista en internet]. 2012 [citado 6 de noviembre 2020]; 2012: 251730. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/ad/2012/251730.pdf>.
13. Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St Groth B, Vinuesa CG. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature* [revista en internet]. 2005 [citado 6 de noviembre 2020]; 435(7042): 590-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature03724>.


14. Zouali M. Immunological Tolerance: Mechanisms. En: eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester; 2014. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/9780470015902.a0000950.pub3>.
15. Goodson NJ, Solomon DH. The cardiovascular manifestations of rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* [revista en internet]. 2006 [citado 6 de noviembre 2020]; 18(2): 135-40. Disponible en: https://journals.lww.com/co-rheumatology/fulltext/2006/03000/the_cardiovascular_manifestations_of_rheumatic.3.aspx.
16. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* [revista en internet]. 2005 [citado 6 de noviembre 2020]; 52(3): 722-32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.20878>
17. So H, Mok CC. COVID-19 and Rheumatic Diseases: Practical Issues. *Journal Clinical Rheumatology And Immunology.* [revista en internet]. 2013 [citado 6 de noviembre 2020]; 2(1): 21-4. Disponible en: <https://www.worldscientific.com/doi/pdf/10.1142/S2661341720300025>.
18. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation reports; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
19. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford).* [revista en internet]. 2013 [citado 6 de noviembre 2020]; 52(1): 53-61. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/52/1/53/1830871>.
20. Arleevskaya MI, Shafigullina AZ, Filina YV, Lemerle J, Renaudineau Y. Associations between viral infection history symptoms, granulocyte reactive oxygen species activity, and active rheumatoid arthritis disease in untreated women at onset: results from a longitudinal cohort study of Tatarstan women. *Front Immunol.* [revista en internet]. 2017 [citado 6 de noviembre 2020]; 8: 1725. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01725/full>.
21. De Thurah A, Stengaard-Pedersen K, Axelsen M, Fredberg U, Schougaard LMV, Hjollund NH, et al. Telehealth followup strategy for tight control of disease activity in rheumatoid arthritis: results of a randomized controlled trial. *ArthritisCare Res.* [revista en internet]. 2018 [citado 6 de noviembre 2020]; 70: 353-60. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.23280>.
22. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis. Rheum.* [revista en internet]. 2002 [citado 6 de noviembre 2020]; 46(9): 2287-93. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.10524>.
23. Cruz M P, Santos E, Cervantes M V, Juárez M L. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Revista Clínica Española* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 221(1): 55-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102523/>.
24. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, Zhang Q, Shi X, Wang Q, Zhang L, Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 581(7807): 215-220. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2180-5>.
25. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory síndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis.* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 35: 101647. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920301162>.
26. Li X, Geng M, Peng Y, Men L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 10(2): 102-108. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045>.
27. Ruan Q, Yang K, Wang W, Lingyu Jiang, Jianxin Song. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 46: 846-848 (2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
28. Channappanavar R, Perlman S. Infecciones patógenas por coronavirus humano: causas y consecuencias de la tormenta de citocinas y la inmunopatología. *SeminImmunopathol* [revista en internet]. 2017 [citado 6 de noviembre 2020]; 39(5): 529-539. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>.
29. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 39(5): 405. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118652/>.
30. McDougall JA, Ferucci ED, Glover J, Fraenkel L. Telerheumatology: a systematic review. *ArthritisCare Res.* [revista en internet]. 2017 [citado 6 de noviembre 2020]; 69(10): 1546-57. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.23153>.

31. Russell R. Atherosclerosis-An inflammatory disease. *NewEngl J Med* [revista en internet]. 1999 [citado 6 de noviembre 2020]; 340(2): 115-26. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199901143400207>.
32. Meek RL, Urieli-Shoval S, Benditt E. Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* [revista en internet]. 1994 [citado 6 de noviembre 2020]; 91(8): 3186-90. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/91/8/3186.short>.
33. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 368: m1091. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1091>.
34. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano ZM, Hernández Martínez AA, Otero González ZA, BicetDorzón E, Torres Carballeira R, Martínez Larrarte JP, et al. Las enfermedades autoinmune-reumáticas en la epidemia por SAR-COV-2; COVID-19. Estrategias en su manejo y actualización desde la visión de la sociedad cubana de reumatología y su grupo nacional. *Rev Cubana de Reumatolo* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 22(3). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/852>.
35. Swiss Federal Office of Public Health. New coronavirus: documents for health professionals. Disponible en: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemienpandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuerdie-aerzteschaft/dokumente-fuer-gesundheitsfachpersonen.html>.
36. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, Strangfeld A, Carmona L, Mateus EF. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19. Global Rheumatology Alliance provider registries. *The Lancet*. [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 2(5): E250-3. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30095-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30095-3/fulltext).
37. Favalli EG, Ingegnoli F, Cimaz R, Caporali R. What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases? *Ann. Rheum. Dis.* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 80(2). Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2020/04/22/annrheumdis-2020-217615.full.pdf>.
38. Noreña I, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Viral infections in the biologic therapy era. *Expert Rev Anti Infect Ther.* [revista en internet]. 2018 [citado 6 de noviembre 2020]; 16(10): 781-91. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2018.1521270>.
39. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: The facts during the third epidemic. *Liver. Transpl.* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 26(6): 832-4. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.25756>.
40. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 27: 1451-4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41418-020-05303?fbclid=IwAR2ZxeCwG6GQEZTC1GQbizfu0d5i1wqIREmK5IKRgeR2TsUc1dg8ta1GYyA>.
41. Milkus TR, Johnson SR, Fraenke L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology. Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 1. *Arthritis & Rheumatology.* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 72(8): 1241-51. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.41301>.
42. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Annals. Rheum. Dis.* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de noviembre 2020]; 79(5): 667-8. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/79/5/667.full>.

Contribución de los autores

Danay Castro-Iglesias |  <https://orcid.org/0000-0002-0947-5200>. Participó en: conceptualización e ideas; metodología; investigación; redacción borrador original; redacción, revisión y edición.

Marelys Castro-Iglesias |  <https://orcid.org/0000-0003-4395-6160>. Participó en: conceptualización e ideas; metodología; investigación; redacción, revisión y edición.

Claudia Margarita Aguirre-Castro |  <https://orcid.org/0000-0002-7054-0622>. Participó en: investigación; redacción borrador original; redacción, revisión y edición.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.

