

## COVID-19, aterosclerosis y la respuesta inflamatoria en la enfermedad reumática

COVID-19, atherosclerosis and the inflammatory response in rheumatic disease

Danay Castro Iglesias<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0002-0947-5200>

Marelys Castro Iglesias<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0003-4395-6160>

Loida Torres Pérez<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-6169-3355>

<sup>1</sup>Centro Internacional de Salud “La Pradera”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [danay.castro@infomed.sld.cu](mailto:danay.castro@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Además de la invasión tisular directa, el SARS-CoV-2 también puede provocar una respuesta inmune exagerada del huésped, que con frecuencia conduce a una tormenta de citocinas, que contribuye, significativamente, a la disfunción multiorgánica. Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por un estado proinflamatorio, aterosclerosis acelerada e incremento de la incidencia de complicaciones vasculares por lo que en estos pacientes existe un alto riesgo de complicaciones ante la presencia del SARS-CoV-2. La alteración en la regulación del sistema inmunológico, el aumento de la demanda metabólica y la actividad procoagulante probablemente explican parte del mayor riesgo de resultados adversos en las personas con enfermedad aterosclerótica relacionada con la COVID-19.

**Objetivo:** Actualizar los conocimientos del personal de salud en el manejo de estas enfermedades.

**Método:** Se realizó una búsqueda de artículos en PubMed, SciELO y Google Scholar con estrategia de vocabulario controlado, de diciembre 2019 a noviembre 2020. Se seleccionaron un total de 50 artículos.

**Desarrollo:** La elevada producción de autoanticuerpos ya sea secundaria a la enfermedad reumática o por una infección intercurrente, puede estar implicada en el desarrollo de la disfunción endotelial, la progresión y la ruptura de la placa aterosclerótica.

**Conclusiones:** Se ha demostrado que estas enfermedades crónicas autoinmunitarias se asocian a una elevada morbimortalidad cardiovascular por lo que el médico de estos tiempos tiene que ser capaz de reconocer estos pacientes.

**Palabras clave:** enfermedades autoinmunes; enfermedad reumática; aterosclerosis; COVID-19; virus SARS-CoV-2.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Coronavirus disease 2019 (Covid-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). In addition to direct tissue invasion, SARS-CoV-2 can also elicit an exaggerated host immune response, often leading to a cytokine storm, significantly contributing to multi-organ dysfunction. Autoimmune diseases are characterized by a pro-inflammatory state, accelerated atherosclerosis and an increased incidence of vascular complications, which is why there is a high risk of complications in the presence of SARS-CoV-2 in these patients. Altered immune system regulation, increased metabolic demand, and procoagulant activity likely explain part of the increased risk of adverse outcomes in people with Covid-19-related atherosclerotic disease.

**Objective:** To update the knowledge of health personnel in the management of these diseases.

**Method:** We reviewed articles in PubMed, SciELO and Google Scholar with a controlled vocabulary strategy, from December 2019 to November 2020. We selected a total of 50 articles.

**Findings:** 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 the atherosclerotic plaque.

**Discussion:** It has been shown that these autoimmune chronic diseases are associated with high cardiovascular morbidity and mortality, so the doctor of these times must be able to recognize these patients.

**Keywords:** autoimmune diseases; rheumatic disease; atherosclerosis; COVID-19; SARS-CoV-2 virus.

Recibido: 28/01/2021

Aceptado: 27/04/2021

## Introducción

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) apareció por primera vez en Wuhan, China.<sup>(1,2,3)</sup> La Organización Mundial de la Salud la declaró oficialmente pandemia en marzo de 2020.<sup>(1,3)</sup> Se calculan a nivel mundial más de 10 millones de personas contagiadas con el virus que ha impactado en los sistemas de salud hasta, prácticamente, su colapso por lo que se produjeron millares de muertes. Cifras alarmantes destacan a los Estados Unidos de Norteamérica con unos 2 737 600 contagiados y más de 128, 471 muertes, le sigue Brasil, Perú, México y Colombia entre los punteros con mayor afectación. En Cuba se reportaron para finales del mes de agosto del año 2020, 4065 casos de pacientes infectados por la COVID-19.<sup>(4)</sup>

Hasta la actualidad ya se reportan 185 países con COVID-19 con una letalidad del 3,35 %, las Américas en estos momentos representa el epicentro de la enfermedad con una representación de la letalidad de 3,49 %. Cuba frente a la COVID-19 con un sistema de salud bien organizado que implementa medidas preventivas de aislamiento y desinfección, así como protocolos de actuación, ha logrado una letalidad de 1,3 % hasta noviembre del año 2020.<sup>(5)</sup>

Los pacientes con enfermedades comórbidas previas, cardiovasculares, respiratorias crónicas, diabetes, son considerados de alto riesgo para desarrollar una enfermedad severa.<sup>(6)</sup> 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.<sup>(7)</sup>

La inflamación representa una compleja red de interacciones entre factores solubles y elementos celulares. Estos pueden originarse en cualquier tejido en respuesta a una agresión traumática, infecciosa, posisquémico, tóxico o autoinmunitario. 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.<sup>(8,9)</sup>

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 de 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.<sup>(10)</sup>

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.<sup>(11)</sup> 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.<sup>(12)</sup>

Las infecciones virales afectan los tejidos por estimulación de las células dendríticas plasmocitoides, las cuales activan a su vez el sistema inmune vía TOLL Likereceptors (TLR), lo cual resulta en la producción de citoquinas por células

inmunes incluyendo interferón alfa tipo 1 (IFN-1).<sup>(13)</sup> 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.<sup>(14,15)</sup> Con estos conocimientos que relacionan la alta morbilidad 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.<sup>(16,17)</sup>

A medida que se avance en las investigaciones, se podrá conocer si es realmente la COVID-19 capaz de desencadenar una enfermedad reumática autoinmune y 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 para influenza y coronavirus evaluó una asociación en casos con artritis reumatoide.<sup>(18,19,20)</sup>

*Doran* y otros en estudio que compara grupos de 609 pacientes con o sin artritis reumatoide, estos últimos tenían un mayor riesgo para desarrollar infecciones y sufrir hospitalizaciones, que los que no presentaban esta enfermedad.<sup>(21)</sup>

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 se muestran evidencias científicas que permitan a los profesionales de la salud en esta nueva contingencia, 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 lo antes presentado el objetivo de esta investigación fue actualizar los conocimientos del personal de salud en el manejo de estas enfermedades.

## Métodos

Se realizó una 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 por 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, se desarrolló como resultado una amplia discusión y análisis considerando las principales experiencias a partir del conocimiento internacional, criterios de expertos con los que intercambiamos en el trabajo asistencial e investigación científica y las experiencias generadas por el sistema de salud cubano. Se seleccionaron un total de 50 artículos para su inclusión. Período comprendido desde diciembre 2019-noviembre 2020.

## Situación taxonómica de 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 base es la misma que la de los ARNs mensajeros). Todos los virus con genoma RNA necesitan para su replicación de una enzima que no existe en las células, una RNA-polimerasa dependiente de RNA, es decir, una polimerasa que fabrica RNA tomando RNA como molde. Esta enzima debe estar, por tanto, codificada por un gen viral.<sup>(22,23)</sup> El primer paso de la infección celular por coronavirus es la unión del virión a receptores en la superficie celular. La glicoproteína S de 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.<sup>(24)</sup> 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.<sup>(25)</sup>

La respuesta inflamatoria tiene valor defensivo, ya que promueve la salida de leucocitos de los vasos sanguíneos y su acumulación en los tejidos infectados; pero también conlleva una agresión al propio tejido, consecuencia de la liberación de radicales citotóxicos por las células inflamatorias. Por ello, es crucial la regulación de la respuesta, ya que 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 citocinas proinflamatorias (interleucina 1, factor necrosante de tumores alfa, interleucina 6, interleucina 12, quimiocinas), lo que se conoce como “tormenta de citocinas”.<sup>(26)</sup>

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- $\alpha$  y G-CSF,<sup>(27)</sup> 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).<sup>(28)</sup>

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 esta, 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.<sup>(29)</sup> 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.<sup>(30)</sup>

### **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 ateromatosa.<sup>(31)</sup> 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 tienen una función importante 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:

- 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.
- 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.
- activación del endotelio vascular debido a la presencia de inmunocomplejos y el sistema de complemento.
- 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.
- Incremento del estado protrombótico.
- 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.<sup>(31,32)</sup>

La respuesta inmune tiene una importante función 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 LES, polimiositis, vasculitis entre otras son tributarias de dosis elevadas de esteroides que incrementan los riesgos tanto de comorbilidades como de efectos adversos que aumentan el peligro para la vida e incluso para el desarrollo de procesos infecciosos sobre un terreno susceptible.<sup>(33)</sup>

En los protocolos de atención a pacientes con afecciones reumáticas se incluyen pacientes que precisan del uso de drogas antimaláricas como la cloroquina e hidroxicloroquina, las que se plantea que cuentan con potencialidad terapéutica para algunas afecciones virales.<sup>(34)</sup> 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<sup>(35)</sup> entre otras del mundo consideran 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 33 000 pacientes confirmado, 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,<sup>(36)</sup> 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.<sup>(37,38,39,40)</sup>

Durante los diferentes brotes de diferentes coronavirus tales como el SARS y Middle East Respiratory Syndrome, no hubo una mortalidad incrementada en pacientes inmunodeprimidos por afecciones autoinmunes. El estudio poblacional incluyó 530 pacientes (372 mujeres promedio edad 50,1 años), afectados por enfermedades reumáticas, la mayor parte tratados con drogas biológicas.<sup>(41)</sup> Solo hallaron tres pacientes los cuales desarrollaron la COVID-19. De acuerdo con lo reportado por *Monti* y otros<sup>(42)</sup> estos datos hablan de la baja incidencia de pacientes reumáticos en tratamiento con biológicos con incrementado peligro para la vida por COVID-19.

Para todos los pacientes con enfermedad reumática sin contacto con COVID-19: se remarcan como factores de mal pronóstico, al igual que la población general, edad avanzada y comorbilidades como la HTA. Las medidas más importantes continúan siendo el uso del nasobuco o mascarillas, la higiene de manos y el distanciamiento social.

Con este documento los autores ponen a disposición de la comunidad médica nacional e internacional, de forma objetiva y actualizada información científica a partir de experiencias de expertos en el abordaje de este crucial tema de interés global que es la infección SARS-CoV-2 y a su vez, permita 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.

Los investigadores tenemos un gran reto, poner en claro muchos aspectos sobre esta enfermedad y sus mecanismos fisiopatológicos, para detener el problema y evitar brotes futuros. Los sistemas de salud en el mundo que han puesto en evidencia sus debilidades tendrán que solucionarlas, aprender de esta situación y hacer de la pandemia COVID-19 una oportunidad de repensar la organización de los sistemas de salud.

## Referencias bibliográficas

1. World Health Organization WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 2020[acceso: 25/10/2020]. Disponible en:



<https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

2. Centers for disease control and prevention coronavirus disease. 2019[acceso: 25/10/2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>

3. World Health Organization. Situation report. 2020[acceso: 25/10/2020]. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200403-sitrep-74-covid-19-mp.pdf?sfvrsn=4e043d03\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200403-sitrep-74-covid-19-mp.pdf?sfvrsn=4e043d03_4)

4. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Boletín informativo sobre la COVID-19. 2020[acceso: 25/10/2020]. 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 Infomed. 2020[acceso: 25/10/2020]. Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2020/05/11/ministerio-de-salud-publica-protocolo-de-actuacion-nacional-para-la-covid19>

6. Jara LJ, Medina G, Saavedra MA. Autoimmune manifestations of infections. Current Opinion in Rheumatology. 2018[acceso: 13/11/2020];30(4):373-37. Disponible en: [https://journals.lww.com/corheumatology/Abstract/2018/07000/Autoimmune\\_manifestations\\_of\\_infections.13.aspx](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. Erratum in: Intensive Care Med. 2020;46(5):846-848. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>

8. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352:1685-95. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>

9. Páramo JA, Beloqui O, Orbe J. Ciclooxigenasa-2: ¿una nueva diana terapéutica en la aterosclerosis? Med Clin (Barc). 2006[acceso: 13/11/2020];126(20):782-86. Disponible en: <http://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. 2001[acceso: 13/11/2020];44:2707-10. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12<2707::AID-ART456>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12<2707::AID-ART456>3.0.CO;2-M)

11. Amador-Patarroyo MJ, Rodríguez Rodríguez A, Montoya Ortiz G. How does age at onset influence the outcome of autoimmune diseases? Autoimmune Dis. 2012[acceso: 13/11/2020];2012:251730. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/ad/2012/251730.pdf>

12. Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St Groth B, Vinuesa CG. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. Nature. 2005[acceso: 13/11/2020];435(7042):590-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature03724>

13. Zouali M. Immunological Tolerance: Mechanisms. In: eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. 2014[acceso: 13/11/2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/9780470015902.a0000950.pub3>
14. Goodson NJ, Solomon DH. The cardiovascular manifestations of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:135-40. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000209424.77151.66>
15. Maradit Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005[acceso: 13/11/2020];52:722-32. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.20878>
16. So H, Mok CC. COVID-19 and Rheumatic Diseases: Practical Issues. *Journal Clinical Rheumatology and Immunology.* 2020[acceso: 13/11/2020];2(1):21-4. Disponible en: <https://www.worldscientific.com/doi/pdf/10.1142/S2661341720300025>
17. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation reports. 2020[acceso: 13/11/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
18. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2013[acceso: 13/11/2020];52(1):53-61. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/52/1/53/1830871>
19. 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.* 2017[acceso: 13/11/2020];8:1725. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01725/full>
20. De Thurah A, Stengaard-Pedersen K, Axelsen M, Fredberg U, Schougaard LMV, Hjollund NH, *et al.* Tele-health followup strategy for tight control of disease activity in rheumatoid arthritis: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res.* 2018[acceso: 13/11/2020];70:353-60. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.23280>
21. Doran M, 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.* 2002[acceso: 20/10/2020];46(9):2287-93. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.10524>
22. Abudurexiti A, Adkins S, Alioto D. Taxonomy of the order *Bunyavirales*: Update 2019. *Archives of Virology.* 2019;164:1949-65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04253-6>
23. International Committee of taxonomy of Viruses. Taxonomy. 2020[acceso: 20/10/2020]. Disponible en: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>

24. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020. <https://doi.org/10.1038/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*. 2020:101647. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101647>
26. Li X, Geng M, Peng Y, Men L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
27. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Predictores clínicos de mortalidad por COVID-19 basados en un análisis de datos de 150 pacientes de Wuhan, China. *Med de cuidados intensivos*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06028-z>
28. Channappanavar R, Perlman S. Infecciones patógenas por coronavirus humano: causas y consecuencias de la tormenta de citocinas y la inmunopatología. *Semin Immuno Pathol*. 2017;39(5):529-39. DOI: <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*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
30. McDougall JA, Ferucci ED, Glover J, Fraenkel L. Telerheumatology: a systematic review. *Arthritis Care Res*. 2017[acceso: 20/10/2020];69(10):1546-57. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.23153>
31. Russell R. Atherosclerosis - An inflammatory disease. *New Engl J Med*. 1999;340: 115-26. DOI: <https://doi.org/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*. 1994;91:3186-90. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.8.3186>
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*. 2020[acceso: 20/10/2020];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, Bicet Dorzón E, Torres Carballeira R, *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 Cuban Reumat*. 2020[acceso: 04/11/2020];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. 2020[acceso: 20/10/2020]. Disponible en: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien>

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*. 2020[acceso: 20/11/2020];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*. 2020[acceso: 20/10/2020]. Epub. 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*. 2018[acceso: 20/10/2020];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*. 2020[acceso: 20/10/2020];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*. 2020[acceso: 20/10/2020];27:1451-4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41418-020-0530>
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*. 2020[acceso: 20/10/2020];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*. 2020[acceso: 20/10/2020];79(5):667-8. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/79/5/667.full>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Danay Castro Iglesias*: Idea inicial del estudio, búsqueda y análisis crítico de la literatura, confección del informe final.

*Marelys Castro Iglesias*: Búsqueda de información y análisis de la bibliografía.

*Loida Torres Pérez*: Revisión y corrección del informe final.