

Relación existente entre COVID-19 y enfermedades reumáticas a partir de sus semejanzas etiopatogénicas

Existing relationship between COVID-19 and rheumatic diseases based on their etiopathogenic similarities

Urbano Solis Cartas^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0350-6333>

Jorge Luis Valdés González² <https://orcid.org/0000-0002-2661-8517>

Ommarys Chang Calderin³ <https://orcid.org/0000-0002-4698-6923>

Libia Cristina Tinajero Novillo³ <https://orcid.org/0009-0006-5223-7781>

¹Especialista en Reumatología. Universidad Nacional de Chimborazo. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

²Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

³Universidad Nacional de Chimborazo. Chimborazo, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: umsmwork74@gmail.com

RESUMEN

Los pacientes afectados por la COVID-19 suelen experimentar, después de la resolución del proceso agudo de esta enfermedad, la persistencia de una serie de manifestaciones clínicas que orientan a la posible aparición de una enfermedad reumática. Esta situación orienta hacia la posible relación entre COVID-19 y enfermedades reumáticas. El objetivo de esta investigación fue exponer las semejanzas etiopatogénicas existente entre estas dos afecciones. Para esto se realizó una investigación básica, no experimental, descriptiva y transversal que permitió obtener como resultados la descripción generalizada de los mecanismos etiopatogénicos de ambas afecciones, para, posteriormente, identificar las semejanzas existentes y definir, adecuadamente, la relación existente entre COVID-19 y enfermedades reumáticas. Se identifica como elementos de peso la desregulación de la

función del sistema inmune, la presencia de un proceso inflamatorio mantenido y la producción de autoanticuerpos que condiciona complicaciones y daño articular y en otros órganos y sistemas de órganos; todo esto secundarios a la activación de la respuesta inmune mediada por linfocitos T y B. Se concluye que la COVID-19 genera una afectación inmunológica que, conjuntamente con las alteraciones que se presentan en el sistema inmune debido al proceso envejecimiento, predisponen el aumento del riesgo de aparición de ER propiamente dicha o de manifestaciones clínicas frecuentes de este tipo de afecciones. La presencia de una desregulación del sistema inmune, con la consiguiente perpetuación de un proceso inflamatorio persistente, constituye la principal alteración que sustenta la relación existente entre la COVID-19 y las enfermedades reumáticas.

Palabras clave: Citocinas proinflamatorias; COVID-19; enfermedad reumática; sistema Inmune; linfocitos T; mecanismo etiopatogénico

ABSTRACT

Patients affected by COVID-19 usually experience, after the resolution of the acute process of this disease, the persistence of a series of clinical manifestations that point to the possible appearance of a rheumatic disease. This situation points towards the possible relationship between COVID-19 and rheumatic diseases. The objective of this research was to expose the etiopathogenic similarities between these two conditions. For this, a basic, non-experimental, descriptive and transversal research was carried out that allowed us to obtain as results the generalized description of the etiopathogenic mechanisms of both conditions, to subsequently identify the existing similarities and adequately define the relationship between COVID-19 and rheumatic diseases. Deregulation of the function of the immune system, the presence of a sustained inflammatory process and the production of autoantibodies that cause complications and damage to joints and other organs and organ systems are identified as important elements; all of this secondary to the activation of the immune response mediated by T and B lymphocytes. It is concluded that COVID-19 generates an immunological impairment that, together with the alterations that occur in the immune system due to the aging process, predisposes the increase in risk of the appearance of RD itself or of frequent clinical manifestations of this type of conditions. The presence of a deregulation of the immune

system, with the consequent perpetuation of a persistent inflammatory process, constitutes the main alteration that supports the relationship between COVID-19 and rheumatic diseases.

Keywords: Proinflammatory cytokines; COVID-19; rheumatic disease; immune system; T lymphocytes; etiopathogenic mechanism

Recibido: 27/09/2023

Aceptado: 01/01/2024

Introducción

La pandemia generada por la infección conocida como COVID-19 es considerada como el evento médico y social más trascendental en los que ha transcurrido de este siglo; su impacto en todos los ámbitos de la vida condicionaron una serie de cambios no vividos previamente.⁽¹⁾ En la actualidad puede decirse que la fase aguda de la COVID-19 ha pasado, aún falta mucho tiempo para poder declarar la enfermedad como controlada; sin embargo, en la actualidad, la comunidad científica internacional centra sus esfuerzos en identificar las posibles consecuencia que la COVID-19 puede haber generado en el estado de salud de los pacientes afectados.^{(2),(3)}

Muchos de los pacientes afectados por COVID-19 experimentan, posterior al vencimiento de la fase aguda de la enfermedad, la presencia de una serie de manifestaciones clínicas que orientan hacia la relación con enfermedades reumáticas (ER). Cifras no publicadas muestran una tendencia creciente de la incidencia de afecciones inmunológicas en pacientes que fueron contagiados por la COVID-19; dentro de estas enfermedades los cuadros inflamatorios poliarticulares ocupan un lugar destacado.

Ambas afecciones, COVID-19 y ER, se caracterizan por afectar el sistema inmune; en ambos casos existe afectación articular y sistémica; sin embargo, surge la duda razonable sobre si ambas afecciones tienen alguna conexión etiopatogénica y si las ER pudieran ser consideradas como una manifestación del síndrome post CIVID-19.

Es por eso que, teniendo en cuenta que ambas afecciones cursan con mecanismos y manifestaciones clínicas similares, el aumento de aparición de ER en pacientes previamente infectados por COVID-19 y la necesidad de esclarecer la verdadera relación entre estas afecciones; se decide realizar esta investigación con el objetivo de exponer las semejanzas etiopatogénicas existente entre estas dos afecciones.

Desarrollo

Para interpretar de manera adecuada las semejanzas existentes entre las enfermedades reumáticas y la COVID-19, es necesario identificar primeramente los elementos esenciales de los mecanismos etiopatogénicas de ambas afecciones; a partir de estos se puede definir las semejanzas existentes y la posible relación entre la afección por COVID-19 y posterior debut de enfermedades reumáticas.

Mecanismos etiopatogénicos de las enfermedades reumáticas

Las ER son un grupo diverso de enfermedades que afectan fundamentalmente el sistema osteomioarticular (SOMA), pero su afectación puede extenderse a otros órganos y sistemas de órganos siendo consideradas entonces como enfermedades de tipo sistémica. Los mecanismos etiopatogénicos de las ER pueden variar según el tipo específico de enfermedad, pero en su gran mayoría existen elementos comunes que se exponen a continuación.

1- Autoinmunidad: constituye el elemento fundamental dentro del mecanismo etiopatogénico de las ER. La estimulación de los linfocitos T constituye el elemento inicial de la expresión de disrupción del sistema inmune; conjuntamente se produce además producción de sustancias proinflamatorias, activación de linfocitos B y producción de autoanticuerpos.^{(4),(5)}

2. Factores genéticos: se ha demostrado que la predisposición genética juega un papel importante en el debut de muchas de las ER. Por ejemplo, ciertos genes relacionados con el sistema inmunológico pueden aumentar el riesgo de desarrollar artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico u otro tipo de ER.^{(4),(6)}

3. Factores ambientales: la exposición a ciertos factores ambientales, como infecciones virales o bacterianas, puede desencadenar o exacerbar ER en personas genéticamente

susceptibles. Por ejemplo, se ha asociado la infección por el virus Epstein-Barr con un mayor riesgo de desarrollar lupus eritematoso sistémico.^{(4),(6)}

4. Inflamación crónica: la inflamación crónica juega un papel central en muchas ER, tal es así que constituye el principal mecanismo de daño local y sistémico. La inflamación persistente puede dañar tejidos, articulaciones, tendones y los distintos órganos y sistemas de órganos del cuerpo humano.^{(4),(5),(6)}

5. Desregulación del sistema inmunitario: en algunas ER, como la espondilitis anquilosante o el síndrome de Sjögren, hay una alteración en la regulación del sistema inmunológico, lo que lleva a la inflamación y al daño de los tejidos secundario a la hiperactividad de los linfocitos T y B.^{(4),(5),(6),(7)}

6. Factores hormonales: Se ha observado que los cambios hormonales, como los que ocurren durante el embarazo o la menopausia, pueden afectar la actividad de algunas ER, como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico; la diferenciación en células th1 o th2 constituye un elemento fundamental para conocer la evolución y pronóstico de la Er en las situaciones antes mencionadas (embarazo y menopausia).^{(4),(5),(7)}

Es importante destacar que estos elementos etiopatogénicos pueden interactuar entre sí y pueden variar según la ER específica y las características individuales del paciente. El conocimiento y comprensión de estos mecanismos es fundamental para el desarrollo de nuevas terapias y enfoques de tratamiento para las enfermedades reumáticas.

Mecanismo etiopatogénico de la COVID-19

El mecanismo etiopatogénico de la COVID-19 se centra en la interacción entre el virus SARS-CoV-2 y el sistema inmunológico del huésped. Dentro de todo el proceso patológico es importante destacar los siguientes elementos que forman parte de su mecanismo etiopatogénico:

El virus SARS-CoV-2 ingresa al cuerpo humano principalmente a través de las vías respiratorias, especialmente por inhalación de gotas respiratorias que contienen el virus o contacto con superficies contaminadas seguido de transferencia al tracto respiratorio.

Una vez que el virus entra en el cuerpo, utiliza la proteína de espiga (proteína S) para unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la superficie de las células

huésped. Después de la unión, el virus puede ingresar a las células huésped y comenzar a replicarse; considerándose como el primer elemento de la infección viral.^{(8),(9)}

El cuerpo responde a la infección viral mediante la activación de la respuesta inmune innata, que incluye la producción de citocinas proinflamatorias y la activación de células inmunes como los macrófagos, linfocitos T y las células dendríticas. Esta respuesta inicial es importante para controlar la propagación viral, pero una respuesta excesiva puede causar daño tisular y contribuir a la gravedad de la enfermedad.^{(9),(10)}

Además de la respuesta innata, se activa la respuesta inmune adaptativa, que implica la producción de anticuerpos específicos contra el virus por parte de los linfocitos B y la activación de células T citotóxicas para eliminar las células infectadas.

Sin embargo, en algunos casos, se produce una respuesta inmune exagerada o desregulada, lo que puede causar daño en los tejidos y contribuir a la patogénesis de la enfermedad.^{(8),(10)} Por último, se considera oportuno precisar que en pacientes con COVID-19 grave, se observa una inflamación sistémica generalizada, a menudo denominada "tormenta de citocinas", caracterizada por un aumento significativo en la producción de citocinas proinflamatorias. Esta inflamación puede dañar los tejidos y órganos, especialmente los pulmones, pero también otros sistemas del cuerpo, dentro de ellos el sistema osteomioarticular.⁽¹¹⁾

Este proceso inflamatorio sostenido y exagerado conduce, entre otras acciones, a la formación de coágulos sanguíneos y causar complicaciones trombóticas, como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular y otros eventos trombóticos, que forman parte de las complicaciones de esta enfermedad.^{(8),(9),(10)}

El mecanismo etiopatogénico de la COVID-19 implica una compleja interacción entre la replicación viral, la respuesta inmune del huésped y la inflamación sistémica; lo que puede conducir a una amplia gama de manifestaciones clínicas, desde enfermedad leve hasta enfermedad grave y potencialmente fatal.

Las complicaciones generadas por el proceso inflamatorio y el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias juegan un papel fundamental.

Semejanzas entre mecanismos etiopatogénicos de las enfermedades reumáticas y COVID-19

Aunque las ER y la COVID-19 son entidades diferentes con diferentes agentes etiológicos, presentan algunas similitudes en sus mecanismos etiopatogénicos. Estas semejanzas se centran en 4 elementos fundamentales:

1. Inflamación sistémica: tanto en las ER como en la COVID-19, se observa una respuesta inflamatoria sistémica. En las ER, esta inflamación puede ser crónica y afectar principalmente a las articulaciones y otros órganos y sistemas de órganos. En la COVID-19, la inflamación sistémica suele ser aguda y generalizada, afectando a múltiples sistemas orgánicos.^{(6),(9)}

2. Respuesta inmune alterada: tanto en las ER como en la COVID-19, hay una alteración en la respuesta inmune del huésped. En las ER, esto puede manifestarse como una respuesta autoinmune dirigida a los propios tejidos del cuerpo humano; en la COVID-19, puede haber una respuesta inmune exagerada o desregulada que contribuye a la inflamación mantenida y al daño tisular.^{(4),(9),(12)}

3. Daño tisular y orgánico: en las ER se produce daño tisular y orgánico como resultado del proceso inflamatorio mantenido y la respuesta inmune desregulada. En la COVID-19, el daño tisular y orgánico puede afectar a múltiples sistemas orgánicos, incluyendo el aparato respiratorio, cardiovascular, los riñones y el sistema nervioso.^{(5),(10),(12)}

4. Complicaciones trombóticas: tanto en las ER como en la COVID-19, pueden producirse complicaciones trombóticas como resultado de la inflamación y la activación del sistema de coagulación sanguínea. En las enfermedades reumáticas, esto puede manifestarse como un mayor riesgo de trombosis venosa profunda o eventos tromboembólicos; mientras que en la COVID-19, puede contribuir a la formación de coágulos sanguíneos y complicaciones trombóticas graves, que complican considerablemente la evolución de la enfermedad.^{(4),(7),(11)} En base a lo antes expuesto puede resumirse que las ER y la COVID-19 son entidades que comparten similitudes en sus mecanismos etiopatogénicos; estas similitudes incluyen la presencia de inflamación sistémica, la alteración de la respuesta inmune, presentación de daño tisular y de complicaciones trombóticas. Estas similitudes pueden tener implicaciones importantes para el manejo clínico y el tratamiento de ambas enfermedades; además de que permiten plantear la hipótesis de relación entre ambas afecciones.

Relación entre enfermedades reumáticas y COVID-19

La relación entre ER y COVID-19 es un tema de interés clínico y de investigación debido a las posibles interacciones entre ambas condiciones. Adicionalmente se encuentra la duda razonable sobre si la infección por COVID-19 puede llegar a presentarse como un factor de riesgo para la aparición posterior de alguna de las ER. La relación entre la ER y la COVID-19, se centra fundamentalmente en:

1. Mayor riesgo de complicaciones en pacientes con enfermedades reumáticas: se ha observado que los pacientes con enfermedades reumáticas, especialmente aquellos que reciben terapias inmunosupresoras o modificadoras de la enfermedad, pueden tener un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves si contraen COVID-19. Esto se debe a que la enfermedad subyacente y/o los tratamientos pueden debilitar el sistema inmunológico y aumentar la susceptibilidad a infecciones virales.⁽¹³⁾

2. Impacto de la COVID-19 en la ER preexistente: La infección por COVID-19 puede tener un impacto negativo en la ER preexistente, exacerbando la actividad clínica de estas enfermedades. Además, la inflamación sistémica y la respuesta inmune desregulada asociadas con la COVID-19 pueden contribuir a la progresión de la ER y al desarrollo de complicaciones a corto, mediano y largo plazo.^{(7),(13)}

3. Cambios en la gestión de la enfermedad reumática en el periodo post pandemia: La pandemia de COVID-19 ha llevado a que se asuman cambios en la gestión de las ER, incluyendo la adopción de medidas para reducir el riesgo de infección, y la atención especializada en casos de pacientes con ER y afectación por COVID-19. Además, se han realizado ajustes en el tratamiento inmunosupresor o modificador de la enfermedad para minimizar el riesgo de complicaciones por COVID-19.^{(2),(13)}

4. Impacto del tratamiento de enfermedades reumáticas en la COVID-19: También se ha investigado el impacto de los tratamientos utilizados para las enfermedades reumáticas en la evolución de la COVID-19. Algunos estudios han sugerido que ciertos tratamientos, como los corticosteroides o los medicamentos biológicos, pueden tener efectos tanto positivos como negativos en el curso de la infección por COVID-19, y se necesitan más investigaciones para comprender completamente estos efectos. Sin embargo, constituyen una alternativa terapéutica en casos de infección grave por COVID-19 donde es necesario controlar de forma acelerada el torrente de citocinas proinflamatorias que genera la enfermedad.^{(13),(14)}

5. Enfermedades reumáticas como expresión del síndrome post COVID-19

El síndrome post-COVID-19, también conocido como COVID-19 a largo plazo o COVID-19 crónico, se refiere a la persistencia de síntomas o el desarrollo de nuevas condiciones médicas después de la recuperación inicial de la infección por COVID-19 aguda. (6),(11),(13) Algunos pacientes que han experimentado COVID-19 pueden desarrollar síntomas persistentes que afectan diversos sistemas del cuerpo, incluidos los síntomas musculoesqueléticos que pueden mostrar el debut de una ER. Se ha identificado algunas formas en que ER pueden manifestarse como parte del síndrome post-COVID-19.

Dentro de las manifestaciones que pueden persistir después de una infección por COVID-19 y que orientan hacia la presencia de una posible ER destaca el dolor articular y muscular persistente, la fatiga crónica y la presencia de síntomas y signos inflamatorios. En este aspecto merece especial atención el diagnóstico de fibromialgia en pacientes con COVID-19. (10),(11),(14) Es importante destacar que la relación entre el síndrome post-COVID-19 y las enfermedades reumáticas es compleja y multifacética, con posibles implicaciones importantes para el manejo clínico y el resultado de los pacientes afectados; no está completamente entendida y puede ser objeto de investigación continua. Los pacientes que experimentan síntomas persistentes después de COVID-19 deben ser evaluados de manera integral para descartar otras condiciones médicas subyacentes, incluidas las ER, y recibir un tratamiento adecuado y de apoyo para sus necesidades individuales.

Conclusiones

La COVID-19 genera una afectación inmunológica que, conjuntamente con las alteraciones que se presentan en el sistema inmune debido al proceso envejecimiento, predisponen el aumento del riesgo de aparición de ER propiamente dicha o de manifestaciones clínicas frecuentes de este tipo de afecciones. La presencia de una desregulación del sistema inmune, con la consiguiente perpetuación de un proceso inflamatorio persistente, constituye la principal alteración que sustenta la relación existente entre la COVID-19 y las ER.

Referencias bibliográficas

- 1.- Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, Kurbatova EV, Knust B, Murray EL, et al. Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships - Worldwide, February-March 2020. MMWR. Morbidity and mortality weekly report [Internet]. 2020 [citado 22/06/2023]; 69(12):347–52. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3>
- 2.- Boix V, Merino E. Post-COVID syndrome. The never ending challenge. Síndrome post-COVID. El desafío continúa. Medicina clínica [Internet]. 2022 [citado 21/06/2023];158(4):178–80. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.10.002>
- 3.- Arenas Soto CM, Diaz Mestre MP. Eflujo telógeno: una manifestación del síndrome post-COVID-19. Piel [Internet]. 2022 [citado 18/06/2023];37(2):S7–S9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.piel.2021.06.013>
- 4.- González Costa M, Padrón González AA. Factores etiopatogénicos de las enfermedades autoinmunes en el siglo XXI. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2021 [citado 22/06/2023];40(1): e842. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000100019&lng=es
- 5.- Chia Proenza D, Gómez Conde SY, del Toro Ravelo LM. Acercamiento a la COVID-19 desde una perspectiva pediátrica. Revista Cubana de Reumatología [Internet]. 2020 [citado 17/06/2023];22(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1817-59962020000200015&script=sci_arttext&tlang=pt
6. Solis Cartas U, Valdés González JL, Hernandez W, Martinez Larrarte JP. Manifestaciones reumáticas y dermatológicas en pacientes paucisintomáticos de COVID-19. Rev Cubana de Reumatolo [Internet]. 2020 [citado 18/06/2023];22(4). Disponible en: <https://www.globalrheumpanlar.org/manuscrito-articulo-original/manifestaciones-reumaticas-y-dermatologicas-en-pacientes?language=en&page=5&title>
7. Villafuerte Morales JE, Hernández Batista SDLC, Chimbolema Mullo SO, Pilamunga Lema CL. Manifestaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedades reumáticas y COVID-19. Revista Cubana de Reumatología, [Internet]. 2021 [citado 15/06/2023];23(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962021000100004
8. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant B, Wen-Chun L, Jean L, Albrecht R, tenOever B, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. Cell [Internet]. 2020 [citado 19/06/2023];181(5):1036-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>

9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2021[citado 16/06/2023];181(2):271-80. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.cell.2020.02.052>
10. CDC COVID-19 Response Team. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, [Internet]. 2020[citado 20/06/2023];69(15):477-81. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e6>
11. Solis Cartas U, Martinez Larrarte JP. Therapeutic options to cytokine release syndrome in patients with COVID-19. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2020 [citado 21/06/2023];49(3): e783. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572020000300022&lng=es
12. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Scott D, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. [Internet]. 2022 [citado 20/06/2023];20(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
13. Valdés JL, Valdés EM, Solis U. Dengue, COVID-19 y gota, una asociación infrecuente. *Rev Cub de Reumatolo*. [Internet]. 2020 [citado 23/06/2023];22(Suppl: 1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=102685>
- 14.- CDC COVID-19 Vaccine Breakthrough Case Investigations Team. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC - United States, January 1-April 30, 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*[Internet]. 2021[citado 21/06/2023];70(21):792-3. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7021e3>

Conflicto de interés

Los autores no refieren conflicto de interés

Contribución de los autores

Urbano Solis Cartas: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de la información, análisis de la información recopilada, elaboración de resultados, redacción del manuscrito y revisión final del manuscrito.

Jorge Luis Valdés González: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de la información, análisis de la información recopilada, elaboración de resultados, redacción del manuscrito y revisión final del manuscrito.

Ommarys Chang Calderín: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de la información, análisis de la información recopilada, elaboración de resultados, redacción del manuscrito y revisión final del manuscrito.

Libia Cristina Tinajero Novillo: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de la información, análisis de la información recopilada, elaboración de resultados, redacción del manuscrito y revisión final del manuscrito.