

Enfermedades reumáticas autoinmunes y pandemia por COVID-19

JOSEP PUJOL COSTA

RESUMEN

La pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha traído desafíos para las personas con enfermedades reumáticas además de los que enfrenta la población en general, incluidas preocupaciones sobre mayores riesgos de infección con el síndrome respiratorio agudo grave y malos resultados de COVID-19 con mortalidad aumentada. Cada vez hay más pruebas de que la COVID-19 puede provocar una alteración del sistema inmunitario con el desarrollo de fenómenos autoinmunes que pueden ir desde la producción de autoanticuerpos hasta la aparición de enfermedades reumáticas autoinmunes, siendo las principales enfermedades reportadas: vasculitis y artritis, así como también miopatías inflamatorias idiopáticas, lupus eritematoso sistémico y sarcoidosis, y casos aislados de esclerosis sistémica y enfermedad de Still del adulto. Estos hallazgos resaltan el espectro potencial de enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas que podrían precipitarse por la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Con estos datos iniciales, tratamos de revisar en el siguiente artículo las relaciones clínicas entre la COVID-19 y las enfermedades reumáticas autoinmunes, así como otros datos de interés como las consecuencias de la pandemia con el género del personal sanitario, tema de rigurosa actualidad. Los datos ahora disponibles sugieren que la enfermedad reumática está asociada con un pequeño riesgo adicional de infección por SARS-CoV-2, y que los resultados de la COVID-19 están influenciados principalmente por comorbilidades y estados de enfermedad o tratamientos particulares. A pesar de los avances considerables en nuestro conocimiento de qué agentes terapéuticos brindan beneficios en COVID-19 y cuáles constituyen estrategias de vacunación efectivas, las consideraciones específicas que se aplican a las personas con enfermedad reumática aún no se han abordado definitivamente. Una descripción general de los estudios de COVID-19 más importantes hasta la fecha que se relacionan con personas con enfermedad reumática puede contribuir a nuestra comprensión de los requisitos de atención clínica de esta población.

Palabras clave: Enfermedades reumáticas autoinmunes. COVID-19. Vacunaciones en pacientes reumáticos.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has brought challenges for people with rheumatic diseases in addition to those facing the general population, including concerns about increased risks of infection with severe acute respiratory syndrome and poor coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes with increased mortality. There is increasing evidence that COVID-19 can cause an alteration of the immune system with the development of autoimmune phenomena that can range from the production of autoantibodies to the appearance of autoimmune rheumatic diseases, the main diseases being reported: vasculitis and arthritis, as well as idiopathic inflammatory myopathies, systemic lupus erythematosus and sarcoidosis, and isolated cases of systemic sclerosis and adult Still's disease. These findings highlight the potential spectrum of systemic and rheumatic autoimmune diseases that could be precipitated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. With these initial data, we try to review in the following article the clinical relationships between COVID-19 and autoimmune rheumatic diseases, as well as other data of interest such as the consequences of the pandemic with the gender of health personnel, a rigorous topical issue. The data now available suggest that rheumatic disease is associated with a small additional risk of SARS-CoV-2 infection, and that COVID-19 outcomes are primarily influenced by comorbidities and particular disease states or treatments. Despite considerable advances in our knowledge of which therapeutic agents provide benefit in COVID-19 and what constitute effective vaccination strategies, the specific considerations that apply to people with rheumatic disease have not yet been definitively addressed. An overview of the most important COVID-19 studies to date involving people with rheumatic disease may contribute to our understanding of the clinical care requirements of this population. (DOLOR. 2024;39:4-11)

Keywords: Autoimmune rheumatic diseases. COVID-19. Vaccinations in rheumatic patients.

Corresponding author: J. Pujol Costa, josep.pc52@gmail.com

Práctica privada
Centro Médico Reus
Barcelona, España

Dirección para correspondencia:
Josep Pujol Costa
E-mail: josep.pc52@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Cada vez hay más pruebas de que la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) puede provocar una alteración del sistema inmunitario con el desarrollo de fenómenos autoinmunes. La consecuencia de esta alteración puede ir desde la producción de autoanticuerpos hasta la aparición de enfermedades reumáticas autoinmunes.

Se realizó una revisión sistemática para analizar los datos actuales sobre las enfermedades reumáticas autoinmunes de nueva aparición en pacientes con COVID-19, mediante una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Scopus desde diciembre de 2019 hasta septiembre de 2021. En ella se identificaron 99 pacientes que cumplían con los criterios específicos de diagnóstico/clasificación y/o nomenclatura para cada enfermedad reumática autoinmune. Las principales enfermedades reportadas fueron vasculitis y artritis. También se informaron miopatías inflamatorias idiopáticas, lupus eritematoso sistémico y sarcoidosis en un número limitado de pacientes, así como casos aislados de esclerosis sistémica y enfermedad de Still del adulto. Estos hallazgos resaltan el espectro potencial de enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas que podrían precipitarse por la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)¹.

Con estos datos iniciales, en el siguiente artículo tratamos de revisar las relaciones clínicas entre la COVID-19 y las enfermedades reumáticas autoinmunes, así como otros datos de interés como las vacunaciones en pacientes reumáticos y la relación de la pandemia con el género del personal sanitario, tema de rigurosa actualidad.

VACUNACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó recientemente su primera guía, centrada en la vacunación de pacientes adultos y pediátricos con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas. La guía recomienda modificaciones en determinados calendarios de vacunas y medicación para aumentar la inmunogenicidad y garantizar la seguridad de los pacientes.

La necesidad de esta guía nace porque los pacientes con afecciones reumáticas que reciben medicación inmunomoduladora corren un mayor riesgo en com-

Tabla 1. Medicación antirreumática que tiene efectos sobre la respuesta de los linfocitos B*

Conocidos
Tratamientos de depleción de los linfocitos B
Sospechados
Abatacept
Antimetabolitos
Glucocorticoides
Inhibidores de la interleucina 6
Inhibidores de la cinasa Janus
Micofenolato de mofetilo
Inhibidores del TNF

*Además de influir sobre los linfocitos B, pueden actuar sobre centros germinales que responden a las vacunas.
TNF: factor de necrosis tumoral.

Tabla 2. Medicación antirreumática que tiene efecto sobre la respuesta de los linfocitos T a la vacunación

Conocidos
Abatacept
Tratamientos de depleción de los linfocitos B
Sospechados
Antimetabolitos
Inhibidores de la calcineurina
Inhibidores de la interleucina 6
Inhibidores de la cinasa Janus
Glucocorticoides
Micofenolato de mofetilo

paración con las personas sanas de contraer infecciones prevenibles mediante vacunación, y de obtener peores resultados terapéuticos tras la infección por SARS-CoV-2, por lo que la inmunización es una medida de protección clave. Los reumatólogos deben sopesar los riesgos de reagudización de la enfermedad reumática tras la retirada de la medicación inmunosupresora, por motivos de la vacunación (Tablas 1-3).

Un estudio realizado con el objetivo de evaluar las tendencias en la ansiedad y las interrupciones en el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la

Tabla 3. Medicación antirreumática sin efecto directo sobre la respuesta de los linfocitos T y B en la vacunación

Hidroxicloroquina
Inhibidores de la interleucina 17
Inhibidores de la interleucina 12
Inhibidores de la interleucina 23

enfermedad (DMARD, *disease modifying antirheumatic drugs*) entre los pacientes con enfermedades reumáticas durante la pandemia de COVID-19 trató de valorar si las interrupciones de los DMARD se asociaban con reagudizaciones de la enfermedad.

La *ArthritisPower*, la *Vasculitis Patient-Powered Research Network* y otras organizaciones de pacientes invitaron a sus miembros a unirse a un estudio longitudinal de 52 semanas, con encuestas de referencia completadas del 29 de marzo al 30 de junio de 2020, con seguimiento hasta mayo de 2021. La regresión logística que incorpora ecuaciones de estimación generalizada evaluó las asociaciones entre las interrupciones en el uso de DMARD y los brotes de la enfermedad autoinformados en la encuesta, ajustando por características demográficas, medicamentos, enfermedad y tiempo de calendario. Entre los 2.424 pacientes que completaron una mediana de cinco encuestas de seguimiento, la edad media era de 57 años, el 87% eran mujeres y las enfermedades más frecuentes eran la artritis reumatoide, la vasculitis y la artritis psoriásica. Las puntuaciones medias de ansiedad T del Sistema de Información de Medición de Resultados Comunicados por los Pacientes (PROMIS) disminuyeron de abril de 2020 (58,7) a mayo de 2021 (53,7) ($p < 0,001$). Las interrupciones en el uso de DMARD disminuyeron de abril (11,2%) a diciembre de 2020 (7,5%) ($p < 0,001$), pero aumentaron hasta mayo de 2021 (14,0%) ($p < 0,001$). Las interrupciones en el uso de DMARD se asociaron con un aumento significativo de los brotes graves (12,9% frente a 8,0%; *odds ratio* [OR]: 1,71; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,23-2,36) aunque no con ningún brote (OR: 1,18; IC95%: 0,89-1,58). Los autores concluyeron que la ansiedad y las interrupciones en el uso de DMARD disminuyeron inicialmente con el tiempo, pero las interrupciones en el uso de DMARD aumentaron durante 2021, posiblemente relacionadas con un aumento de los casos de COVID-19 o con la disponibilidad de vacunas. Las interrupciones en el uso de DMARD se asociaron con mayores tasas de brotes graves de la enfermedad, destacando la importancia de evitar interrupciones innecesarias de DMARD².

Concretamente la Dra. Anne R. Bass, profesora de Medicina Clínica en Weill Cornell Medicine y en el Hospital de Cirugía Especial de Nueva York, autora principal de la guía, señala: «Creo que uno de los objetivos de la guía es que los reumatólogos sean un poco más proactivos y se responsabilicen más de la vacunación de sus pacientes, porque los internistas no van a conocer los detalles de cómo gestionar la medicación»³.

Específicamente, esta guía no contiene recomendaciones sobre las vacunas COVID-19, ya que las recomendaciones que se ofrecen en el documento de orientación sobre la vacunación COVID difieren un poco; esto se debe en parte a que la inmunogenicidad de construcción era tan importante en una población inicialmente sin contacto previo con el SARS-CoV-2⁴.

Uno de los problemas que primero había que desentrañar es qué opinión tenían las personas con enfermedades reumáticas de la vacunación contra la COVID-19, y de dónde provenían sus fuentes de información. Con este motivo, la Sociedad Australiana de Reumatología llevó a cabo un estudio aclaratorio de este dato, que puede muy bien ser extrapolado a nuestro país.

El objetivo concreto del estudio fue determinar las tasas de vacunación, las percepciones y las fuentes de información en personas con artritis inflamatoria.

Para ello se invitó a los participantes inscritos en la base de datos de la Asociación Australiana de Reumatología a participar en un cuestionario en línea, realizado en enero de 2020, antes de la pandemia de COVID-19. Se incluyeron preguntas sobre el historial de vacunación, una Escala de Renuencia a la Vacunación modificada de la Organización Mundial de la Salud, opiniones sobre las fuentes de información consultadas, el Cuestionario de Creencias sobre Medicamentos, educación y el *Single-Item Health Literacy Screener* (Evaluador de alfabetización en salud de un elemento).

La tasa de respuesta fue de 994 recibidas sobre 1.498 enviadas (66%). La edad media de los participantes fue de 62 años, con un 67% de mujeres. La adherencia autodeclarada a la vacuna contra la gripe fue del 83%. En general, los participantes expresaron opiniones positivas sobre la vacunación, en particular sobre la seguridad, la eficacia y el acceso. Sin embargo, solo el 43% sabía qué vacunas se les recomendaban. Las dudas sobre la vacunación se atribuyeron principalmente a la incertidumbre y a la percepción de falta de información sobre las vacunas recomendadas. Los participantes consultaron múltiples

fuentes de información sobre vacunación (mediana: 3; rango: 2-7). Los médicos de cabecera (89%) y los reumatólogos (76%) fueron las fuentes de información más utilizadas y las que con mayor probabilidad ofrecieron opiniones positivas. Las opiniones negativas sobre la vacunación procedían con mayor frecuencia de chats de Internet, redes sociales y medios de comunicación convencionales. Los factores de menor edad, sexo masculino y mayor preocupación por los daños y el uso excesivo de medicamentos en general se asociaron con una menor adherencia y una mayor incertidumbre sobre las vacunas, mientras que la educación y la alfabetización autodeclarada no lo hicieron.

El estudio concluyó que, en general, los participantes con artritis inflamatoria tenían opiniones positivas sobre la vacunación, aunque existía una incertidumbre considerable sobre qué vacunas se les recomendaban. Este estudio destaca la necesidad de mejorar la información al usuario sobre las recomendaciones de vacunación para las personas con artritis inflamatoria⁵.

Igualmente importante es saber la cuantía de la respuesta de los pacientes con tratamientos antirreumáticos a las vacunas. Un estudio trató de investigar el impacto del tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores biológicos de la enfermedad (bDMARD) sobre la prevalencia, la tasa de seroconversión y la longevidad de la respuesta inmunitaria humoral frente al SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID).

Se midieron los anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en una cohorte prospectiva de controles profesionales sanitarios y controles no sanitarios y pacientes con IMID que no recibían tratamiento o que recibían tratamiento con DMARD convencionales o biológicos durante la primera y segunda oleadas de COVID-19. Se utilizaron modelos de regresión ajustados por edad, sexo, tiempo de muestreo y comportamiento de riesgo de exposición para calcular los riesgos relativos (RR) de seropositividad. Se evaluaron las tasas de seroconversión en los participantes con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva a la infección por SARS-CoV-2. La longevidad de la respuesta de los anticuerpos se valoró reevaluando a los participantes que dieron positivo durante la primera oleada. Se analizaron para ello a 4.508 participantes (2.869 pacientes con IMID y 1.639 controles). El RR no ajustado (0,44; IC95%: 0,31-0,62) y el RR ajustado (0,50; IC95%: 0,34-0,73) de anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 fueron significativamente menores en los pacientes con IMID tratados con bDMARDs en comparación con los controles no sanitarios ($p < 0,001$), impulsados principalmente por el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tu-

moral, inhibidores de la interleucina 17 (IL-17) e inhibidores de la IL-23. Los RR ajustados de los pacientes con IMID no tratados con bDMARDs fueron menores en los controles no sanitarios ($p < 0,001$). Los RR ajustados para pacientes con IMID no tratados (1,12; IC95%: 0,75-1,67) y pacientes con IMID que recibían DMARD sintéticos convencionales (0,70; IC95%: 0,45-1,08) no fueron significativamente diferentes de los controles no sanitarios. La falta de seroconversión en los participantes positivos a la PCR fue más frecuente entre los pacientes tratados con bDMARD (38,7%) que en los controles no sanitarios (16%). En general, el 44% de los participantes positivos perdieron anticuerpos contra el SARS-CoV-2 durante el seguimiento, con tasas más elevadas en los pacientes con IMID tratados con bDMARD (RR: 2,86; IC95%: 1,43-5,74).

En conclusión, los autores refieren que los pacientes con IMID tratados con bDMARD tienen una menor prevalencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, seroconvierten con menor frecuencia tras la infección por SARS-CoV-2 y pueden presentar una menor longevidad de su respuesta inmunitaria humoral⁶.

Por su mecanismo de acción, es interesante conocer qué ocurre en los pacientes tratados con rituximab (RTX) y la respuesta a la vacunación, se ha demostrado que la respuesta de los anticuerpos a la vacuna COVID-19 de ARN mensajero (ARNm) disminuye en los pacientes tratados con RTX. Un estudio comparativo valoró las respuestas humoral y de células T entre controles sanos, pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con RTX y pacientes tratados con otros inmunosupresores, todos los cuales habían sido vacunados con dos dosis de la vacuna COVID-19 de ARNm. Los autores llevaron a cabo ensayos de IgG y de neutralización justo antes y 28 días después de la segunda dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). Se evaluó la respuesta específica de las células T CD4 y CD8 activadas mediante citometría de flujo intracelular para la tinción de citocinas (interferón- γ , factor de necrosis tumoral e IL-2) tras la estimulación con grupos de péptidos de SARS-CoV-2.

Se observó una menor proporción de respondedores con anticuerpos neutralizantes contra la vacuna en el grupo RTX (29%; $n = 24$) en comparación con el grupo de otros inmunosupresores (80%; $n = 35$) ($p = 0,0001$) y el grupo de control sano (92%; $n = 26$) ($p < 0,0001$). Ningún paciente tratado con RTX en los últimos seis meses mostró respuesta. El tiempo transcurrido desde la última infusión fue el principal factor que influyó en la respuesta humoral de los pacientes tratados con RTX. Las respuestas celulares funcionales CD4 y CD8 a los péptidos SARS-CoV-2 para cada citocina única o polifuncional no fueron

diferentes en el grupo RTX en comparación con el grupo de otros inmunosupresores o el grupo control. En los pacientes tratados con RTX, la respuesta de las células T no fue diferente entre los pacientes con y sin respuesta humoral. El RTX indujo una disminución de la respuesta de anticuerpos a la vacuna COVID-19 de ARNm, pero la respuesta funcional de células T no se alteró en comparación con los controles sanos y los pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con otros inmunosupresores. Se necesitan más trabajos para evaluar la protección clínica que otorga una respuesta de células T funcionalmente activa en ausencia de una respuesta de anticuerpos antipéptidos⁷.

¿CÓMO SON LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA COVID-19 EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES?

Las manifestaciones de COVID-19 han ido evolucionando con el tiempo. Se están reconociendo varios síndromes post-COVID-19. Varios virus han estado implicados en la patogénesis de enfermedades autoinmunes, y se espera un resultado similar con el SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 penetra en diversos tejidos y órganos y tiene predisposición a provocar endotelitis que puede causar manifestaciones vasculares, incluida la trombosis. Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 activa los receptores *toll-like* y el sistema del complemento. Perpetúa la NETosis y conduce a la formación de autoanticuerpos. Esto predispone a la autoinmunidad sistémica. Tras la COVID-19 se han notificado tanto artritis reactiva como trastornos del tejido conectivo, como lupus y miositis inflamatoria. Otros trastornos autoinmunes notificados son la anemia hemolítica, la trombocitopenia inmunitaria, la vasculitis cutánea y los trastornos desmielinizantes agudos de tipo Guillain-Barré. El síndrome inflamatorio multisistémico en niños y su homólogo en adultos son otra entidad posterior a COVID-19 que se presenta como una mezcla de enfermedad de Kawasaki y síndrome de *shock* tóxico estafilocócico. Los pacientes con enfermedades reumáticas preexistentes se pueden reagudizar durante la infección por SARS-CoV-2. Pueden desarrollar nuevas enfermedades autoinmunes. También pueden desarrollar nuevas características autoinmunes. Los inmunosupresores utilizados durante la enfermedad aguda pueden confundir los resultados, mientras que las comorbilidades presentes en los pacientes con enfermedades reumáticas pueden enmascararlos. Es urgente realizar un seguimiento de los pacientes que

Tabla 4. COVID-19 y enfermedades reumáticas autoinmunes

La COVID-19 se asocia a reacciones inmunitarias tanto innatas como adquiridas, y a la producción de diversos autoanticuerpos
Después de padecer la infección por SARS-CoV-2 pueden desarrollarse diversas manifestaciones inmunomediadas como artritis, miositis, anemia hemolítica, trombocitopenia y desmielinización aguda
Se necesitan datos de cohortes longitudinales para describir, predecir y probar la prevención de diversas manifestaciones reumáticas en sujetos post-COVID-19

SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

se recuperan de la COVID y controlar la producción de autoanticuerpos en el contexto de las manifestaciones reumáticas⁸ (Tabla 4).

Un estudio trató de evaluar si los pacientes de COVID-19 con enfermedades reumáticas autoinmunes tienen un mayor riesgo de ventilación mecánica que la población general, y se llevó a cabo para evaluar la afectación pulmonar utilizando un algoritmo de aprendizaje profundo validado que extrae una medida cuantitativa de la gravedad de la enfermedad pulmonar radiográfica.

Los autores realizaron un estudio de cohorte comparativo de pacientes con enfermedades reumáticas con COVID-19 y ≥ 1 radiografía de tórax dentro de ± 2 semanas del diagnóstico de COVID-19 y comparadores coincidentes. Utilizaron un test de regresión de cuantiles no ajustada y ajustada (por edad, índice de comorbilidad de Charlson y enfermedad pulmonar intersticial) para comparar la puntuación máxima de gravedad de rayos X pulmonares (PXS) en los percentiles 10 a 90 entre los grupos. Finalmente valoraron la asociación de la puntuación PXS grave (> 9) con la ventilación mecánica y la muerte mediante la regresión de Cox.

Reclutaron en total 70 pacientes con enfermedad reumática y 463 comparadores de la población general. Las puntuaciones máximas de PXS fueron similares en los pacientes con enfermedades reumáticas y los comparadores en los percentiles 10 a 60, pero significativamente más altas entre los pacientes con enfermedades reumáticas en los percentiles 70 a 90 (puntuación del percentil 90 de 10,2 frente a 9,2; p ajustado = 0,03). Los pacientes con enfermedades reumáticas tenían más probabilidades de tener una puntuación PXS > 9 (20 frente a 11 %; $p = 0,02$), lo que indica una enfermedad pulmonar grave. Los pacientes con enfermedades reumáticas con puntuaciones de PXS > 9 vs. ≤ 9 tenían mayor riesgo de ven-

tilación mecánica (*hazard ratio* [HR]: 24,1; IC95%: 6,7-86,9) y muerte (HR: 8,2; IC95%: 0,7-90,4).

Concluyeron que los pacientes con enfermedad reumática con COVID-19 tenían una afectación pulmonar radiográfica más grave que los comparadores. Las puntuaciones PXS más altas se asociaron con la ventilación mecánica y serán importantes para futuros estudios que aprovechen los grandes datos para evaluar los resultados de COVID-19 en pacientes con enfermedades reumáticas⁹.

Otro estudio epidemiológico amplio sobre pacientes con COVID-19 y enfermedades sistémicas autoinmunes, realizado en Italia, valoró las manifestaciones clínicas y su gravedad.

Para ello se incluyeron, como estudio observacional multicéntrico, 1.641 pacientes no seleccionados, con enfermedades sistémicas autoinmunes de tres áreas geográficas italianas con diferente prevalencia de COVID-19 (alta en el norte [Emilia Romagna], media en el centro [Toscana] y baja en el sur [Calabria]) mediante encuesta telefónica de seis semanas. Se consideró como diagnóstico definitivo de la COVID-19: a) la presencia de infección sintomática de SARS-CoV-2, confirmada por frotis orales/nasofaríngeos positivos, y b) enfermedad de alta sospecha de COVID-19 (presencia de síntomas altamente sugestivos, en ausencia de una prueba de frotis).

Se observó una prevalencia significativamente mayor de pacientes con diagnóstico definitivo de COVID-19, o con alta sospecha de COVID-19, o ambas condiciones juntas, en toda la serie de enfermedades sistémicas autoinmunes, en comparación con la «población general italiana» ($p = 0,030$, $p = 0,001$ y $p = 0,000$, respectivamente); y para las tres regiones ($p = 0,000$, para todas las comparaciones con la respectiva población general regional).

Un dato curioso fue el hallazgo de una infección por SARS-CoV-2 más frecuente en el subgrupo de pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes sin DMARD, principalmente hidroxicloroquina y metotrexato, que podrían tener algún papel protector frente a las manifestaciones más dañinas de la COVID-19.

El hallazgo de una mayor prevalencia de COVID-19 en pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes es particularmente importante, lo que sugiere la necesidad de desarrollar estrategias valiosas de prevención/manejo, y estimula investigaciones profundas para verificar las posibles interacciones entre la infección por SARS-CoV-2 y el sistema inmunitario deteriorado por enfermedades sistémicas autoinmunes¹⁰.

Respecto a las manifestaciones tromboinflamatorias, relacionadas con la infección por SARS-CoV-2, que se han atribuido a una disfunción endotelial, los mediadores previos de la endotelopatía siguen siendo, en su mayor parte, desconocidos. Se intentó identificar los factores circulantes que contribuyen a la activación y disfunción de las células endoteliales en la COVID-19, en un estudio, mediante el cultivo de células endoteliales humanas en presencia de suero o plasma en 244 pacientes hospitalizados por COVID-19 y plasma de 100 pacientes con sepsis no relacionada con COVID-19. Las moléculas de adhesión celular (E-selectina, molécula de adhesión celular vascular 1 y molécula de adhesión intercelular 1 [ICAM-1]) se cuantificaron mediante un ensayo inmunoenzimático en células.

El suero y el plasma de los pacientes con COVID-19 aumentaron la expresión superficial de las moléculas de adhesión celular. Además, los niveles de ICAM-1 y E-selectina solubles estaban elevados en el suero de los pacientes y se correlacionaban con la gravedad de la enfermedad. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes fue un fuerte marcador de la capacidad del suero COVID-19 para activar el endotelio. La depleción de IgG total del suero positivo a anticuerpos antifosfolípidos redujo notablemente la regulación al alza de las moléculas de adhesión celular. Por el contrario, la suplementación del suero de control con IgG del paciente fue suficiente para desencadenar la activación endotelial. Estos datos son los primeros en indicar que algunos pacientes con COVID-19 tienen anticuerpos potencialmente diversos que impulsan la endotelopatía, proporcionando un contexto importante en relación con los efectos tromboinflamatorios de los autoanticuerpos en la COVID-19 grave¹¹.

¿EXISTEN DIFERENCIAS DE GÉNERO EN LA PANDEMIA DE COVID-19?

La pandemia de COVID-19 cambió prácticamente todas las facetas de la actividad humana, desde la vida doméstica hasta las interacciones sociales y el lugar de trabajo. La medicina y la investigación mantuvieron un ritmo vertiginoso durante toda la pandemia, con médicos e investigadores trabajando sin horario, aunque pudieran utilizar la telemedicina para realizar parte de su trabajo desde casa, pero ¿afectó esto de manera diferente a profesionales médicos según el género?

Existen varios artículos, llevados a cabo sobre lo ocurrido en EE.UU., donde se afirma que, ciertamente,

tanto hombres como mujeres se vieron afectados por el caos de la COVID-19, pero la carga de la pandemia afectó de forma desproporcionada a las mujeres.

Si nos fijamos únicamente en las cifras de empleo, las mujeres representan la mayor parte de las pérdidas de puestos de trabajo relacionadas con la pandemia. Entre febrero y diciembre de 2020, las mujeres perdieron más de 5,4 millones de empleos netos y representaron el 55% de la pérdida neta de empleo global¹².

Este éxodo de la población activa, aunque sea temporal, afecta no solo a los ingresos actuales, sino también a los futuros, a las prestaciones de jubilación y a los ascensos. En conjunto, las mujeres estadounidenses que dejaron de trabajar en 2020 podrían perder 885.000 millones de dólares en dos años, y este fenómeno podría ampliar la brecha salarial entre hombres y mujeres durante al menos 20 años más¹³.

Las mujeres científicas también se enfrentan a una ralentización de su potencial de ingresos y progresión profesional porque algunos de los principales factores determinantes del éxito (publicar artículos y obtener subvenciones) disminuyeron entre las mujeres durante la pandemia. Según un artículo publicado en *The New York Times*, «las mujeres han publicado menos artículos, han dirigido menos ensayos clínicos y han recibido menos reconocimiento por su experiencia durante la pandemia que antes de la pandemia»¹⁴.

Parte de esta carga está relacionada con la maternidad y el tiempo necesario para la baja por maternidad y el cuidado de los hijos^{15,16}.

CONCLUSIONES

La pandemia de COVID-19 ha traído desafíos para las personas con enfermedades reumáticas además de los que enfrenta la población general, incluidas preocupaciones sobre mayores riesgos de infección con el síndrome respiratorio agudo grave y malos resultados de la COVID-19 con mortalidad aumentada. Los datos ahora disponibles sugieren que la enfermedad reumática está asociada con un pequeño riesgo adicional de infección por SARS-CoV-2, y que los resultados de COVID-19 están influenciados principalmente por comorbilidades y estados de enfermedad o tratamientos particulares. A pesar de los avances considerables en nuestro conocimiento de qué agentes terapéuticos brindan beneficios en

COVID-19 y cuáles constituyen estrategias de vacunación efectivas, las consideraciones específicas que se aplican a las personas con enfermedad reumática aún no se han abordado definitivamente. Una descripción general de los estudios de COVID-19 más importantes hasta la fecha que se relacionen con personas con enfermedades reumáticas puede contribuir a nuestra comprensión de los requisitos de atención clínica de esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernández-Molina G. New Onset of Autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis. *Cells*. 2021; 10(12):3592-9.
2. Dharia T, Venkatachalam S, Baker JF, Banerjee S, Curtis D, Danila MI, et al. Medication Interruptions and Subsequent Disease Flares During the COVID-19 Pandemic: A Longitudinal Online Study of Patients With Rheumatic Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022; 74(5):733-40.
3. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res*. 2023;75(3):449-64.
4. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 4. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(5):21-36.
5. Lyon A, Quinlivan A, Lester S, Barrett C, Whittle SL, Rowett D, et al. Perceptions, and information sources used by people with inflammatory arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2023;5(2):84-92.
6. Simon D, Tascilar K, Kleyer A, Fagni F, Krönke G, Meder C, et al. Impact of cytokine inhibitor therapy on the prevalence, seroconversion rate, and longevity of the humoral immune response against SARS-CoV-2 in an unvaccinated cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(5):783-90.
7. Bitoun S, Henry J, Desjardins D, Vauloup-Fellous C, Dib N, Belkhir R, et al. Rituximab Impairs B Cell Response But Not T Cell Response to COVID-19 Vaccine in Autoimmune Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(6):927-33.
8. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and Rheumatic Manifestations Associated With COVID-19 in Adults: An Updated Systematic Review. *Front Immunol*. 2021;12:645013.
9. Patel NJ, D'Silva KM, Li MD, Hsu TYT, Dilorio M, Fu X, et al. Assessing the Severity of COVID-19 Lung Injury in Rheumatic Diseases Versus the General Population Using Deep Learning-Derived Chest Radiograph Scores. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(3):657-66.
10. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, L'Andolina M, Tavoni A, Cecchetti R, et al. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol*. 2020; 39(11):3195-204.
11. Shi H, Zuo Y, Navaz S, Harbaugh A, Hoy CK, Gandhi AA, et al. Endothelial Cell-Activating Antibodies in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(7):1132-8.
12. Ewing-Nelson C. All of the jobs lost in December were women's jobs. Washington, DC: National Women's Law Center; 2021.
13. Peck E. Exclusive: Pandemic could cost typical American woman nearly \$600,000 in lifetime income [Internet]. *Newsweek*; 2021 May 26. Disponible en: <https://www.newsweek.com/2021/06/11/exclusive-pandemic-could-cost-typical-american-woman-nearly-600000-lifetime-income-1594655.html>
14. Mandavalli A. Could the pandemic prompt an 'epidemic of loss' of women in the sciences? [Internet]. *The New York Times*; 2021 Apr 13. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2021/04/13/health/women-stem-pandemic.html>
15. Kaatz A, Gutierrez B, Carnes M. Threats to objectivity in peer review: The case of gender. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35(8):371-3.
16. Mahmood SN, Blanco I. The road to equity for women in academic rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(12):669-70.