

Relación entre COVID-19 con el desarrollo de enfermedades autoinmunes



Relationship of COVID-19 with the development of autoimmune diseases

Relação da COVID-19 com o desenvolvimento de doenças autoimunes

Ortega Castro, Jennifer Johanna; Hugo Merino, Gabriel Anibal

 **Jennifer Johanna Ortega Castro**
jennifer.ortega@est.ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

 **Gabriel Anibal Hugo Merino**
ghugom@ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Revista de Investigación en Salud VIVE
Centro de Estudios Transdisciplinarios, Bolivia
ISSN: 2664-3243
ISSN-e: 2664-3243
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 6, núm. 16, 2023
editor@revistavive.org

Recepción: 22 Noviembre 2022
Aprobación: 15 Diciembre 2022
Publicación: 14 Febrero 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/541/5414343002/>

DOI: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i16.219>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Resumen: En la actualidad existe un gran número de personas diagnosticadas con SARS-CoV-2, llamando la atención la aparición de algunas enfermedades de origen autoinmunes post exposición a esta infección. Se cree que su asociación está dada por mecanismos que incluyen el mimetismo molecular, los autoanticuerpos y la estimulación de la señalización inflamatoria. **Objetivo.** Identificar la relación entre COVID-19 con el desarrollo de enfermedades autoinmunes. **Metodología.** Se realizó una revisión sistemática de la literatura, donde, se utilizó buscadores científicos en la siguiente base de datos: Pubmed, Cocharne, Scielo y Science Direct. La búsqueda de información estuvo comprendida entre 2020 al 2022, se utilizaron palabras claves y algoritmo de búsqueda con la combinación de términos: “COVID-19”, “enfermedades autoinmunes”, “autoinmunidad”, además de esto se utilizaron operadores booleanos “And”, “Or” y “Not” con la finalidad de obtener mejores resultados en la búsqueda. **Conclusión.** Los principales mecanismos involucrados en el desarrollo de autoinmunidad posterior a la infección por SARS-CoV-2 incluye el mimetismo molecular, la presencia de autoanticuerpos y la tormenta de citoquinas propias de la infección por COVID-19. Las enfermedades de carácter autoinmune con las que se estableció relación directa: Síndrome de Guillan-Barré, Encefalitis autoinmune, Enfermedad de Graves, Tiroiditis de Hashimoto, Púrpura trombocitopenica autoinmune y Vasculitis, además también se consideró la Enfermedad similar a Kawasaki - like, Lupus Eritematoso Sistémico, mismas que aún necesitan de más estudios para establecer con exactitud su mecanismo de acciones con relación a la infección de SARS-CoV-2.

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus, Enfermedades Autoinmunes, Autoinmunidad.

Abstract: Currently there are a large number of people diagnosed with SARS-CoV-2, drawing attention to the appearance of some diseases of autoimmune origin after exposure to this infection. It is believed that their association is given by mechanisms that include molecular mimicry, autoantibodies and stimulation of inflammatory signaling. **Objective.** To identify

the relationship between COVID-19 and the development of autoimmune diseases. Methodology. A systematic review of the literature was carried out, using scientific search engines in the following database: Pubmed, Cocharne, Scielo and Science Direct. The information search was carried out from 2020 to 2022, using keywords and search algorithm with the combination of terms: "COVID-19", "autoimmune diseases", "autoimmunity", in addition to this, Boolean operators "And", "Or" and "Not" were used in order to obtain better results in the abruptness. Conclusion. The main mechanisms involved in the development of autoimmunity following SARS-CoV-2 infection include molecular mimicry, the presence of autoantibodies and the cytokine storm characteristic of COVID-19 infection. The autoimmune diseases with which a direct relationship was established are: Guillan-Barre syndrome, autoimmune encephalitis, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, autoimmune thrombocytopenic purpura and vasculitis, in addition to Kawasaki-like disease, systemic lupus erythematosus, which still need further studies to establish their exact mechanism of action in relation to SARS-CoV-2 infection.

Keywords: Coronavirus Infections, Autoimmune Diseases, Autoimmunity.

Resumo: Atualmente, há um grande número de pessoas diagnosticadas com SARS-CoV-2, o que chama a atenção para o surgimento de algumas doenças autoimunes após a exposição a essa infecção. Acredita-se que sua associação se deva a mecanismos que incluem mimetismo molecular, autoanticorpos e estimulação da sinalização inflamatória. Objetivo. Identificar a relação entre a COVID-19 e o desenvolvimento de doenças autoimunes. Metodologia. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, usando mecanismos de busca científica no seguinte banco de dados: Pubmed, Cocharne, Scielo e Science Direct. A busca de informações foi realizada entre 2020 e 2022, foram utilizadas palavras-chave e algoritmo de busca com a combinação dos termos: "COVID-19", "autoimmune diseases", "autoimmunity", e também foram utilizados os operadores booleanos "And", "Or" e "Not" para obter melhores resultados na rapidez. Conclusão. Os principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da autoimunidade após a infecção por SARS-CoV-2 incluem mimetismo molecular, a presença de autoanticorpos e a tempestade de citocinas da infecção por COVID-19. As doenças autoimunes com as quais foi estabelecida uma relação direta são: síndrome de Guillan-Barré, encefalite autoimune, doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, púrpura trombocitopênica autoimune e vasculite, bem como doença semelhante à Kawasaki, lúpus eritematoso sistêmico, que ainda precisam de mais estudos para estabelecer seu mecanismo exato de ação em relação à infecção por SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Infecções por Coronavirus, Doenças Autoimunes, Autoimunidade.

INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por una respuesta hiperinflamatoria (1), condición que puede desencadenar una secreción excesiva de citoquinas proinflamatorias y a la vez una desregulación de la respuesta inmune, su patogenia comprende una interacción compleja entre el virus y la respuesta inmunitaria del huésped (2), viéndose involucrado el daño endotelial, entre otros factores que causan graves daños. La infección por SARS-CoV-2 no siempre termina con su fase aguda sino que en muchos casos se prolonga meses después para lo cual se ha utilizado el término de Long-covid, entre sus síntomas más comunes de este periodo se encuentran la fatiga en el 58%, dolor de cabeza en el 44%, trastorno de atención en el 27%, pérdida de cabello en el 25% y disnea en el 24% (3,4).

Tras la existencia de numerosos casos de pacientes que desarrollan enfermedades autoinmunes posterior a la infección por SARS CoV-2, se ha resaltado la importancia de investigar los posibles mecanismos involucrados y las principales enfermedades relacionadas con la infección, ya que se conoce la intervención de varios virus como inductores de enfermedades autoinmunes mediante mecanismos que incluyen el mimetismo molecular, la actividad de superantígenos y la estimulación de la señalización inflamatoria, por lo que el SARS-CoV-2 también puede actuar como inductor (5), debido a que desencadena una excesiva respuesta inmunológica, el desarrollo de autoanticuerpos, la pérdida de tolerancia inmunológica (6), la eliminación viral retrasada que desencadena un síndrome de hiperactivación inmune, razón por la cual es importante identificar la relación de la COVID-19 con el desarrollo de enfermedades autoinmunes (7).

Las enfermedades autoinmunes afectan negativamente la calidad de vida, siendo su etiología exacta desconocida, de origen multifactorial, las infecciones representan el factor ambiental desencadenante más importante, pudiendo ser por bacterianas, parásitos, hongos y virus, existiendo ya varias asociaciones, por ejemplo entre el virus de Epstein Barr y esclerosis múltiple (8), citomegalovirus y el Lupus Eritematoso Sistémico, entre otras, ejemplos que apoyan la intervención de las infecciones virales en el inicio de enfermedades autoinmunes, en donde la producción de autoanticuerpos y la reacción cruzada sería el mecanismo por el cual el virus actuaría como inductor (9,10).

De igual forma, tomando en cuenta el gran impacto de la infección por SARS-CoV-2, dada su rápida propagación a nivel mundial, representa una gran carga en la utilización de recursos de atención médica (10), sumando a esto que las enfermedades autoinmunes representan un desafío también para el sistema de salud al ser enfermedades crónicas con un tratamiento no definitivo hasta la actualidad, por lo que su asociación representa una carga mayor a nivel mundial, razón por la cual es importante conocer la asociación que existe entre la infección por SARS-CoV-2 con el desarrollo de enfermedades autoinmunes (11,12).

Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es identificar la relación de las infecciones por COVID-19 con el desarrollo de enfermedades autoinmunes donde es importante conocer los mecanismos involucrados o las asociaciones entre ambas, a su vez resaltar las principales enfermedades autoinmunes vinculadas con la exposición/infección previa al SARS-CoV-2, lo que nos permitirá comprender mejor la gravedad y complejidad de la enfermedad.

MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática, en la que se hizo una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Pubmed, ScienceDirect, Scielo y Cochrane, mediante los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Mesh (Medical SubjectHeadings): COVID-19, enfermedades autoinmunes y autoinmunidad, con la ayuda de los operadores booleanos OR/O y AND/Y.

Se consideraron artículos en inglés y español, con combinaciones de términos abarcando artículos publicados desde enero de 2020 hasta noviembre de 2022, en idioma inglés o español. Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran las siguientes características: estudios analíticos, descriptivos, estudios de reporte de series de casos, revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas y metanálisis. Además, se incluyeron aquellos que tengan libre acceso al documento completo en forma digital, tanto en español como en inglés. El criterio de exclusión se realizó por cribado de título y abstract, además se excluyeron estudios realizados en animales, estudios con información distinta al enfoque de este estudio y artículos en idiomas diferentes al español e inglés.

Durante el proceso de la revisión sistemática se tomaron en cuenta varios factores para la selección de los trabajos a incluir en el análisis. Se consideraron aspectos como edad del paciente, comorbilidades y fecha de publicación. Cada paso en el proceso de selección fue cuidadosamente documentado, y la figura 1 proporciona una visión general del flujo de trabajo que se utilizó en la revisión sistemática.

El proceso de selección de estudios llevó a cabo mediante Pubmed, ScienceDirect, Scielo y Cochrane obteniendo un total de 172 estudios, aplicando filtros, con la utilización de palabras claves: “COVID-19”, “Enfermedades autoinmunes” y “autoinmunidad”, además con ayuda de los operadores booleanos “AND”, “OR” Y “NOT” con la finalidad de limitar la información al enfoque de esta revisión. Posteriormente se procedió a eliminar los duplicados en un número de 16, quedando 156 artículos de los cuales se excluyeron 118 por cribado de título y abstract, quedando un total de 38 que fueron revisados, y por último se descartó 22 estudios que no cumplían los criterios de inclusión, dando como resultados 16 estudios para su análisis (Figura 1).

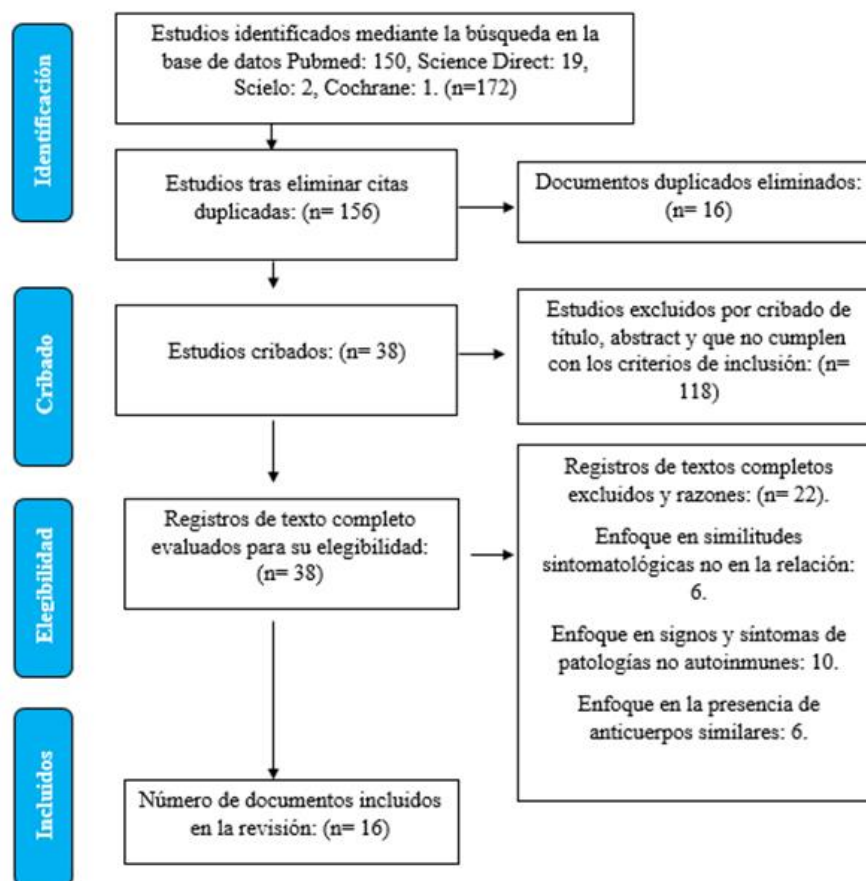


Figura 1

Diagrama de flujo resumen de los procesos de identificación de estudios elegibles

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Después de haber aplicado los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos seleccionados, se procedió a la creación de una matriz de síntesis que muestra los resultados de la revisión sistemática. En la Tabla 1 es presentado el proceso de sistematización un resumen claro y conciso de los estudios incluidos en la revisión, así como de los datos y hallazgos relevantes obtenidos a partir de ellos.

Dada la rápida propagación de la infección por SARS-CoV-2 y la elevada tasa de mortalidad, fue declarada como emergencia sanitaria el treinta de Enero del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (13,14), los primeros informes surgieron a finales del 2019 sobre un brote de neumonía con origen desconocido en China, tras las investigaciones determinaron que el causante es el nuevo coronavirus COVID-19 (14), sus manifestaciones clínicas incluyen fiebre, tos, disnea, siendo menos frecuente la presencia de síntomas gastrointestinales como diarrea, alteraciones del gusto, trastornos olfativos, causando cuadros graves en pacientes con factores de riesgo como: edad avanzada, obesidad, comorbilidades (15,16).

La infección por SARS-CoV-2 está provocando condiciones de salud inusuales como el síndrome post -covid caracterizado por una persistencia de ciertas manifestaciones clínicas que van más allá de cuatro semanas, como fatiga de

forma crónica, malestar post. esfuerzo, disnea, dolor de cabeza, confusión mental, incapacidad para realizar tareas físicas diarias, (17,18). A medida que progresa la pandemia se evidencia un incremento de casos, resaltando la importancia de establecer la existencia de una relación con las enfermedades autoinmunes e infección por SARS-CoV-2 (19,20).

En sí, los virus forman parte de los factores ambientales que favorecen el desarrollo de enfermedades autoinmunes, por lo que pueden actuar como inductores en especial en individuos genéticamente predispuestos, sumado a esto un estado hiperestimulado del sistema inmunológico (21), además de ocasionar cambios en los subconjuntos de leucocitos circulantes y una tormenta de citoquinas, lo que contribuiría a desarrollar autoinmunidad (22). Los autoanticuerpos presentes en pacientes con la enfermedad COVID-19 apoya la asociación con el posterior desarrollo de enfermedades autoinmunes (23).

Tabla 1
Resultados y conclusiones de artículos incluidos en el presente artículo de revisión

Autor	Año	Titulo	Cuartil	Resultados/Conclusiones
Novelli et al., (24).	2021	El JANUS de la aparición de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes durante COVID-19: una revisión sistemática de la literatura.	Q1	La infección del SARS-CoV-2 podría tener relación en el desarrollo de púrpura trombocitopenica inmune, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, enfermedad tipo Kawasaki, enfermedad neurológica de tipo autoinmune.
Abu-Rumeileh et al., (25).	2021	Espectro del síndrome de Guillan-Barré asociado a la COVID-19: revisión sistemática actualizada de 73 casos.	Q1	Se estudiaron a 73 pacientes de los cuales 68 desarrollaron manifestaciones clínicas del Síndrome de Guillan-Barré después de las manifestaciones de la COVID-19, sin embargo, se desconoce la naturaleza exacta de la asociación entre estas patologías, la negatividad de ARN del SARS-CoV-2.
Tang et al., (26).	2021	Manifestaciones autoinmunes y reumáticas asociadas a la COVID-19 en adultos: una revisión sistemática actualizada.	Q1	Se encontró relación de la COVID-19 en el desarrollo de las siguientes manifestaciones autoinmunes: púrpura trombocitopénica autoinmune, vasculitis cutánea, encefalitis y síndrome de Guillan-Barré, la evidencia se basó en informes de casos sin un seguimiento a largo plazo.
Siracusa et al., (27).	2021	Complicaciones neurológicas en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2: una revisión sistemática de la literatura.	Q2	Se estudiaron 59 casos con manifestaciones neurológicas, de los cuales en 32 ocurrieron en el transcurso del síndrome inflamatorio multisistémico en niños, 1 caso desarrolló encefalitis autoinmune y 5 síndrome de Guillan-Barré. Se requieren más estudios para investigar el mecanismo patogénico subyacente.
Payus et al., (28).	2022	Síndrome neurológico inmunomediado en la infección por SARS-CoV-2: revisión de la literatura sobre encefalitis autoinmune en COVID-19.	Q1	La encefalitis autoinmune puede desarrollarse durante o después del periodo de infección aguda a través de tres posibles mecanismos fisiopatológicos: mimetismo molecular, hiperinflamación sistémica e invasión directa del virus al sistema nervioso central.
Tutal et al., (29).	2022	Revisión sistemática de COVID-19 y tiroiditis autoinmune.	Q1	La COVID-19 puede desencadenar enfermedad tiroidea autoinmune en sujetos susceptibles, futuros estudios pueden aclarar la relación exacta entre estas patologías.
Nabizadeh et al., (30).	2022	Encefalitis autoinmune asociada a COVID-19: una revisión sistemática.	Q1	Se reveló evidencia sobre el desarrollo de encefalitis autoinmune (EA) en pacientes con la COVID-19, entre los estudios encontrados se analizaron 19 casos de EA.
Carrillo et al., (31).	2020	COVID-19 y síndrome de Guillan Barré: una revisión sistemática de informes de casos.	Q1	Se estudiaron ocho informes con un número de 12 pacientes, la edad osciló entre 23 y 77 años, en donde los síntomas del Síndrome de Guillan-Barré iniciaron entre 5 y 24 días después de los de la COVID-19.
Liu et al., (32).	2021	COVID-19 y enfermedades autoinmunes.	Q1	El SARS-CoV-2 altera la autotolerancia de los antígenos del huésped a través del mimetismo molecular, observándose incluso el desarrollo de autoanticuerpos y en ocasiones autoinmunidad.
Ehrenfeld et al., (33).	2020	Covid-19 y autoinmunidad.	Q1	La infección por SARS-CoV-2 podría causar una disregulación autoinmune en individuos predispuestos genéticamente (33).
Gracia et al., (34).	2021	Nueva aparición de enfermedades autoinmunes después del diagnóstico de COVID-19.	Q1	Las enfermedades autoinmunes reumáticas son raras, la mayoría de casos revisados fueron de vasculitis y artritis, se necesitan estudios complementarios para examinar mencionado vínculo (34).
Ahmed et al., (35).	2021	COVID-19 y el curso clínico de las manifestaciones reumáticas.	Q1	Se han informado varias enfermedades autoinmunes y reumáticas post COVID-19, esto debido a la formación de autoanticuerpos, se han notificado casos de Artritis reactiva, Lupus eritematoso sistémico, Anemia hemolítica, Trombocitopenia autoinmune, Vasculitis cutánea y trastornos desmielinizantes como el Síndrome de Guillan-Barré.
Murugan et al., (36).	2021	El SARS-CoV-2 desempeña un papel fundamental en la inducción del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves.	Q2	La infección por SARS-CoV-2 podría causar la enfermedad de graves, varios factores autoinmunes pueden mediar en la señalización patogénica en el hipertiroidismo autoinmune.
Talotta et al., (37).	2020	La autoinmunidad como cola de cometa de la pandemia COVID-19.	Q3	La COVID-19 afecta el sistema inmunológico del huésped, la presencia de autoanticuerpos y manifestaciones autoinmunes nos sugieren una posible relación.
Makhluf et al., (38).	2021	Infección por SARS-CoV-2 y Síndrome de Guillan-Barré.	Q2	Las experiencias locales del Síndrome de Guillan-Barré se diferencian en las distintas áreas geográficas y puede resultar de una complicación neurológica en infecciones virales.
Ruggeri et al., (39).	2021	Trastornos tiroideos inmunoinflamatorios relacionados con el SARS-CoV-2: hechos y perspectivas.	Q2	El SARS-CoV-2 lleva a la hiperactividad de la respuesta por parte del sistema inmunológico, produciendo una tormenta de citoquinas, este estado de hiperinflamación altera las pruebas de función tiroidea, proceso que se observa en una tiroiditis por autoinmunidad.

La infección por SARS-CoV-2 y la relación de enfermedades autoinmunes post-exposiciones consideran al mimetismo molecular como el principal mecanismo que puede conducir a la autoinmunidad, ya que en un análisis de intercambio de péptidos se detectó un intercambio de hexapéptidos y heptapéptidos entre la glicoproteína del pico del SARS-CoV-2 y proteínas humanas incluidos los tensioactivos pulmonares, proteínas neuronales del tronco encefálico, de igual forma, las proteínas de choque térmico 60 y 90, entre otras, llamando la atención que algunas de estas proteínas están asociadas con trastornos pulmonares, cardíacos, vasculares, de la coagulación e inmunológicos (24).

Por su parte, Mobasheri et al (12) reportan que hay similitud en secuencias del SARS-CoV-2 especialmente la nucleocápside, membrana, ORF7b, ORF7a, ORF71a, ORF71b, glicoproteína S, con varias proteínas humanas donde, Payus et al (28) explican que está es la razón por la que se daría una reacción cruzada al identificar los antígenos propios como extraños, desencadenando daños en los distintos órganos, posteriormente, Liu et al (32) ejemplifican la acción de este mecanismo en la autoinmunidad, mencionando al virus del Epstein-Barr como inductor del Lupus Eritematoso Sistémico y la Esclerosis Múltiple, en donde la similitud entre las estructuras conduce a una reacción cruzada y al desarrollo de mencionadas patologías.

Con datos similares, Al-Beltagi et al (40) apoyan el papel de la infección por SARS-CoV-2 en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, argumentando que existe una reacción inmune descontrolada, esto debido a que distintos antígenos de tejidos humanos mostraron una alta respuesta con anticuerpos dirigidos contra varias proteínas del SARS-CoV-2, donde, se menciona además que la proteína S del virus SARS-CoV-2 genera anticuerpos específicos que dan como resultado unas reacciones cruzadas inmunes sólidas, por lo que estas similitudes moleculares explicaría su relación, destacan además que distintos fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades reumatológicas autoinmunes pueden tener efectos positivos en infecciones graves de la COVID-19, lo que refuerza la existencia de un vínculo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, especialmente en pacientes con predisposición genética (25).

Tang et al (26) reportan la detección de autoanticuerpos en pacientes con la COVID-19, como anticuerpos antinucleares (ANA) en especial en pacientes con edad avanzada, de igual forma, Payus et al (28) mencionan la presencia de varios autoanticuerpos antineurales que afectan al sistema nervioso lo que explicaría muchas de las complicaciones neurológicas presentes. También se ha detectado anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA) y anticuerpos antifosfolípidicos (APL), entre otros, esto ha representado un peor pronóstico en los pacientes que dieron positivo. Talotta et al., (37) mencionan además que la detección de anticuerpos APL, más los anticardiolipina y anti-B2-glicoproteína Ig podría contribuir al desarrollo de trombosis orientándonos hacia el posible desarrollo de un síndrome antifosfolípido.

Contrario a esto, Tang et al (26) define a la hiperinflamación y tormenta de citoquinas como una respuesta inmunitaria exagerada en los pacientes con la COVID-19 y la presencia de una gran variedad de citosinas inflamatorias como la interleucina (IL), IL-6, TNF- α , IL-8, IFN- β , IL-1 β , IL-17, IL-18, entre otras, llamando la atención la IL-6, que se ha encontrado casi tres veces más elevado

en pacientes con gravedad, Liu et al (32) reportan que este estado conlleva a la rotura de la tolerancia inmunológica, además, Ahmed et al (35) consideran que este mecanismo favorece las respuestas autoinmunes, y mencionan que el sistema inmunitario innato y el adquirido pueden contribuir al desarrollo de una tormenta de citoquinas, generando el estado de hiperinflamación, proceso que ocurre después de 2 a 3 semanas desde el inicio de la enfermedad por la COVID-19.

Dotan et al (20) mencionan que los trastornos autoinmunes pueden resultar de una respuesta inmune aberrante a COVID-19, sin embargo, recalcan que la mayoría de la revisión de literatura se basa en informes de casos por lo que es importante la realización de más estudios para destacar la prevalencia de dicha relación y la implicación, mencionando la posibilidad de que la incidencia de patologías autoinmunes se incremente en los próximos años, pues puede aparecer años después de la formación de autoanticuerpos. Por otro lado, recalcaron que la infección por SARS-CoV-2 puede inducir la aparición de varias enfermedades autoinmunes a pesar de no tener antecedentes (29).

Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

Mobasheri et al (12) mencionan que los casos de PTI pueden ser secundarios a infecciones inductoras de autoanticuerpos con reacción cruzada a las glucoproteínas IIB-IIIa o Ib en plaquetas y megacariocitos, reduciendo la longevidad y la producción de plaquetas, lo que sugiere una relación con el mecanismo de mimetismo molecular, donde, se destacaron la asociación de infecciones especialmente virales como potenciadores en la pérdida de tolerancia y generadores de la Púrpura trombocitopénica inmune, Ehrenfeld et al (33) definen a la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) como una enfermedad sistémica autoinmune, relacionada con varias infecciones por virus como: citomegalovirus, parvovirus Epstein-Barr, rubéola, entre otros, por lo que la asociación con COVID-19 necesita de más estudios. Por su parte, Novelli et al (8) mencionan que la PTI puede darse hasta en el 30% de los casos, siendo este un valor significativo, se puede presentar durante la infección por SARS CoV-2 o semanas después, pudiendo ser independiente de la gravedad del cuadro, en un estudio con 271 pacientes se encontró que la trombocitopenia ocurría en el 11,8 %, en la fase tardía de la infección, es decir 14 días después de iniciar la sintomatología, siendo este un valor considerable para establecer una relación.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

El Lupus Eritematoso sistémico es un trastorno autoinmune que resulta de la interacción multifacética del sistema inmune, de factores genéticos y ambientales, donde, reportan que están asociadas con la producción de autoanticuerpos y la participación de múltiples órganos (33), además, Gracia et al (34) reportan que, en el análisis de 7 pacientes, 4 de ellos desarrollaron las manifestaciones de LES en la fase aguda de la COVID-19, presentándose anticuerpos anti-dsDNA positivos en 5 casos, anticuerpos antifosfolípidicos positivos en 3 casos, anti-Ro/SSA positivo en 2 casos, entre otros tipos de anticuerpos, sin embargo, al ser un

número reducido de casos, no son datos suficientes, caso similar con reportan que podría tratarse de un LES que no fue diagnosticado de forma inicial dada la similitud con ciertas manifestaciones como es el caso del daño renal, mismo que se da hasta en > 20% de hospitalizados y en > 50% en pacientes ingresados a UCI con la COVID-19, lo que podría confundirse con el daño renal que de igual forma se observa en el 50 % de los pacientes con LES (35).

Enfermedad similar a Kawasaki-like

Novelli et al (8) reportan que en los primeros meses de 2020 se informaron casos de niños con fiebre y signos de inflamación sistémica similar a la enfermedad de Kawasaki - like, misma que consiste en la presencia de una vasculitis aguda, autolimitada de vasos de mediano calibre que afecta de forma especial a los niños, Ehrenfeld et al (33) recalcan que se han informado un número bajo de casos y la relación no está bien establecida puesto que en algunos se presentaba de forma incompleta y en otros había inconsistencias en cuanto a la positividad de infección por SARS-CoV-2, lo que oriento a pensar en una posible relación son síntomas como hipotensión, signos de hipoperfusión, entre otros, caso similar mencionan que los mecanismos inmunitarios adaptativos tienen un papel clave en la patogenia de esta patología, además de recalcar que el 9% de pacientes con enfermedad similar a kawasaki tienen antecedentes recientes de infecciones respiratorias, con un intervalo de 2 semanas, sin embargo, se requieren más estudios para afirmar una relación (34).

Síndrome de Guillan-Barré

Ehrenfeld et al (33) definen al Síndrome de Guillan-Barré (SGB) como una enfermedad neurológica autoinmune, que conduce a una parálisis progresiva, ascendente y simétrica de las extremidades, junto con arreflexia o hiporreflexia con o sin afectación de los nervios craneales, las infecciones desencadenantes ya conocidas comprenden la influenza, clamidia, citomegalovirus, varicela, entre otros, por su parte Carrillo et al (31) acotan que puede empeorar de forma rápida por lo que requiere un diagnóstico oportuno y un tratamiento temprano, los síntomas de SGB suelen aparecer entre 5 y 24 días después de los de COVID-19, con predisposición por el sexo masculino y presentaciones heterogéneas. Makhluaf et al (38) recalcan que el SGB es difícil de diagnosticar en sus primeras fases, puesto que la sintomatología varía de una persona a otra, por lo que su diagnóstico puede coincidir con el curso de la infección por SARS-CoV-2.

De igual forma, Abu-Rumeileh et al (25) reportan que en un estudio con 73 pacientes se evidenció una similitud en el cuadro clínico de SGB relacionado con la COVID-19 al SGB clásico o al asociado al Zika, las manifestaciones clínicas aparecieron 14 días después del cuadro infeccioso por SARS-CoV-2, iniciando con síntomas sensoriales solos o conjuntamente con paraparesia, tetraparesia, además de arreflexia generalizada y ataxia de la marcha, Siracusa et al (27) mencionan que en un estudio de casos con 35 niños y 25 niñas con una edad promedio de 9 años, se encontró la presencia de 5 casos de SGB lo que nos indica una afección a nivel pediátrico también, aunque al ser un número reducido de

casos no se puede establecer un porcentaje de afectados en la edad pediátrica, observaciones que tienen relación quienes afirman que el SARS-CoV-2 tiene una clara asociación con el SGB, dado el incremento en los casos notificados en comparación con los datos antes de la pandemia (36).

Encefalitis autoinmune

Payus et al (28) mencionan que la encefalitis autoinmune (EA) relacionada con la COVID-19 está caracterizada por la presencia de alteración del estado mental, agitación psicomotora, déficit de memoria, ataxia y en algunos casos alucinaciones o delirios, evidenciándose en algunos casos la presencia de autoanticuerpos en el líquido cefalorraquídeo, de igual forma, Nabizadeh et al (30) reportan que en un estudio se informaron 19 casos, incluidos 7 casos de encefalitis límbica, 5 pacientes con encefalitis por anti-receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), 2 que se presentaron como estado epiléptico refractario de nueva aparición, la neuroinflamación mediada por citoquinas en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 desempeña un papel clave en el desarrollo de EA, conjuntamente con la presencia de autoanticuerpos anti-NMDA-R, caso similar reportan la existencia de distintos casos de encefalitis de origen viral, por lo que el SARS-CoV-2 también puede ser inductor apuntando a una posible neuropatogénesis autoinmune (37).

Enfermedad de Graves

Tutal et al (29) mencionan que la enfermedad de Graves es un trastorno tiroideo autoinmune desencadenado por la intervención de factores ambientales como los virus, especialmente en individuos susceptibles, la ruptura de la tolerancia inmunológica inicia la enfermedad, se diagnostica con los niveles elevados de T4 libre y niveles de TSH suprimidos en presencia de anticuerpos contra el receptor de TSH, conjuntamente con la clínica que incluye la presencia de palpitaciones, nerviosismo, pérdida de peso, Murugan et al (36) reportan que además se da intolerancia al calor, debilidad muscular, insomnio, taquicardia, aumento de sudoración, irritabilidad y fatiga, esta condición se reportó en 5 casos diagnosticados en mujeres 30 a 60 días después del inicio de la COVID-19, datos que aún son muy bajos, en edades de 21 a 61 años, por lo contrario, Murugan et al (41) mencionan que el SARS-CoV-2 podría hiperactivar la autoinmunidad latente o de aparición reciente, ya que, a pesar de los informes sobre la asociación entre ambas patologías, se desconoce por completo el mecanismo exacto por el que la COVID-19 ataca a la tiroides.

Síndrome antifosfolípido y trombosis

Ehrenfeld et al (33) informa que se ha observado casos de trombosis venosa profunda, accidentes cerebrovasculares y embolia pulmonar en pacientes con cuadros graves de la infección por SARS-CoV-2, en especial en pacientes de edad avanzada, Ahmed et al (35) acota además que, los anticuerpos antifosfolípidicos son un signo de autoinmunidad, en el 30% cumplen con los valores de los criterios

para el síndrome antifosfolípido, siendo solo uno de los criterios, por su parte, Gracia et al (34) recalca que, la información es insuficiente y no hay datos que den seguimiento, al igual, menciona que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos no son datos suficientes para establecer una relación.

CONCLUSIÓN

Las infecciones virales pueden desarrollar enfermedades autoinmunes por distintos mecanismos, en la infección por SARS-CoV-2 se ha visto que el mimetismo molecular, la presencia de autoanticuerpos y la tormenta de citoquinas que desencadena un estado hiperinflamatorio alteran la tolerancia inmunológica, provocando una reacción cruzada al relacionar proteínas del virus con la de los distintos tejidos humanos dando origen a distintas patologías de carácter autoinmune.

Las principales enfermedades autoinmunes relacionadas con la infección por SARS-CoV-2 incluyen el Síndrome de Guillan-Barré, Encefalitis autoinmune, Enfermedad de Graves, Tiroiditis de Hashimoto, Púrpura trombocitopenica autoinmune, Vasculitis, también se ha detallado la alta posibilidades de relación con las siguientes enfermedades: Lupus eritematoso sistémico, Enfermedad similar a Kawasaki, Síndrome de Miller Fisher, Síndrome antifosfolípido y trombosis, mismas que requieren de más evidencia para establecer su relación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 2020 15; 889:173644. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644.
2. Marcuzzi A, Melloni E, Zauli G, Romani A, Secchiero P, Maximova N, et al. Autoinflammatory Diseases and Cytokine Storms-Imbalances of Innate and Adaptive Immunity. *Int J Mol Sci.* 2021 18;22(20):11241. doi: 10.3390/ijms222011241.
3. Tan LY, Komarasamy TV, Rmt Balasubramaniam V. Respuesta inmune hiperinflamatoria y COVID-19: una espada de doble filo. *inmunol frontal.* 2021; 12:742941. doi: 10.3389/fimmu.2021.742941.
4. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine.* 2021; 7; 31:100683. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683.
5. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144. doi: 10.21203/rs.3.rs-266574/v1.
6. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest.* 2021;131(24): e154886. doi: 10.1172/JCI154886.
7. Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, Agatea L, De Gaspari P, Stecca A, et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci.* 2021;14(3):898-907. doi: 10.1111/cts.12953.

8. Gazzaruso C, Carlo Stella N, Mariani G, Nai C, Coppola A, Naldani D, et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7): 2095-7.doi: 10.1007/s10067-020-05180-7.
9. Ishay Y, Kenig A, Rubin L, Shamriz O, Kharouf F. Autoimmune Diseases Induced or Exacerbated by COVID-19: A Single Center Experience. *Autoimmune Dis*. 2022;2022: 9171284.doi: 10.1155/2022/9171284.
10. Caso F, Costa L, Ruscitti P, Navarini L, Del Puente A, Giacomelli R, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev*. 2020;19(5): 102524.doi: 10.1016/j.autrev.2020.102524.
11. Spierings J, Sloeserwij A, Vianen ME, de Boer JH, Sigurdsson V, van de Wijgert JHHM, et al. Health-related quality of life in patients with immune mediated inflammatory diseases: A cross-sectional, multidisciplinary study. *Clin Immunol*. 2020;214: 108392.doi: 10.1016/j.clim.2020.108392.
12. Mobasheri L, Nasirpour MH, Masoumi E, Azarnaminy AF, Jafari M, Esmaceli SA. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine*. 2022;154: 155873.doi: 10.1016/j.cyto.2022.155873.
13. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol*. 2022;94(1):54-62. doi: 10.1002/jmv.27292.
14. Houen G, Trier NH, Frederiksen JL. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2020; 11:587078. doi: 10.3389/fimmu.2020.587078.
15. Miller IF, Becker AD, Grenfell BT, Metcalf CJE. Disease and healthcare burden of COVID-19 in the United States. *Nat Med*. 2020;26(8):1212-17. doi: 10.1038/s41591-020-0952-y.
16. Pérez AMR, Gómez TJJ, Dieguez GRA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2020;19 (2):1-15. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200005&lng=es.
17. Hanaei S, Rezaei N. COVID-19: Developing from an Outbreak to A Pandemic. *Arch Med Res*. 2020;51(6):582-4. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.021.
18. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021;29(1):20-36. https://infezmed.it/media/journal/Vol_29_1_2021_3.pdf
19. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5329. doi: 10.3390/ijerph18105329.
20. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792.
21. 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*. 2020;46(5):846-8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
22. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):17-41. doi: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R.

23. Novelli L, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Gershwin ME, Selmi C. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 - A systematic review of the literature. *J Autoimmun.* 2021; 117:102592. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102592.
24. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17): e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
25. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol.* 2021;268(4):1133-70. doi: 10.1007/s00415-020-10124-x.
26. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Manifestaciones autoinmunes y reumáticas asociadas con COVID-19 en adultos: una revisión sistemática actualizada. *inmunol frontal.* 2021: 645013. doi: 10.3389/fimmu.2021.645013.
27. Siracusa L, Cascio A, Giordano S, Medaglia AA, Restivo GA, Pirrone I, Saia GF, Collura F, Colomba C. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):123. doi: 10.1186/s13052-021-01066-9.
28. Payus AO, Jeffree MS, Ohn MH, Tan HJ, Ibrahim A, Chia YK, Raymond AA. Immune-mediated neurological syndrome in SARS-CoV-2 infection: a review of literature on autoimmune encephalitis in COVID-19. *Neurol Sci.* 2022;43(3):1533-47. doi: 10.1007/s10072-021-05785-z.
29. Tatal E, Ozaras R, Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med Infect Dis.* 2022; 47:102314. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102314.
30. Nabizadeh F, Balabandian M, Sodeifian F, Rezaei N, Rostami MR, Naser Moghadasi A. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 62:103795. doi: 10.1016/j.msard.2022.103795.
31. Carrillo-Larco RM, Altez-Fernandez C, Ravaglia S, Vizcarra JA. COVID-19 and Guillain-Barre Syndrome: a systematic review of case reports. *Wellcome Open Res.* 2020; 5:107. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15987.2.
32. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(2):155-62. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776.
33. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, Alijotas-Reig J, Zinserling V, Semenova N, Amital H, Shoenfeld Y. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597.
34. Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernández-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells.* 2021;10(12): 3592. doi: 10.3390/cells10123592.
35. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2611-9. doi: 10.1007/s10067-021-05691-x.
36. Murugan AK, Alzahrani AS. El SARS-CoV-2 juega un papel fundamental en la inducción del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves. *Endocrino.* 2021; 73 (2): 243-54. doi: 10.1007/s12020-021-02770-6.
37. Talotta R, Robertson E. Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases.* 2020;8(17):3621-44. doi: 10.12998/wjcc. v8. i17.3621.
38. Makhluף H, Madany H. Infección por SARS-CoV-2 y síndrome de Guillain-Barré. *Patógenos.* 2021; 10 (8): 936. doi: 10.3390/pathogens10080936.

39. Ruggeri RM, Campennì A, Deandreis D, Siracusa M, Tozzoli R, Petranović Ovčariček P, Giovanella L. Trastornos tiroideos inmunoinflamatorios relacionados con el SARS-COV-2: hechos y perspectivas. *Experto Rev Clin Immunol.* 2021; 17 (7): 737-59. doi: 10.1080/1744666X.2021.1932467.
40. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS. COVID-19 disease and autoimmune disorders: A mutual pathway. *World J Methodol.* 2022;12(4):200-23. doi: 10.5662/wjm.v12.i4.200.
41. Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2: Emerging Role in the Pathogenesis of Various Thyroid Diseases. *J Inflamm Res.* 2021; 14:6191-221. doi: 10.2147/JIR.S332705.