

Manifestaciones autoinmunes asociadas a la enfermedad por coronavirus 2019

Autoimmune manifestations associated with coronavirus disease 2019

Yaxsunaris Pérez Fumero^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5850-3116>

Ana María Guerreiro Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-8626-7720>

Aymara Leyva Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-3606-1214>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematología@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por coronavirus 2019 (*Coronavirus Disease 2019* o COVID-19), causada por un nuevo coronavirus: el síndrome respiratorio agudo severo 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), ha teniendo un impacto devastador en todo el mundo. Su fisiopatología es el resultado de los efectos citopáticos directos del SARS-CoV-2 sobre el epitelio respiratorio, el endotelio y otros tipos de células específicas de órganos, con la posterior inducción de una tormenta de citocinas proinflamatorias y una inmunidad adaptativa desregulada que causa daño tisular severo.

Objetivo: Describir las características autoinmunes presentes durante la infección por SARS-CoV-2.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica sobre COVID-19 y manifestaciones autoinmunes en los sitios web: Pubmed, Medline, SciELO. Se hizo un análisis y resumen de la información revisada.

Análisis y síntesis de la información: Los virus se han considerado los principales agentes infecciosos que desencadenan fenómenos autoinmunes en individuos genéticamente susceptibles. El SARS-CoV-2 ya se ha relacionado con una larga lista de afecciones autoinflamatorias y autoinmunes que pueden ser inducidas por varios mecanismos propuestos para explicar la autoinmunidad inducida por virus. En esta patología, el más descrito, es el mimetismo molecular. La COVID-19 comparte similitudes con las enfermedades autoinmunes

en sus manifestaciones clínicas, mecanismos fisiopatológicos y respuesta terapéutica, de forma que potentes reacciones inmunes participan en la patogénesis de ambas enfermedades.

Conclusiones: La infección por SARS-CoV-2 puede representar al vínculo complejo e interrelacionado entre las infecciones y la autoinmunidad.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, autoinmunidad, autoanticuerpos.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by a new coronavirus. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 is having a devastating impact throughout the world. Its pathophysiology is the result of direct cytopathic effects of SARS-CoV-2 on respiratory epithelium, endothelium, other organ-specific cell types and the subsequent induction of a pro-inflammatory cytokine storm and dysregulated adaptive immunity, causing severe tissue damage.

Objective: To describe autoimmune characteristics present during SARS-Cov-2 infection.

Methods: A literature review on COVID-19 and autoimmune manifestations was carried out. The articles were selected from a search of the following websites: Pubmed, Medline, SciELO. An analysis and summary of the reviewed information was made.

Analysis and synthesis of information: Viruses have been considered the main infectious agents that trigger autoimmune phenomena in genetically susceptible individuals. SARS-CoV-2 has already been linked to a long list of autoinflammatory and autoimmune conditions that can be induced by various mechanisms proposed to explain virus-induced autoimmunity. In this pathology, the most described, is molecular mimicry. COVID-19 shares similarities with autoimmune diseases in its clinical manifestations, pathophysiological mechanisms and therapeutic response, such powerful immune reactions participate in the pathogenesis of both entities.

Conclusions: SARS-CoV-2 infection may represent the complex and interrelated link between infections and autoimmunity.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, autoimmunity, autoantibodies.

Recibido: 07/02/2022

Aceptado: 11/07/2022

Introducción

La enfermedad por Coronavirus 2019, (*Coronavirus Disease 2019*, COVID-19), causada por un nuevo coronavirus: síndrome respiratorio agudo severo 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), se identificó por primera vez en diciembre de 2019, en Wuhan (China), con una rápida expansión.⁽¹⁾ Ha provocado una elevada morbilidad y mortalidad.⁽²⁾ En menos de tres meses se declaró pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Antes del SARS-CoV-2 se conocían otras especies de coronavirus causantes de enfermedades en humanos: NL63, 229E, OC43, HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV y los más patogénicos corresponden al Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) que brotó en China en 2002-2003 y al Síndrome Respiratorio Medio Oriente (MERS-CoV), que brotó en Arabia Saudita en 2012. Con estas especies, el SARS-CoV-2 guarda una homología de genoma del 79 % y 50 %, respectivamente.⁽³⁾

El nuevo virus SARS-CoV-2 pertenece a la subfamilia de coronavirus (CoV), de la familia *Coronaviridae*, y al género beta (beta-coronavirus). Son virus zoonóticos, de hebra simple de Ácido ribonucleico (ARN) envuelto, poseen el genoma más grande de todos los virus ARN. Los viriones son esféricos con espículas (en inglés, *spikes*) en la superficie de la envoltura, formadas de glicoproteínas llamadas proteína S, que actúan como mediadores y como proteína de fusión. Además, poseen proteínas estructurales en la que se incluye la envoltura (proteína E), la matriz (proteína M) y la nucleocápside (proteína N).⁽⁴⁾

El SARS-CoV-2 se propaga entre la población humana principalmente por la vía aérea o por contacto con mucosas, a través de la transmisión por microgotas y su capacidad infectiva es alta.⁽⁵⁾ Ingresa a las células del huésped al unirse al receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se expresa predominantemente en las células epiteliales pulmonares e intestinales, las células alveolares y las células endoteliales vasculares.⁽⁶⁾

La fisiopatología de la COVID-19 es el resultado de los efectos citopáticos directos del SARS-CoV-2 sobre el epitelio respiratorio, el endotelio y otros tipos de células específicas de órganos y la posterior inducción de una tormenta de citocinas proinflamatorias y una inmunidad adaptativa desregulada que causa daño tisular severo.⁽⁷⁾

Clínicamente se caracteriza por una amplia variación de manifestaciones, desde infección asintomática, infección leve (fiebre, fatiga, diarrea, vómitos, mialgia, tos seca, disnea y neumonía), hasta insuficiencia respiratoria grave, definida por síndrome respiratorio agudo severo y finalmente, insuficiencia multiorgánica fatal.^(2,8) También se asocia a otras manifestaciones, entre las que se encuentran trastornos autoinmunes como: fenómenos

trombóticos (arteriales o venosos), las manifestaciones músculo esqueléticas notificadas incluyen artralgia, mialgia y debilidad proximal con nivel elevado de creatina quinasa (CK), inflamación cutánea, vasculitis y el desarrollo de fibrosis pulmonar.⁽⁹⁾

El sistema inmune se encuentra diseñado para reconocer y destruir estructuras extrañas y respetar los tejidos propios, cuenta con mecanismos que distinguen lo propio de lo ajeno a los que se les da el nombre de tolerancia y son regulados para proteger al individuo contra linfocitos potencialmente autorreactivos. Un mecanismo primario, denominado tolerancia central se desarrolla en la fase de maduración del sistema inmune, durante la generación de los linfocitos, ocurre en los órganos linfoides primarios: la médula ósea y el timo, se eliminan clonas de células T o B, si poseen receptores que reconocen antígenos propios con gran afinidad. Dado que la tolerancia central puede fallar y algunos linfocitos autorreactivos logran llegar a los tejidos linfoides periféricos.

Existen salvaguardas adicionales para limitar su actividad: la tolerancia periférica. Esta ocurre en los órganos linfoides secundarios en la que se eliminan o tornan anérgicos a los linfocitos que poseen receptores que reaccionan contra antígenos propios. A pesar de este sistema de regulación, en ocasiones, este estado de tolerancia se rompe, ocurre pérdida de la capacidad de reconocer lo propio y se activan clonas autorreactivas de células T o B, se genera una respuesta autoinmune con producción de autoanticuerpos y células efectoras contra componentes o moléculas propias del organismo. Esta reacción inapropiada del sistema inmune se conoce como autoinmunidad, factor causal de padecimientos inmunes que pueden ocasionar daño grave a células y órganos, además de producir enfermedades, algunas veces, con consecuencias letales.^(10,11)

La activación de las clonas autorreactivas, mediante la producción de autoanticuerpos o de linfocitos T, colaboran a la homeostasis y depuración de desechos celulares. Esta función homeostática sobre los tejidos, epitelio y órganos no provoca destrucción, sino que integran a los tejidos y órganos en el sistema global homeostático del individuo.⁽¹²⁾

En el curso de una infección, el sistema inmune, a través de clonas específicas, reconoce y reacciona frente a antígenos de microorganismos patógenos para eliminarlos, y algunas de ellas pueden detectar modificaciones en las propias células. Un autoanticuerpo o una célula T autorreactiva, puede reconocer un epítipo propio, pero no dañaran una célula del organismo, sino existe un medio inflamatorio propio. En vez de eliminar a la célula propia podría colaborar con ella en mantener la barrera frente a las infecciones.⁽¹³⁾

El individuo está expuesto diariamente a numerosos factores que solos o en combinación, bajo condiciones apropiadas y predisposición genética, pueden iniciar el desarrollo de una enfermedad

autoinmune. Entre los agentes descritos, hay sustancias químicas (medicamentos), agentes físicos (luz ultravioleta), células neoplásicas, factores hormonales, desregulación del sistema inmunológico y los agentes infecciosos, que poseen una serie de características que les convierten en los agentes ideales. Las infecciones, sobre todo si son persistentes y producen una situación de inflamación crónica, son un evento común que puede alterar la tolerancia inmunológica. En pacientes genéticamente predispuestos, pueden provocar la potenciación de la respuesta autorreactiva. Si esta es muy intensa o permanece en el tiempo puede desencadenar procesos autoinmunes.⁽¹⁴⁾

La asociación entre infección y autoinmunidad se ha evidenciado desde hace décadas, un ejemplo clásico es la relación entre la infección por Streptococo del grupo A y la fiebre reumática.^(15,16) Esta revisión se realizó con el objetivo de describir características autoinmunes presentes durante la infección por SARS-CoV-2. Profundizar en este tema ayuda a comprender y justificar el uso de terapia inmunosupresora en el tratamiento de enfermos de COVID-19.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema en los sitios web: Pubmed, Medline, Scielo. Se incluyeron artículos originales, de revisión, metaanálisis, accesibles en inglés y en español, publicados hasta septiembre de 2021.

Los términos de búsqueda incluyeron: COVID-19, SARS-CoV-2, autoinmunidad, immune system, autoantibodys.

Se descartaron los trabajos en los que no se hace referencia a los datos relacionados con nuestro objetivo. Se hizo un análisis y resumen de la información revisada.

Análisis y síntesis de la información

Los virus se han considerado los principales agentes infecciosos que desencadenan fenómenos autoinmunes en individuos genéticamente susceptibles.

La asociación entre infecciones virales y autoinmunidad, se reporta en parvovirus B19, Epstein Barr-virus (EBV), citomegalovirus (CMV), virus del herpes-6, Virus linfotrópico humano de células T tipo 1, (en inglés Human T-lymphotropic virus 1 HTLV-1), virus de la hepatitis A y C, además del virus de la rubéola. Implicados todos en el inicio de enfermedades inflamatorias o autoinmunes crónicas como: La artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, colangitis biliar primaria, esclerosis múltiple, polimiositis, uveítis, artritis idiopática

juvenil sistémica, esclerosis sistémica, tiroiditis y hepatitis autoinmunes, entre otras.^(17,18,19,20,21,22) Otro ejemplo: la asociación entre virus entéricos y diabetes tipo I.^(23,24)

A pesar de ser un virus nuevo, el SARS-CoV-2 se relaciona con una larga lista de afecciones autoinflamatorias y autoinmunes, incluido el síndrome de Guillain-Barré (GBS),^(25,26,27,28) anemia hemolítica autoinmune (AIHA),^(29,30) púrpura trombocitopénica inmune,^(31,32) lupus eritematoso sistémico⁽³³⁾ y artritis reumatoide.⁽³⁴⁾ Un fenómeno autoinmune adicional informado en asociación con COVID-19, ha sido denominado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como síndrome inflamatorio multisistémico (MIS) similar a la enfermedad de Kawasaki.^(35,36,37)

Los pacientes infectados por SARS-CoV-2, en ocasiones, presentan una fuerte activación del sistema inmunológico. Se genera una respuesta inmune desregulada y excesiva: Desde la respuesta innata una producción baja o débil de interferón (IFN) puede retrasar el reclutamiento de neutrófilos para lograr un aclaramiento viral efectivo, provocando una estimulación inmune sostenida y la liberación de una cantidad exagerada de citocinas proinflamatorias y quimiocinas como la interleucina-6 (IL-6), proteína inflamatoria de macrófagos-1 β (CCL4), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (CCL2) y monocina inducida por interferón- γ (CXCL9).

Lo mismo puede ocurrir si la respuesta de interferón es alta o se prolonga en el tiempo.^(38,39) Por otra parte, una vez que los viriones son liberados, pueden ser capturados por macrófagos, células dendríticas o neutrófilos y como consecuencia se genera un aumento de la permeabilidad en los vasos alveolares y la liberación de las citoquinas proinflamatorias. Todo esto da lugar a una respuesta hiperinflamatoria, responsable del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y a cambios biológicos caracterizados por un aumento de los niveles de proteína C reactiva y ferritina, similar a la que se observa en la linfocitosis hemofagocítica (LHH) o en su forma secundaria, el síndrome de activación macrofágica (SAM).^(40,41)

La infección por SARS-CoV-2 se asocia no solo con una respuesta autoinflamatoria, sino también con el desarrollo de un proceso autoinmune. La inflamación ayuda al organismo a combatir la infección o provoca una fuerte respuesta autoinmune dañina que puede ser inducida por varios mecanismos propuestos para explicar la autoinmunidad inducida por virus, entre ellos: mimetismo molecular, extensión del reconocimiento de epítomos, reclutamiento de células próximas autorreactivas, presentación de antígenos crípticos, activación policlonal de células B y superantígenos virales.^(42,43)

En esta enfermedad el más descrito es el mimetismo molecular: Los mismos linfocitos T o B, por reacción cruzada, reconocen antígenos virales y al mismo tiempo, antígenos tisulares del propio organismo. En múltiples estudios se informa una posible reactividad cruzada entre

proteínas del SARS-CoV-2 y los antígenos de tejidos humanos en relación con la similitud observada entre las proteínas del virus y las del hospedero.^(44,45)

En la AIHA asociada a COVID-19 se propone que la similitud estructural entre una proteína de membrana de eritrocitos llamada ANK-1 y el pico de proteína viral podría contribuir a su patogénesis.⁽⁴⁶⁾ También se ha descrito una similitud entre las proteínas del SARS-CoV-2: ORF7b, ORF1ab y fosfoproteína de la nucleocápside con las proteínas humanas: OR7D4, PARP9 y SLC12A6, respectivamente, esto podría explicar la anosmia, leucopenia y daño multiorgánico presentes en la COVID-19.⁽⁴⁷⁾

Otro mecanismo propuesto sería el reclutamiento de células próximas autorreactivas. Comienza con las células T CD8 + específicas del virus que migran a los tejidos diana infectados y ejercen citotoxicidad mediada por perforina y granzima. La muerte de la célula diana en el medio inflamatorio activa los macrófagos circundantes para liberar especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico, lo que resulta en la muerte de las células circundantes no infectadas.⁽⁴⁸⁾

Las células T CD4 + contribuyen a este daño de células cercanas al foco inflamatorio mediante la liberación de citocinas proinflamatorias y la mejora de las actividades fagocíticas de los macrófagos. Causada por esta lesión orgánica inducida por citocinas se pueden generar nuevos epítomos antigénicos procedentes de los tejidos dañados, que amplían la respuesta inicial, a este mecanismo se le denomina extensión de epítomos.⁽⁴⁹⁾

La teoría de la infección viral persistente y la activación oligo / policlonal puede explicarse por la presencia constante de antígenos virales que impulsan la proliferación inmunitaria resultante de la eliminación ineficaz de los virus.⁽⁵⁰⁾ En conocimientos sobre otros miembros de la familia de los coronavirus (SARS y MERS) se informa una eliminación completa después del desarrollo de anticuerpos específicos,⁽⁵¹⁾ lo que hace menos probable la posibilidad de una activación inmune persistente.

La enfermedad COVID-19 comparte similitudes con las enfermedades autoinmunes en sus manifestaciones clínicas (dermatológicas, hematológicas, respiratorias, cardiovasculares, renales, del sistema nervioso), respuestas inmunes y mecanismos fisiopatológicos, de forma que potentes reacciones inmunes participan en la patogénesis de ambas enfermedades.⁽⁵²⁾

Los autoanticuerpos, tan característicos de las enfermedades autoinmunes, pueden estar presentes en la COVID-19, por ejemplo, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos Anti-antígenos extraíbles del núcleo (Anti-ENA), anticuerpos contra citoplasma de neutrófilo (ANCA), anticuerpos antifosfolípidos (aPL), anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (aCL) , Anti-beta 2 glicoproteína (aβ2GP1), crioaglutininas o test de Coombs positivo.⁽⁵³⁾

Desde inicios de la pandemia, en diferentes estudios, a pesar de analizar muestras pequeñas, se sugiere un aumento en la prevalencia de Anticuerpos antinucleares en COVID-19 grave. En un estudio en China, se detectaron en el 50 % de los pacientes analizados⁽⁵⁴⁾ y en una unidad de cuidados intensivos en Alemania, en el 90 % de pacientes ingresados.⁽⁵⁵⁾

Similares resultados se obtuvieron en un estudio en el Hospital “SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo”, Alessandria, Italia, se informó una prevalencia significativa de anticuerpos antinucleares (57,50 %),⁽⁵³⁾ y en el departamento de medicina y laboratorio de patología de la Universidad de Washington, Estados Unidos de América, el 42% de los pacientes presentaron anticuerpos antinucleares detectables. De ellos la mayoría (88 %) presentaron ANA detectables débilmente reactivos, solo 2 de 16 presentaron ANA fuertemente positivos, estos pacientes tenían el antecedente de LES.⁽⁵⁶⁾ Los anticuerpos ANA son marcadores importantes en el diagnóstico de diferentes enfermedades autoinmunes, deben evaluarse en asociación con las características clínicas, porque incluso los sujetos sanos pueden ser positivos para ANA (el 25 % de la población sana presenta anticuerpos ANA).⁽⁵⁷⁾

En pacientes con COVID-19 se ha demostrado consecuencias trombóticas que han aumentado su morbilidad y mortalidad. A pesar de contradicciones sobre la correlación de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos con episodios trombóticos clínicamente significativos,^(58,59,60) existe la evidencia de que los aPL pueden contribuir a la trombosis en pacientes con COVID-19.^(61,62,63)

En el centro médico de Montefiore en Nueva York, se realizó un estudio de cohorte para evaluar la positividad de AL en pacientes con COVID-19. La tasa de AL positiva fue del 44 % y estos pacientes tuvieron una mayor incidencia de trombosis (63 %) en comparación con los pacientes AL negativos.⁽⁶⁴⁾ También se publican los resultados de un estudio de perfil de aPL en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos. El 52,6% de los pacientes tenían aCL / o anti-β2 glicoproteína 1, mientras que 7 de estos 10 pacientes tenían múltiples isotipos de aPL.⁽⁶⁵⁾

En octubre del 2020 en *Science* se publicó un artículo de investigación sobre autoanticuerpos contra IFN tipo I en pacientes con COVID-19, donde se plantea la presencia de autoanticuerpos IgG neutralizantes contra los IFN de tipo I en pacientes con una infección por COVID-19 potencialmente mortal.⁽⁶⁶⁾ También se han demostrado autoanticuerpos contra ACE-2 en el suero de personas con enfermedad grave.⁽⁶⁷⁾

Los hallazgos mencionados anteriormente con respecto a la producción de autoanticuerpos en pacientes infectados con SARS-CoV-2, fortalecen la creencia sobre la posibilidad de que podría haber autoanticuerpos adicionales presentes en pacientes similares, y estos autoanticuerpos podrían tener un papel fundamental en la fisiopatología de casos graves.

Por otra parte, el beneficio de las terapias inmunosupresoras, el efecto terapéutico que tienen medicamentos que se usan para tratar enfermedades autoinmunes en pacientes con formas graves de la COVID-19: Los glucocorticoides, las inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis, los bloqueadores de citocinas: inhibidores JAK, bloqueantes de IL-1, del receptor de IL-1 y del receptor de IL-6, apoyaría la hipótesis de una desregulación inmune debido a la autoinmunidad.⁽⁶⁸⁾

En los estudios existentes se brindan evidencias no concluyentes sobre la relación entre enfermedad por coronavirus 2019 y autoinmunidad; sin embargo, en múltiples trabajos se ha considerado que el SARS-CoV-2 puede modificar la autotolerancia e inducir respuestas autoinmunes que dan lugar a una variedad de manifestaciones sistémicas o específicas de órganos asociadas a la enfermedad y se ha destacado el posible rol de la autoinmunidad a través del mimetismo molecular en su patogénesis. Estos planteamientos han sido reforzados por el papel relevante que parecen jugar los fármacos inmunosupresores en su tratamiento. En futuras investigaciones sería de utilidad buscar marcadores de autoinmunidad en una muestra mayor de pacientes y profundizar en el tema, para decidir un adecuado manejo terapéutico y demostrar la existencia del posible vínculo patogénico directo entre autoinmunidad clínica y COVID-19.

Referencias Bibliográficas

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382:727–33. DOI: <https://10.1056/NEJMoa2001017>
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 2020; 395:497–506. DOI: [https://10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395:565–74. DOI: [https://10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
4. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B beta coronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020; 5:562-69. DOI: <https://10.1038/s41564-020-0688-y>

5. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020; 395:514-23. DOI: [https://10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
6. Meng-Yuan L, Lin L, Yue Z, Xiao-Sheng W. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues, *Infect. Disease Poverty.* 2020; 9:45. DOI: <https://10.1186/s40249-020-00662-x>
7. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect. Dis.* 2020; 71(15):762-8. DOI: <https://10.1093/cid/ciaa248>
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *J Emerg Med.* 2020; 58(4):711–2. DOI: <https://10.1016/j.jemermed.2020.04.004>
9. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, Berardicurti O, Giacomelli R, Francesco Ursini F. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatology.* 2020; 4(65):1-16. DOI: <https://10.1186/s41927-020-00165-0>
10. Nakamura RM, Nakamura MC. Autoinmunidad. En: Zambrano Villa SA. *Inmunología básica y clínica.* México: Mc Graw Hill Interamericana; 2007. p.187-96.
11. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, Kuby J. *Immunology.* 6th ed. New York: WH Freeman; 2007. p. 401-7
12. Pashnina IA, Krivolapova IM, Fedotkina TV, Ryabkova VA, Cheresheva MV, Churilov LP, *et al.* Antinuclear Autoantibodies in Health: Autoimmunity Is Not a Synonym of Autoimmune Disease. *Antibodies.* 2021; 10(1):9. DOI: <https://10.3390/antib10010009>
13. Zaichik AS, Churilov LP, Utekhin VJ. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. *Pathophysiol.* 2008; 15(3):191–207. DOI: <https://10.1016/j.pathophys.2008.07.002>
14. Blasco Patiño F. La infección como origen y desencadenante de enfermedades autoinmunes. *An Med Interna (Madrid).* 2002; 19(1):44-8.
15. Gobstein I, Rebeyotte P, Parlebas J, Halpern B. Isolation front heart valves of glycopeptides, which share immunological properties which *Streptococcus haemolyticus* group A polysaccharide. *Nature.* 1968; 219:866-68. DOI: <https://10.1038/219866a0>
16. Sandson J, Hamuman D, Janis R, Rojkind M. Immunologic and chemical similarities between the streptococcus and human connective tissue. *Trans Assoc Am Physicians.* 1968; 81:249-57. PMID: 4976488.

17. Zuckerman E, Keren D, Rozenbaum M, Toubi E, Slobodin G, Tamir A, *et al.* Hepatitis C virus-related arthritis: Characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(5):579-84. PMID: 11072597.
18. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr Virus and Systemic Lupus Erythematosus. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 1–10. DOI: <https://10.1155/2012/370516>
19. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussirot E, *et al.* Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: A multicenter analysis of 137 cases. *Medicine.* 2005; 84(2):81–9. DOI: <https://10.1097/01.md.0000157397.30055.c9>
20. Guan Y, Jakimovski D, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: From molecular pathophysiology to in vivo imaging. *Neural Regen Res.* 2019; 14(3):373–386. DOI: <https://10.4103/1673-5374.245462>
21. Janegova A, Janega P, Rychly B, Kuracinova K, Babal P. The role of Epstein-Barr virus infection in the development of autoimmune thyroid diseases. *Endokrynol. Pol.* 2015; 66(2):132–6. DOI: <https://10.5603/EP.2015.0020>
22. El Montacer K, Hliwa W, El Rhaoussi F, Tahiri M, Haddad F, Bellabah A, *et al.* Hépatite auto-immune déclenchée après une hépatite aiguë grave à Epstein Barr virus. *Pan Afr Med J.* 2020; 37(77). DOI: <https://10.11604/pamj.2020.37.77.20817>
23. Bergamin CS, Dib SA. Enterovirus and type 1 diabetes: What is the matter? *World J. Diabetes.* 2015; 6(6):828–39. DOI: <https://10.4239/wjd.v6.i6.828>
24. Sarmiento L, Cubas-Dueñas I, Cabrera-Rode E. Evidencia de asociación entre diabetes tipo 1 y exposición a enterovirus en niños y adolescentes cubanos. *MEDICC Rev.* 2013; 15:29–32. DOI: <https://10.37757/MR2013V15.N1.7>
25. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jun; 382(26):2574–6. DOI: <https://10.1056/NEJMc2009191>
26. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Síndrome de Guillain-Barré asociado con la infección por SARS-CoV-2: causalidad o coincidencia? *Lancet Neurol* 2020; 19:383-4. DOI: [https://10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
27. Arnaud S, Budowski C, Tin S, Degos B. Post SARS-CoV-2 Guillain-Barré syndrome. *Clin. Neurophysiol.* 2020; 131(7):1652–4. DOI: <https://10.1016/j.clinph.2020.05.003>
28. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci.* 2020 Jun; 76:233–5. DOI: <https://10.1016/j.jocn.2020.04.062>
29. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M. Autoimmune hemolytic anemia associated with Covid-19 infection. *Br J Haematol.* 2020; 190(1):29-31. DOI: <https://10.1111/bjh.16794>

30. Lopez C, Kim J, Pandey A, Huang T, DeLoughery TG. Simultaneous onset of COVID-19 and autoimmune hemolytic anemia. *Br J Haematol.* 2020;190(1):31-2. DOI: <https://10.1111/bjh.16786>
31. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andres E. Púrpura trombocitopénica inmune en un paciente con COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(18):e43. DOI: <https://10.1056/NEJMc2010472>
32. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, te Boekhorst PAW, Hofland J, Croles FN, *et al.* COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2020;190:57-94 DOI: <https://10.1111/bjh.16850>
33. Bonometti R, Sacchi MC, Stobbione P, Lauritano EC, Tamiazzo S, Marchegiani A, *et al.* The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(18):9695-7. DOI: https://10.26355/eurrev_202009_23060
34. Baimukhamedov C, Barskova T, Matucci-Cerinic M. Arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(5):324-5. DOI: [https://10.1016/S2665-9913\(21\)00067-9](https://10.1016/S2665-9913(21)00067-9)
35. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, *et al.* Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA.* 2020;324(3):294–6. DOI: <https://10.1001/jama.2020.10374>
36. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20:453–4. DOI: <https://10.1038/s41577-020-0367-5>
37. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, *et al.* Clinical Criterios para el síndrome hiperinflamatorio asociado a COVID-19: Un estudio de cohorte. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2:754–63. DOI: [https://10.1016/S2665-9913\(20\)30343-X](https://10.1016/S2665-9913(20)30343-X)
38. Yang H, Lyu Y, Hou F. SARS-CoV-2infection and the antiviral innate immune response. *J Mol Cell Biol.* 2020; 12(12):963–7. DOI: <https://10.1093/jmcb/mjaa071>
39. Carvelli J, Demaria O, Vély F, Batista L, Cordier PY, Le Dault E, *et al.* Association of COVID19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis. *Nature.* 2020; 588:146–50. DOI: <https://10.1038/s41586-020-2600-6>
40. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(6): 2-8. DOI: <https://10.1016/j.autrev.2020.102537>
41. Otsuka R, Seino Ki. Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflamm Regener.* 2020; 40(19): 1-6. DOI: <https://10.1186/s41232-020-00131-w>

42. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019; 11(8):762. DOI: <https://10.3390/v11080762>
43. Hussein HM, Rahal EA. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Crit Rev Microbiol*. 2019; 45:394–412. DOI: <https://10.1080/1040841X.2019.1614904>
44. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS- CoV- 2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2020; 217: 108480. DOI: <https://10.1016/j.clim.2020.108480>
45. Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res*. 2020; 68:310–3. DOI: <https://10.1007/s12026-020-09152-6>
46. Angileri F, Legare S, Gammazza AM, Conway de Macario E, Macario AJL, Cappello F. Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with COVID-19? *Br J Haematol*. 2020; 190(2):e92-3. DOI: <https://10.1111/bjh.16883>
47. Angileri F, Legare S, Gammazza AM, Conway de Macario E, Macario AJL, Cappello F. Molecular mimicry may explain multi-organ damage in COVID-19. *Autoimmun Rev*. 2020; 19(8):102591. DOI: <https://10.1016/j.autrev.2020.102591>
48. Ando K, Hiroishi K, Kaneko T, Moriyama T, Muto Y, Kayagaki N, *et al*. Perforin, Fas/Fas ligand, and TNF-alpha pathways as specific and bystander killing mechanisms of hepatitis C virus-specific human CTL. *J Immunol*. 1997; 158(11):5283–91.
49. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell*. 1995; 80(5):695–705. DOI: [https://10.1016/0092-8674\(95\)90348-8](https://10.1016/0092-8674(95)90348-8)
50. Matteucci D, Paglianti M, Giangregorio AM, Capobianchi MR, Dianzani F, Bendinelli M. Group B coxsackieviruses readily establish persistent infections in human lymphoid cell lines. *J Virol*. 1985; 56(2):651–4. DOI: <https://10.1128/JVI.56.2.651-654.1985>
51. Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14(8):523–34. DOI: <https://10.1038/nrmicro.2016.81>
52. Talotta R, Robertson E. Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases*. 2020 Sept; 8(17):3621-44 DOI: <https://10.12998/wjcc.v8.i17.3621>
53. 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; 14:898–907. DOI: <https://10.1111/cts.12953>

54. Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, *et al.* Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020; 13:1077–86. DOI: <https://10.1111/cts.12805>
55. Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C, Hannemann M, Umathum V, Gebauer N, *et al.* COVID-19 induced acute respiratory failure: on exacerbation of organ-specific autoimmunity? *Med Rxiv.* 2020. DOI: <https://10.1101/2020.04.27.20077180>
56. Lerma LA, Chaudhary A, Bryan A, Morishima C, Wener MH, Fink SL. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019(COVID-19). *J Transl Autoimmunity.* 2020; 3:100073. DOI: <https://10.1016/j.jtauto.2020.100073>
57. Grygiel-Górniak B, Rogacka N, Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases diagnostic and clinical implications. *Rheumatology.* 2018; 56(4):243-8. DOI: <https://10.5114/reum.2018.77976>
58. Siguret V, Voicu S, Neuwirth M, Delrue M, Gayat E, Stépanian A, *et al.* Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? *Thromb Res.* 2020; 195:74–6. DOI: <https://10.1016/j.thromres.2020.07.016>
59. Galeano-Valle F, Oblitas CM, Ferreira-Mazon MM, Alonso-Munoz J, Del Toro-Cervera J, di Natale M, *et al.* Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb. Res.* 2020; 192:113–5. DOI: <https://10.1016/j.thromres.2020.05.017>
60. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a relevant observation? *J Thromb Haemost.* 2020; 18:2191–201. DOI: <https://10.1111/jth.14994>
61. 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: <https://10.1056/NEJMc2007575>
62. Amezcua-Guerra LM, Rojas-Velasco G, Brianza-Padilla M, Vazquez-Range A, Marquez-Velasco R, Baranda-Tovar F, *et al.* Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: case series study. *Ann Rheum Dis.* 2020; 80(5):e73. DOI: <https://10.1136/annrheumdis-2020-218100>
63. Le Joncour A, Frere C, Martin-Toutain I, Gougis P, Ghillani-Dalbin P, Maalouf G, *et al.* Antiphospholipid antibodies and thrombotic events in COVID-19 patients hospitalized in medicine ward. *Autoimmun Rev.* 2021 20(2):102729. DOI: <https://10.1016/j.autrev.2020.102729>

64. Reyes GM, Barouqa M, Szymanski J, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Billett HH. Assessment of Lupus Anticoagulant positivity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020; 3(8): e2017539. DOI: <https://10.1001/jamanetworkopen.2020.17539>
65. Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N, *et al*. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombol*. 2020; 50:580–6. DOI: <https://10.1007/s11239-020-02182-9>
66. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, *et al*. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020; 370(6515):eabd4585. DOI: <https://10.1126/science.abd4585>
67. Casciola-Rosen L, Thiemann DR, Andrade F, Zambrano MIT, Hooper JE, Leonard EK, *et al*. IgM autoantibodies recognizing ACE2 are associated with severe COVID-19. *Med Rxiv*. 2020; 15. DOI: <https://10.1101/2020.10.13.20211664>
68. Zhang W, Zhao Y, Zhang FCh, Qian W, Li T, Liu Z, *et al*. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020; 214:108393. DOI: <https://10.1016/j.clim.2020.108393>

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Concepción y diseño del trabajo, selección de los artículos relevantes, obtención, análisis e interpretación de los datos, redacción y análisis del contenido científico, corrección y aprobación del texto final del artículo: Yaxsunaris Pérez Fumero.

Participó en la búsqueda de bibliografía, concepción del trabajo, análisis del contenido científico y aprobación de la versión final del artículo: Ana María Guerreiro Hernández.

Participó en la búsqueda de bibliografía, diseño del trabajo, análisis del contenido científico y aprobación de la versión final del artículo: Aymara Leyva Rodríguez.