

Artículo de revisión

Acercamiento inmunológico y molecular de COVID-19: autoanticuerpos

Immunological and molecular approach of COVID-19: autoantibodies

Acceso abierto

Citación

Vasco S, Salas-Cuadros D. Acercamiento inmunológico y molecular de COVID-19: autoanticuerpos. *INSPILIP*. 2023; Vol. 7, Núm. 21

Revista científica *INSPILIP*. Volumen 7, número 21, enero - abril de 2023.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello *INSPILIP* no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el *INSPI* como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

Patricio Vega Luzuriaga
EDITOR EN JEFE

 Samantha Vasco ^{a,b}, svasco.mbme@uisek.edu.ec

 Dafne Salas-Cuadros ^{a,c}, dsalascu@unsa.edu.pe

a. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Ciencias de la Salud, Lima, Perú.

b. Universidad Internacional SEK, Facultad de Ciencias de la Salud, Quito, Ecuador.

c. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Grupo de Investigación en Inmunología, Arequipa, Perú.

Correspondencia: Samantha Vasco **Email:** avasco.mbme@uisek.edu.ec

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Contribución a la idea original (SV, DS), parte metodológica (SV,DS), redacción del borrador (SV,DS) y redacción del artículo (SV,DS).

Fecha de Ingreso: 26/09/2022 **Fecha de Aprobación:** 02/11/2022 **Fecha de Publicación:** 05/01/2023

Resumen

Taxonómicamente se denominó al coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo como (SARS-CoV-2) y a la enfermedad por Coronavirus-2019 (COVID-19). En particular, la familia coronaviridae, se encuentra formada por ciertos virus ya descritos, causantes de enfermedades endémicas mencionadas en la literatura. Puntualmente este virus pertenece al género Betacoronavirus de la subfamilia Orthocoronavirinae, y al orden Nidovirales. En efecto, el SARS-CoV-2 aún se considera objeto de análisis por sus recursos y la relación con el hospedador. En particular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es el receptor de células huésped responsable de mediar la infección por SARS-CoV-2. Después de la endocitosis los residuos del SARS-CoV-2 pueden reutilizarse para producir nuevos virus por las células huésped. No obstante, el ADN del hospedador, mediado por el SARS-CoV-2 o los recursos del SARS-CoV-2 pueden unirse a varios PRR citosólicos, lo que conduce a la activación de la piroptosis dependiente de TMEM173 o GSDMD, que causa la liberación de citocinas y DAMP y posterior inflamación, inmunidad y disfunción de coagulación por medio del deterioro o la activación de varias células inmunitarias, como células T, células B, células dendríticas, células NK, macrófagos y neutrófilos.

Palabras clave: COVID-19. SARS-CoV-2, Sistema Inmunológico, Autoinmunidad, Autoanticuerpos.

Abstract

Taxonomically, the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) and the Coronavirus disease-2019 (COVID-19) were named. In particular, the coronaviridae family is made up of certain viruses already described, causing endemic diseases mentioned in the literature. Specifically, this virus belongs to the genus Betacoronavirus of the subfamily Orthocoronavirinae, and to the order Nidovirales. Indeed, SARS-CoV-2 is still considered a subject of analysis due to its resources and relationship with the host. In particular, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is the host cell receptor responsible for mediating SARS-CoV-2 infection. After endocytosis, SARS-CoV-2 residues can be reused to produce new viruses by host cells. However, host DNA, mediated by SARS-CoV-2 or SARS-CoV-2 resources, can bind to various cytosolic PRRs, leading to activation of TMEM173- or GSDMD-dependent pyroptosis, which causes the release of cytokines and DAMPs and subsequent inflammation, immunity, and coagulation dysfunction through impairment or activation of various immune cells, including T cells, B cells, dendritic cells, NK cells, macrophages, and neutrophils.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Immune System, Autoimmunity, Autoantibodies.

Introducción

En diciembre de 2019, en la localidad de Wuhan se notificó por primera vez, un caso de neumonía atípica, relacionado con una especie de coronavirus que aún no se encontraba identificado que ocasiona la enfermedad por COVID-19. En efecto, se desencadenó un estado de alarma a nivel mundial ya que la transmisibilidad de este virus se incrementó de manera drástica. Cabe destacar la escasa información acerca de la historia natural de este agente infeccioso, sobre todo acerca del diagnóstico, seguimiento clínico e incluso tratamientos disponibles. Después de la identificación del primer caso, se realizó una clasificación taxonómica y se denominó: SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo severo y COVID-19 como la patología causada por coronavirus 2019. Sin embargo, en una línea temporal corta, el control de la patología no reflejaba el éxito deseado. En efecto, la

evolución del virus cursó rápidamente de una epidemia a una pandemia, ocasionando una alarma sobre todo en países de escasos recursos (1).

Por lo consiguiente, acorde a la filogenia este virus pertenece a la familia coronaviridae, género Betacoronavirus, subfamilia Orthocoronavirinae, clase Pisoniviricetes, y orden Nidovirales, la que se encuentra conformada por virus considerados responsables de patologías endémicas que representaron altas tasas de mortalidad en diversos países (2). En efecto, el SARS-CoV-2 representa un reto para investigadores y científicos básicamente por sus elementos y la interacción con el hospedador. En particular, sus características básicas distributivas son las siguientes: 27-32 kb, responsables de la codificación de proteínas (no estructurales), entre las que destacan en importancia las proteasas, así mismo las ARN polimerasas; y proteínas estructurales: de membrana (M), de envoltura (E), nucleocápside (N) y la proteína espiga (S) (3).

En la actualidad no se dispone de un tratamiento antirretroviral aprobado. Cabe destacar, la celeridad de las autoridades sanitarias en los diferentes países y la implementación de estrategias dinámicas en salud en relación con el comportamiento y la evidencia científica del virus. Además, se ha evidenciado variaciones de un territorio a otro acorde a sus diferencias intrínsecas y extrínsecas, propias de la población y de los determinantes en salud de cada comunidad (4).

Epidemiología y enfoque en salud pública

La descripción de la mortalidad causada por esta patología, ha requerido un análisis estadístico profundo, realizando aproximaciones epidemiológicas según el tipo de datos obtenidos y el comportamiento causal, además de la obtención de la curva epidémica poblacional. De esta manera cada país o región a través de las autoridades sanitarias respectivas revelaron las tasas de incidencia, mortalidad y posteriormente coberturas de vacunación. Los datos se obtuvieron de diversas fuentes como: certificados de defunción, estancia hospitalaria, ingresos y egresos de áreas críticas con el respectivo cruce informativo con las alertas epidemiológicas, reportes de casos provenientes de instituciones públicas y privada que han logrado estimar los posibles problemas vinculados a las atenciones médicas y a las estrategias adoptadas

en el momento para detener la transmisibilidad del virus, dependiendo de la triangulación epidemiológica (3)(4)(5).

Los casos notificados por coronavirus, presentaron variaciones en diversos territorios a nivel global. La tendencia de incidencia de los casos confirmados durante la epidemia, al menos en países europeos, fue desigual presumiblemente por la cercanía con el primer caso identificado, las tecnologías moleculares diagnósticas disponibles y las medidas sanitarias adoptadas. En atención al género y edad dependían de comorbilidades base, tipo de profesión además de factores de riesgo (5) (6).

La escasa información de las muertes por coronavirus en pacientes no hospitalizados o con reducido acceso a la salud pública, acentuó que se inutilicen datos de pacientes no diagnosticados. Un estudio observacional efectuado en el año 2020 ubicó a Ecuador como segundo país en Latinoamérica con mayor registro de contagios: 22.719 casos confirmados, y 576 personas fallecidas, a la vez en Perú la situación sanitaria fue similar con: 20.914 casos confirmados de COVID-19 y 572 fallecidos (6) (7).

De esta manera se tomaron medidas para sumar esfuerzos y así contribuir en vigilancia activa. En Brasil, el recorte casi total de presupuesto con el propósito de reforzar el sistema exclusivo de salud, fue un reto para la red de hospitales públicos de los que dependen el 75 % de la población. En Ecuador las estrategias buscaban la disminución de contagios por medio de: cierre de servicios públicos, limitando el aforo, implementación de trabajos telemáticos, así como suspensión de entrada y salida de visitantes cerrando fronteras aéreas y terrestres. Cabe destacar la cobertura excepcional en la primera dosis, y consecuentemente un desarrollo integro al casi finalizar el proceso de vacunación (6) (7) (8).

Características epidemiológicas

La estimación exacta de R_0 fue compleja, ya que se visualizó una cantidad importante de casos no notificados y no diagnosticados. Cabe enfatizar que una de las características primordiales de las enfermedades de origen infeccioso de cualquier etiología es su dinámica heterogénea. En efecto, en Tianjin en China, en el año 2020, se confirmó

este supuesto con un coeficiente de dispersión de 0,25, resultando una transmisibilidad significativa (7).

En consecuencia, los casos asintomáticos o sutilmente sintomáticos, oscilaban entre el 30 % y el 60 % de todos los pacientes infectados por SARS-CoV-2. En análisis histopatológicos, de muestras de tejido pulmonar humano (ex vivo), el SARS-CoV-2 demostró la capacidad de generar 3,2 veces, más partículas de contenido vírico infeccioso que el SARS-CoV-1. En efecto, no indujo de manera significativa la respuesta proinflamatoria del hospedador. Por ello, se podría explicar la alta cantidad de casos que no presentaron síntomas durante el transcurso de la enfermedad o de aquellos casos que los síntomas fueron escasos. Además, en pacientes con SARS-CoV-1 se observó que la carga viral máxima obtenida en aspirados nasofaríngeos fue al décimo día, en contraposición con pacientes diagnosticados con COVID-19, en los que la carga viral en las muestras respiratorias obtenidas, resultó mayor en los primeros días de inicio de la enfermedad (7)(8).

Se ha estimado que la transmisión presintomática representó entre el 4,2 % y 4,4 % de los casos secundarios de coronavirus. Se suma que la inexistente inmunidad colectiva (rebaño) en la etapa inicial de la pandemia, realizó un punto de quiebre en la vulnerabilidad poblacional. Puesto que la tasa de seroprevalencia en la ciudad de Wuhan ha sido del 3,2 % al 3,9 % en marzo de 2020, y una cifra parecida del 4,1 % se registró en California en abril de 2020 (7). De este modo, las tecnologías de secuenciación de última generación como rutina laboratorial, ayudaron en la vigilancia activa de agentes patógenos en centros europeos (Public Health England) y norteamericanos de salud pública (Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Agency of Canadá). En consecuencia, se fortaleció la identificación específica de focos y brotes epidemiológicos. Esta implementación y manejo de tecnologías de secuenciación de última generación en la vigilancia activa de agentes patógenos, permite el desarrollo de estudios basados en la epidemiología genómica que ha buscado caracterizar fenotípica y genómicamente a las cepas de SARS-CoV-2 circulantes y su correlación con datos epidemiológicos registrados en casos confirmados con pruebas moleculares (9).

En este sentido, partiendo del éxito de la vigilancia en influenza, iniciar el escalón de vigilancia en coronavirus no resulta descabellado, ya que la posibilidad de mejorar significativamente los sistemas de alerta temprana de cualquier territorio interesado en llevar a cabo la epidemiología genómica como parte de sus políticas de salud pública incide directamente en la población.

En Latinoamérica se evidencian datos de vigilancia genómica provenientes de territorios como Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador y Uruguay, países que han optado por la utilización de procedimientos de diagnóstico molecular y serológico. Por añadidura, algunos territorios latinoamericanos han destacado resultados estadísticos epidemiológicos en el control de cierto tipo de enfermedades endémicas, citando un ejemplo la identificación genómica de algunos arbovirus, alrededor de la comprensión de fenómenos epidemiológicos de trascendencia en salud pública como el dengue. En consecuencia, se ha implementado mejores estrategias de salud con factores considerando la virulencia, transmisibilidad de vectores y vacunación. En este aspecto, Brasil fue pionero en la generación de datos, así como en la capacitación de personal sanitario en generación de identificaciones genómicas, algo que se evidenció al informar el 40 % de los genomas de SARS-CoV-2 en América Latina (10) (11).

Respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2 en las células huésped

Durante la unión del SARS-CoV-2 con las células del hospedador, la proteína S se pronuncia, específicamente en el tejido pulmonar, ya que esta filiación se encuentra mediada por dicha proteína. De esta manera, S1 (subunidad) presenta el Binding Domain Receptor (RBD), que es liberado durante el proceso de infección. La subunidad S1 contiene al receptor (RBD), encargado de la unión específica con la célula afín del hospedero. Generalmente el SARS-CoV-2 se une primero a la ECA2 en el área de la célula del hospedero, por medio de la subunidad S1 y después fusiona las membranas virales y del huésped por medio de la subunidad S2. La ECA2 es el receptor de células huésped responsable de mediar la infección por SARS-CoV-2. El ingreso exitoso a la célula del hospedador se determina por tres situaciones. En primer lugar la afinidad de la unión entre el dominio RBD con la proteína S y el receptor ACE2. En segundo lugar después del proceso de endocitosis y posterior a la acción de la subunidad 1 al receptor ACE2 se observa la acción proteolítica de la proteasa transmembrana (TMPRSS2) de tipo II (4), responsable de la separación del dominio RBD y de la activación de la proteína S. En tercer lugar luego de la fusión de estas membranas, se produce la entrada de la partícula vírica al hospedador con el objetivo de liberar material genético para su replicación. Es trascendental mencionar, que existen elementos del SARS-CoV-2 que presentan la posibilidad de unirse a diversos PRR citosólicos, lo que conduce a la activación de la piroptosis dependiente de TMEM173 o GSDMD. En consecuencia, se provoca la liberación de citocinas y DAMP y así produce inflamación, inmunidad y alteraciones en la coagulación por medio del deterioro, o la activación principalmente de algunas células inmunitarias, como células T, células B, células dendríticas, células NK, macrófagos y neutrófilos, así como de los productos celulares consecuentes en la cascada inflamatoria por cualquiera de sus vías (8)(9)(10)(11).

Filogenia COVID-19

Prestar atención a las cepas SARS-CoV humana (cepa epidémica aislada en el año 2002) y a las cepas de SARS-CoV provenientes de animales como el murciélago, se considera de gran interés

para determinar la función específica del receptor con el ACE2. Las similitudes en general de la sucesión entre spikes 2019-nCoV y el SARS-CoV (aislado de las personas y el murciélago) poseen un 76 % a 78 % para toda la proteína, y un 73 % a 76 % para el dominio RBD, así como el 50 % al 53 % para el RBM). Por consiguiente, las similitudes de sucesión entre spikes 2019-nCoV y SARS-CoV sugieren la probabilidad de que compartan el mismo receptor ACE2. Es fundamental resaltar que, comparativamente con SARS-CoV RBM, 2019-nCoV RBM no posee ni una supresión o inserción (excepto una inserción de un residuo en un bucle alejado del territorio de alianza ACE2), proporcionando una prueba adicional de que 2019-nCoV utiliza ACE2 como receptor (11)(12).

Además, entre los 14 residuos que acceden en contacto con la ECA2 en la RBD, 9 se conservan del todo y 4 se conservan parcialmente entre 2019-nCoV y el SARS-CoV de humanos, civetas y murciélagos. En conclusión, una prueba sólida que apoya a la ACE2 como receptor para 2019-nCoV circunda a los 5 residuos en la GBR 2019-nCoV, que se sometieron a selecciones naturales en el SARS-CoV y desempeñaron un papel crítico en la transmisión entre especies del SARS-CoV (residuos: 442, 472, 479, 480 y 487 en el SARS-CoV RBD) (9)(10)(11)(12).

COVID-19 y autoinmunidad

La autoinmunidad es el resultado de varios factores que interactúan entre sí: factores genéticos, agentes medioambientales, infecciones, microbiota intestinal, factores hormonales y una alteración del sistema inmunológico del organismo. Diversos virus ya se han propuesto como desencadenantes de autoinmunidad y de enfermedades inflamatorias crónicas; a través de la producción de LT autorreactivos, producción de citoquinas proinflamatorias, propagación y presentación de antígenos crípticos y sobre todo producción de autoanticuerpos (13).

La autoinmunidad inducida por COVID-19 se ha propuesto desde que se describió su acción hiperinflamatoria, como un factor desencadenante de la desregulación autoinmune tanto en purpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica autoinmune, linfocitosis hemofagocítica secundaria, síndrome antifosfolípido y trombosis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller

Fisher, enfermedad de Kawasaki, enfermedad tiroidea autoinmune, además de complicaciones y exacerbaciones de enfermedades reumáticas preexistentes (13, 14).

Los virus pueden inducir reacciones de hipersensibilidad tipo II produciendo autoanticuerpos que conducen a lesiones tisulares por reacción cruzada, y reacciones de hipersensibilidad tipo IV en el que por medio de las células T efectoras contra el virus se dañen tejidos propios en medio de un ambiente inflamatorio generado por SARS-CoV-2 (15, 16).

Producción de autoanticuerpos

La autoinmunidad forma parte de la enfermedad grave por causada por SARS-CoV-2 e incluso es actualmente descrita como un sello distintivo del síndrome post-COVID (PCS) (15). Diversos estudios, como el realizado por Rojas y colaboradores lo demuestran, los investigadores examinaron 116 anticuerpos séricos IgG y 104 IgM contra autoantígenos y agentes infecciosos de 100 pacientes con PCS comparado con un grupo control de 30 pacientes sanos antes de la pandemia, encontraron autoinmunidad latente en el 83 % y poliautoinmunidad en el 62 % de los pacientes. Los autoanticuerpos predominantes fueron autoanticuerpos IgG contra IL-2, CD8B, tiroglobulina, IFN-λ, más del 85% de los pacientes tuvo anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 que se correlacionó positivamente con la presencia de autoanticuerpos (15). Panoramas como estos constituyen un desafío en el manejo y aproximación al pronóstico de pacientes con enfermedades autoinmunes.

Anticuerpos anticitocina

En la literatura médica en los últimos años se han descrito cada vez más errores de la inmunidad en los humanos, se han identificado imitaciones de errores de la inmunidad innata que son causadas por anticuerpos anticitocina. Esta analogía se repite en el contexto de la infección por COVID-19 en la que los pacientes presentan una deficiente respuesta a la enfermedad y peor pronóstico.

Los anticuerpos contra las citocinas se pueden identificar en algunos pacientes con enfermedades autoinmunes, como la AR, lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome de Sjögren, y se ha encontrado que tales autoanticuerpos exacerbaban

o mejoran las firmas genéticas relevantes de paciente por ejemplo en LES y otras condiciones. Bastard y colaboradores examinaron los autoanticuerpos contra los IFN en 987 pacientes con neumonía por COVID-19 potencialmente mortal y encontraron que 101 de estos pacientes poseían estos anticuerpos. Se observaron autoanticuerpos neutralizantes IgG contra IFN- ω en 13 pacientes, autoanticuerpos contra 13 tipos de IFN- α estuvieron en 36 pacientes, y contra ambos 52 pacientes los tenían al inicio de la enfermedad crítica. Algunos también poseían autoanticuerpos contra otros tres tipos de IFN I. Por el contrario, los autoanticuerpos no se observaron en 663 individuos con síntomas leves o asintomáticos por infección por SARS-CoV-2 y se encontraron solo en cuatro de 1227 controles sanos (16). Como conclusión se destaca el papel crucial de los IFN I en la inmunidad contra SARS-CoV-2, ya que en su neutralización por autoanticuerpos favorece la progresión de la enfermedad con deficientes respuestas inmunitarias innatas y adaptativas contra este virus.

La contraparte como error congénito de la inmunidad mediada por IFN I en pacientes con COVID-19 fue descrita por Zhang y colaboradores que identificaron pacientes con COVID-19 grave que poseen mutaciones en genes implicados en la regulación de la inmunidad mediada por IFN I y III. Los investigadores secuenciaron el exoma o genoma de 659 pacientes con neumonía por COVID-19 potencialmente mortal comparados con 534 con enfermedad leve o asintomática. Hallaron que los errores congénitos del Toll Like Receptor 3 (TLR3) y del Interferon Regulatory factor 7 (IRF7) ambos dependientes de la inmunidad del IFN I subyacen a neumonía por COVID-19 potencialmente mortal (17).

La asociación entre COVID-19 y los autoanticuerpos anti-citoquinas se considera un área de investigación activa, ya que estos autoanticuerpos sostienen un efecto significativo en la función de los sistemas inmunitarios adaptativo e innato. Además de que pueden desempeñar un papel importante al influir en la gravedad de la infección por COVID-19 y merecen una mayor atención (19).

Abers y colaboradores observaron que los autoanticuerpos neutralizantes contra el IFN I se

asocian con un retraso en el tiempo de eliminación viral y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos en pacientes con COVID-19. Los investigadores compararon los resultados clínicos de pacientes hospitalizados, 26 pacientes con autoanticuerpos neutralizantes contra IFN I y 192 pacientes sin autoanticuerpos. En consecuencia, se observaron resultados que apoyan el papel de los autoanticuerpos contra IFN I en el deterioro de la defensa antiviral y el consecuente desarrollo de neumonía crítica por COVID-19 (18). Resultados similares fueron descritos por Troya y colaboradores en un grupo de 47 pacientes en los que al menos el 10 % de los casos con neumonía crítica por COVID-19 presentaron autoanticuerpos que neutralizan IFN I (19).

Células secretoras de anticuerpos autorreactivas

Entre los linfocitos B efectoros que nos protegen gracias a la producción de anticuerpos tenemos a las células secretoras de anticuerpos (ASC: Antibody-secreting cells) que desempeñan papeles protectores o patogénicos como en autoinmunidad, alergias y trasplantes. La expansión de estas células se observa durante las respuestas a las vacunas y patológicamente son típicas del LES (que se caracteriza por sus elevados autoanticuerpos séricos). Sanz y colaboradores describieron en 2015 que un mayor número de ASC coincide con los brotes de enfermedad en LES además de que las ASC circulantes en los brotes fueron altamente policlonales, con expansión de clones complejos que expresan autoanticuerpos específicos de la enfermedad (20).

Sobre la autoinmunidad y la infección por COVID-19, los hallazgos descritos en LES pueden relacionarse con importantes mecanismos fisiopatológicos en COVID-19. Woodruff y colaboradores describieron que los pacientes críticos con COVID-19 también muestran respuestas de células B extrafoliculares similares a las informadas en entornos autoinmunes y que la activación extrafolicular se correlaciona con expansiones de ASC con cambio de clase, altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes de SARS-CoV-2 y pobre progresión clínica (citoquinas proinflamatorias elevadas, fallo multiorgánico y muerte) (21).

Alteración de tolerancia periférica

En el contexto de la alteración de la tolerancia periférica en pacientes con COVID-19, Woodruff y colaboradores identificaron linajes de células B con especificidad tanto para el SARS-CoV-2 como para los autoantígenos, incluidos los autoanticuerpos patogénicos contra la membrana basal glomerular. En efecto, describieron una autorreactividad clínicamente relevante en estos pacientes que se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad por COVID-19. Los autores identificaron específicamente las respuestas de proteínas anti-carbamiladas (anti-CarP) como un marcador común de tolerancia periférica alterada en casos graves de COVID-19 (22).

Conclusiones

Una característica a considerarse en la enfermedad por SARS-CoV-2 es la autoinmunidad. Diversos estudios asocian su presencia en pacientes con enfermedad grave y mal pronóstico, producción de autoanticuerpos, anticuerpos anticitocina, anti IFN, anti carbalamidas, mediadas por ACS. La autoinmunidad forma parte de la patogenia de las manifestaciones graves de COVID-19 y a su vez forma parte del Síndrome post COVID y no puede desvincularse en su estudio y aproximaciones al paciente en el contexto actual.

El comportamiento epidemiológico sustenta una visión inicial de la evolución del virus en cada región y/o territorio vinculado a sus propios factores internos y determinantes sociales. En efecto, debe instaurarse la vigilancia epidemiológica molecular aún escasa en países en vías de desarrollo ocasionada por insuficiente adquisición de equipos tecnológicos de diagnóstico y seguimiento. Se suma a la problemática el reducido personal capacitado afín a esta área. Comprender los factores sociales, demográficos, moleculares e inmunológicos que favorecieron para la réplica, propagación y mutación del virus, así como la relación entre el vector y el huésped nos han aproximado a la toma de decisiones acertadas y oportunas.

Aprobación por pares.

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista INSPILIP.

Disponibilidad de datos y materiales.

Los datos se sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición a autor correspondiente.

Aspectos éticos.

Previo a realizar el presente artículo, se respetó las normas de bioética y protección de identidad.

Conflicto de intereses.

No existe conflicto de interés por parte de los autores.

Financiamiento

Propio de los autores.

Referencias bibliográficas

1. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: The epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2020 Dec 11;19 (7).
2. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: A review of current evidence. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2021 Mar 11.
3. Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* [Internet]. 2020 Aug 28; 37:312–9.
4. Cirera L, Segura A, Hernández I. Defunciones por COVID-19: no están todas las que son y no son todas las que están. *Gaceta Sanitaria*. 2020 Julio.
5. Ruíz M. Las estadísticas sanitarias y la invisibilidad por sexo y de género durante la epidemia de COVID-19. *Gaceta Sanitaria*. 2021; 35, 95-98.
6. Molina N, Mejías M. Impacto social de la COVID-19 en Brasil y Ecuador: donde la realidad supera las estadísticas. *EDUMECENTRO* [Internet]. 2020 Sep [citado 2022 Mayo 16]; 12(3): 277-283.
7. To KK-W, Sridhar S, Chiu KH-Y, Hung DL-L, Li X, Hung IF-N, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. 10(1):507–35.
8. Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathogens* [Internet]. 2020 May 22;16(5).
9. DíazFJ, Aguilar-JiménezW, Flórez-Álvarez L, Valencia G, Laiton-Donato K, Franco-Muñoz C, et al. Aislamiento y caracterización de una cepa temprana de SARS-CoV-2 durante la epidemia de 2020 en Medellín, Colombia. *Biomédica*. 2020 Oct 30;40(Supl. 2):148–58.
10. Serrano-Barrera O. Análisis filogenético del receptor humano del coronavirus SARS-CoV-2 e implicaciones en la biología de la infección. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [Internet]. 2020 [citado 8 Nov 2022]; 45 (3)
11. Zhang Q, Liu Z, Moncada-Velez M, Chen J, Ogishi M, Bigio B, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science (1979)* [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2022 May 8];370(6515).
12. Cairoli E, Espinosa G. Autoimmune diseases and vaccines against COVID-19. *Decision making in uncertain scenarios. Med Clin (Barc)*. 2021 Sep 10;157(5):247-252.
13. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. COVID-19 and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 8];19(8):102597. Available from: /pmc/articles/PMC7289100/.
14. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 May 8];94(1):54–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.27292>.
15. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Zhu C, Li QZ, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *Journal of Translational Medicine* [Internet]. 2022 Dec 16 [cited 2022 May 8];20(1):1–5. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-022-03328-4>.
16. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science (1979)* [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2022 May 8];370(6515). Available from: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abd4585>.
17. Zhang Q, Liu Z, Moncada-Velez M, Chen J, Ogishi M, Bigio B, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science (1979)* [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2022 May 8];370(6515). Available from: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abd4570>.

18. Abers M, Rosen L, Delmonte O, Shaw E, Bastard P, Imberti L, et al. Neutralizing type-I interferon autoantibodies are associated with delayed viral clearance and intensive care unit admission in patients with COVID-19. *Immunology and Cell Biology* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 May 8];99(9):917–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imcb.12495>.
19. Troya J, Bastard P, Planas-Serra L, Ryan P, Ruiz M, de Carranza M, et al. Neutralizing Autoantibodies to Type I IFNs in >10% of Patients with Severe COVID-19 Pneumonia Hospitalized in Madrid, Spain. *Journal of Clinical Immunology* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 May 8];41(5):914–22. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10875-021-01036-0>.
20. Tipton CM, Fucile CF, Darce J, Chida A, Ichikawa T, Gregoretti I, et al. Diversity, cellular origin and autoreactivity of antibody-secreting cell population expansions in acute systemic lupus erythematosus. *Nature Immunology* 2015 16:7 [Internet]. 2015 May 25 [cited 2022 May 8];16(7):755–65. Available from: <https://www.nature.com/articles/ni.3175>.
21. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nature Immunology* 2020 21:12 [Internet]. 2020 Oct 7 [cited 2022 May 8];21(12):1506–16. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41590-020-00814-z>.
22. Woodruff MC, Ramonell RP, Saini AS, Haddad NS, Anam FA, Rudolph ME, et al. Relaxed peripheral tolerance drives broad de novo autoreactivity in severe COVID-19. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jul 27 [cited 2022 May 8]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106819/>.