

## **COVID-19 prolongado: ¿un nuevo factor de riesgo para enfermedades autoinmunes y linfoma?**

Long COVID-19: a new risk factor for autoimmune diseases and lymphoma?

Rafael Pichardo-Rodríguez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3316-4557>

Marcos Saavedra-Velasco<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2977-1020>

Juan-Jesús Bracamonte-Hernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6448-6404>

Liz Córdova-Cueva<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9213-0192>

Jhony A. De La Cruz-Vargas<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5592-0504>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas (INICIB), Universidad Ricardo Palma. Lima-Perú.

<sup>2</sup>Hospital Nacional Dos de Mayo, Servicio de Nefrología. Lima, Perú.

\*Autor para la correspondencia: [rafael\\_martin1352@hotmail.com](mailto:rafael_martin1352@hotmail.com)

Recibido: 02/02/2023

Aceptado: 04/04/2023

Sr. Editor:

La pandemia desencadenada por el coronavirus tipo 2, responsable del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) que ocasiona la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ha provocado una crisis de proporciones sin precedentes en el campo de la salud pública. Esta enfermedad se presenta con una amplia gama de síntomas y grados de severidad, que varían desde la ausencia de estos hasta cuadros clínicos mortales.<sup>(1)</sup>

A pesar de los avances logrados en la lucha contra la pandemia, aún no se ha alcanzado una comprensión completa de las consecuencias clínicas de la COVID-19.<sup>(2)</sup> Además, se ha observado que una proporción significativa de pacientes (aproximadamente el 30 %) que se recupera de la fase aguda de la enfermedad, experimenta síntomas físicos y neuropsiquiátricos que persisten durante más de 12 semanas, lo que se ha denominado COVID-19 prolongado o síndrome de COVID-19 posagudo.<sup>(2,3)</sup> Estos hallazgos indican la necesidad de abrir una nueva línea de investigación, debido a las importantes implicaciones que tendrá para la salud pública en el futuro.

Todo ello ha generado nuevas preguntas que han dado a conocer el espectro de los síntomas prolongados, aparentemente originados por una desregulación persistente del sistema inmunológico y, posiblemente, por la persistencia del virus en el cuerpo.<sup>(4,5)</sup> Durante la fase aguda de la infección por el SARS-CoV-2, se produce una desregulación del sistema inmunológico que se asocia con linfopenia y un aumento de la expresión de mediadores inflamatorios.<sup>(5)</sup> Sin embargo, la disfunción del sistema inmunológico persiste hasta ocho meses después del episodio agudo, caracterizada por una depleción de las células T y B vírgenes, así como una elevada expresión de interferón tipo I (IFN- $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6) e interferón tipo III (IFN- $\lambda$ 1).<sup>(5)</sup> Un estudio realizado por Schiffner y otros<sup>(6)</sup> encontró que la elevación del IFN- $\lambda$  podría persistir hasta 10 meses después de la infección aguda.

Además, se ha observado que la infección por SARS-CoV-2 se asocia con la generación de una amplia variedad de autoanticuerpos que pueden atacar a los tejidos de los sujetos infectados, lo que provoca más de 10 enfermedades autoinmunitarias distintas, de manera similar a infecciones producidas por el virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus y el virus de la inmunodeficiencia humana.<sup>(7)</sup>

Entre los posibles mecanismos de autoinmunidad se encontrarían la hiperactivación del sistema inmunológico, la inducción de la formación excesiva de trampas extracelulares de neutrófilos y la reacción con componentes propios del huésped.<sup>(7)</sup> Lo que ofrece la

posibilidad de incrementarse la incidencia de enfermedades autoinmunes en un futuro no muy lejano.

Por otro lado, el estímulo persistente del sistema inmunológico y de ser prolongado por años, como ya se mencionó, incrementaría el riesgo de enfermedades autoinmunitarias; no obstante, de ser mucho más prolongado, posiblemente acarrearía un mayor riesgo de enfermedades neoplásicas tipo linfoma, debido a la alteración persistente del sistema inmune y a la reactivación de virus oncogénicos (VEB y Herpes virus asociado al sarcoma de Kaposi).<sup>(3,8)</sup> En pacientes con COVID-19 prolongado, se ha observado que el 66,7 % de ellos reactiva el virus de Epstein-Barr, lo que podría contribuir a incrementar el riesgo de linfoma.<sup>(3,9)</sup>

Aún hay muchas preguntas sin respuesta acerca de la persistencia del SARS-CoV-2 en el cuerpo, su verdadera duración, su evolución en coinfección con otros virus, incluidos los oncogénicos y el posible impacto de las reinfecciones. Es esencial brindar un seguimiento adecuado de los pacientes que han superado la fase aguda en la práctica clínica y llevar a cabo cohortes multicéntricas que permitan responder a estas preguntas clínicas de relevancia.

## Referencias bibliográficas

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;324(8):782-93. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
2. Deer RR, Rock MA, Vasilevsky N, Carmody L, Rando H, Anzalone AJ, *et al.* Characterizing Long COVID: Deep Phenotype of a Complex Condition. EBioMedicine. 2021;74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103722>
3. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. Pathogens. 2021;10(6):763. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10060763>

4. Gaspar-Rodríguez A, Padilla-González A, Rivera-Toledo E. Coronavirus persistence in human respiratory tract and cell culture: An overview. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2021;25(5):101632. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101632>
5. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, *et al*. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022;23(2):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01113-x>
6. Schiffner J, Backhaus I, Rimmel J, Schulz S, Möhlenkamp T, Klemens JM, *et al*. Long-Term Course of Humoral and Cellular Immune Responses in Outpatients After SARS-CoV-2 Infection. *Front Public Health*. 2021;9:732-87. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.732787>
7. Ortona E, Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for a tailored therapy. *European Respiratory Journal*. 2021;59(2):2102245. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02245-2021>
8. Chen J, Dai L, Barrett L, Post SR, Qin Z. SARS-CoV-2 proteins and anti-COVID-19 drugs induce lytic reactivation of an oncogenic virus. *Commun Biol*. 2021;4(1):682. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02220-z>
9. Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein–Barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;372(1732):20160271. DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0271>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.