

Estudio de marcadores de coagulación e inflamación y variantes genéticas de trombofilia al momento de la admisión hospitalaria para predecir mortalidad en una cohorte de la primera ola de COVID-19 en Argentina



ARTÍCULO ORIGINAL

Study of coagulation and inflammation biomarkers and thrombophilic genetic variants at hospital admission to predict mortality in a cohort from the first wave of COVID-19 in Argentina

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 nº 3: 6-15
Septiembre - Diciembre 2023

Perés S¹, Aranda F¹, Peralta M², Cunto E³, Chediack V³, Chamorro J¹, de Larrañaga G¹.

¹Laboratorio de Hemostasia, Trombosis y Biología Molecular Asociada, Bioquímica Clínica. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

²Sala 1, DAIPIC; Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

³Sala 3 UTI, DAIPIC. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

sdaperes@yahoo.com.ar

Fecha recepción: 10/10/2023
Fecha aprobación: 28/12/2023

Palabras claves: COVID-19, trombosis, trombofilia, dímero D.

Keywords: COVID-19, thrombosis, thrombophilia, D-dimer.

Resumen

Introducción: los cuadros clínicos más graves y los desenlaces fatales resultantes de la infección por SARS-CoV-2 han sido asociados con una hiperactivación del sistema inmune con inmunotrombosis, proceso caracterizado por una respuesta inflamatoria exacerbada y de hipercoagulabilidad. Diferentes comorbilidades y factores genéticos de cada individuo podrían estar involucrados en un peor pronóstico.

El objetivo de este estudio fue analizar si distintos biomarcadores relacionados con inflamación y coagulación, así como ciertas variables clínicas, identificadas al momento de la admisión

hospitalaria, podrían ser factores de riesgo asociados con una evolución clínica desfavorable. Asimismo, investigar la posible asociación entre la portación de las variantes genéticas factor V Leiden, la variante G20210A del gen del factor II y las variantes alélicas 10034C/T del gen del fibrinógeno gamma y 7872C/T del gen del factor XI con el desenlace clínico de pacientes COVID-19.

Materiales y métodos: se incluyeron 204 pacientes adultos con diagnóstico confirmado de COVID-19+, hospitalizados durante la primera ola de la pandemia. Se registraron variables demográficas y clínicas incluyendo comorbilidades y se midieron diversos parámetros bioquímicos plasmáticos. Los pacientes

se dividieron en dos grupos (sobrevividos: n=141 y muerte: n=63) para comparar su evolución clínica.

Resultados: se observó que los pacientes fallecidos eran de mayor edad y presentaban un índice de masa corporal más alto. Además, tenían recuentos de plaquetas y linfocitos más bajos, recuentos totales de leucocitos y neutrófilos más altos, una mayor relación neutrófilos/linfocitos y niveles más elevados de dímero D, ferritina y LDH en comparación con los supervivientes ($p < 0.05$).

Estableciendo puntos de corte, se encontró que un recuento de plaquetas $< 200 \cdot 10^3/\text{ul}$ [OR=2.81, IC 95% (1.51-5.23)], un recuento de leucocitos $> 10 \cdot 10^3/\text{ul}$ [OR=2.54, IC 95% (1.32-5.23)], un porcentaje de linfocitos $< 10\%$ [OR=3.48, IC 95% (1.85-6.54)], un porcentaje de neutrófilos $> 70\%$ [OR=2.82, IC 95% (1.43-5.59)], una relación neutrófilos/linfocitos > 4 [OR=2.77, IC 95% (1.40-5.40)], niveles de dímero D $> 1500 \text{ ng/ml}$ FEU [OR=2.67 IC 95% (1.33-5.37)] y ferritina $> 1000 \text{ ng/ml}$ [OR=2.33, IC 95% (1.21-4.49)] al momento de la admisión hospitalaria estarían asociados con mayores posibilidades de sufrir un desenlace fatal.

No se encontraron diferencias significativas en las distribuciones genotípicas de las variantes genéticas estudiadas entre ambos grupos.

Discusión: acorde a investigaciones previas, se encontró que la edad, la obesidad y los niveles de marcadores hematológicos/plasmáticos medidos al momento de la admisión hospitalaria serían predictores de mal pronóstico en pacientes no inmunizados. Pese a la típica exacerbación de los mecanismos de coagulación en casos de COVID-19 severo, la portación de las variantes genéticas protrombóticas estudiadas no estaría asociada a un peor pronóstico.

Abstract

Introduction: the most severe clinical presentations and the fatal outcomes resulting from SARS-CoV-2 infection have been associated with hyperactivation of the immune system with immunothrombosis, a process characterized by an exacerbated inflammatory response and hypercoagulability. Different comorbidities and genetic factors of each individual could be involved in a worse prognosis.

The objective of this study was to analyze whether different biomarkers related to inflammation and

coagulation, as well as certain clinical variables, addressed at the time of hospital admission, could be risk factors associated with an adverse clinical outcome. Likewise, to investigate the possible association between the carriage of the genetic variants factor V Leiden, G20210A variant in the factor II gene and the allelic variants 10034C/T in the fibrinogen gamma gene and 7872C/T in the factor XI gene and the clinical outcome of COVID-19 patients.

Materials and methods: 204 adult patients with a confirmed diagnosis of COVID-19+, hospitalized during the first wave of the pandemic, were included. Demographic and clinical variables including comorbidities were recorded and various plasma biochemical parameters were measured. The patients were divided into two groups (survival: n=141 and death: n=63) to compare their clinical evolution.

Results: it was found that the deceased patients were older and had a higher body mass index. They also had lower platelet and lymphocyte counts, higher total leukocyte and neutrophil counts, higher neutrophil/lymphocyte ratio, and higher levels of D-dimer, ferritin, and LDH compared to survivors ($p < 0.05$).

Establishing cut-off points, it was found that a platelet count $< 200 \cdot 10^3/\text{ul}$ [OR=2.81, IC 95% (1.51-5.23)], a leukocyte count $> 10 \cdot 10^3/\text{ul}$ [OR=2.54, IC 95% (1.32-5.23)], a percentage of lymphocytes $< 10\%$ [OR=3.48, IC 95% (1.85-6.54)], a percentage of neutrophils $> 70\%$ [OR=2.82, IC 95% (1.43-5.59)] a relationship neutrophils/lymphocytes > 4 [OR=2.77, IC 95% (1.40-5.40)], D-dimer levels $> 1500 \text{ ng/ml}$ FEU [OR=2.67 IC 95% (1.33-5.37)] and ferritin $> 1000 \text{ ng/ml}$ [OR=2.33, IC 95% (1.21-4.49)] at the time of hospital admission would be associated with greater chances of suffering a fatal outcome.

No significant differences were found in the genotypic distributions of the genetic variants studied between both groups.

Discussion: according to previous investigations, it was found that age, obesity and the levels of hematological/plasma markers measured at the time of hospital admission, would be predictors of poor prognosis in non-immunized patients. Despite the typical exacerbation of coagulation mechanisms in cases of severe COVID-19, the carriage of the prothrombotic genetic variants studied would not be associated with a worse prognosis.

Introducción

La pandemia por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) posiblemente haya resultado la crisis de salud mundial más importante de la historia reciente, con un impacto significativo en la morbimortalidad de los pacientes afectados. Hasta el momento se han registrado casi 7 millones de muertes en todo el mundo⁽¹⁾. A medida que se avanzó en el conocimiento de la enfermedad, se evidenció que muchos pacientes infectados por el SARS-CoV-2 presentaban una hiperactivación del sistema inmune con desarrollo de inmunotrombosis, un mecanismo en el que el sistema inmune y de coagulación cooperan para contrarrestar y limitar la infección viral⁽²⁾. Durante este proceso, los neutrófilos, monocitos y macrófagos promueven la activación de la coagulación inducida por la inflamación, lo que genera un estado de hipercoagulabilidad que, sumado al daño endotelial directo causado por el virus, conducen a la formación de coágulos intravasculares en pequeños y grandes vasos⁽³⁾. Esta condición se ha denominado coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC) y podría explicar por qué en estos pacientes hay un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo, a pesar del uso de tromboprofilaxis⁽⁴⁻⁶⁾. De hecho, una de las principales características clínicas observada en los pacientes hospitalizados con COVID-19, sin inmunidad o vacunación previa, fue la alta incidencia de eventos tromboembólicos, principalmente en territorio venoso y microvascular^(7,8). Estos hallazgos fueron confirmados por estudios histopatológicos *post-mortem* en los que se encontraron frecuentemente trombosis pulmonar arterial y venosa y también microtrombosis en pulmón, riñón y corazón⁽⁹⁻¹¹⁾. Se observó que estas complicaciones trombóticas estaban asociadas con enfermedad grave, la aparición de falla multiorgánica y un aumento en la tasa de mortalidad⁽¹²⁻¹⁴⁾. Por otro lado, está claramente establecido que el tromboembolismo es una patología multifactorial y que, entre otros factores de riesgo, se han identificado diversas variantes genéticas, como el factor V Leiden (FVL), la variante G20210A del gen del factor II (FII20210A) y las variantes alélicas 10034C/T del gen del fibrinógeno gamma (FGG10034C/T) y 7872C/T del gen del factor XI (FXI7872C/T) que están asociadas con un mayor riesgo de trombosis venosa en la población general⁽¹⁵⁾. La fuerza de asociación difiere según cada variante y sus efectos

se intensifican al combinarse con otros factores de riesgo protrombóticos, como pueden ser la edad avanzada, el reposo prolongado, los procesos infecciosos activos, la insuficiencia respiratoria y la obesidad, entre otros⁽¹⁶⁾. Por lo tanto, la portación de algunas de estas variantes podría contribuir al aumento del riesgo de trombosis y, en consecuencia, a un peor pronóstico y evolución de esos pacientes con COVID-19, como un factor adicional a la CAC. Sin embargo, aún no está establecido claramente si cumplirían un posible rol en estos procesos fisiopatológicos^(17,18).

El objetivo de este estudio fue analizar si distintos biomarcadores relacionados con inflamación y coagulación, así como ciertas variables clínicas, identificadas al momento de la admisión hospitalaria, podrían ser factores de riesgo asociados con una evolución clínica desfavorable. Asimismo, investigar la posible asociación entre la portación de variantes genéticas caracterizadas como de carácter procoagulante y el desenlace clínico de pacientes COVID-19.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal en un hospital monovalente de referencia en enfermedades infecciosas. El reclutamiento de pacientes se realizó entre los meses de marzo y agosto de 2020 en el transcurso de la primera ola de la pandemia por SARS-CoV-2. Se incorporaron en forma consecutiva pacientes hospitalizados, adultos mayores de 18 años, no vacunados ni inmunizados contra COVID-19. Se excluyeron aquellos pacientes menores de 18 años, mujeres embarazadas o aquéllos que no aceptaron firmar el consentimiento informado. El diagnóstico de COVID-19 fue confirmado mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (RT-PCR) a partir de muestras de hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo.

En todos los pacientes se calculó el índice de masa corporal (IMC: peso/altura²) y se registraron las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidades (asma, EPOC, diabetes, tabaquismo, consumo de alcohol, presencia de hipertensión arterial, hepatopatía crónica, cardiopatía isquémica e insuficiencia renal crónica).

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos, para ser comparados según su evolución clínica: sobrevivida y muerte.

Estudios de laboratorio

Los estudios de laboratorio fueron realizados al momento de la admisión hospitalaria. Para tal fin, a todos los pacientes se les extrajo una única muestra de sangre por punción venosa en tubos con citrato de sodio (relación 9:1) para la obtención de plasma con citrato, en tubos con activador de la coagulación para la obtención de suero y en tubos con EDTA para su utilización en los estudios hematológicos. Una porción de la sangre recogida en tubos con EDTA se almacenó a una temperatura de -80°C para la posterior extracción de ADN genómico.

Se registró el recuento total y diferencial de leucocitos, expresado como el porcentaje de neutrófilos y linfocitos, así como el recuento de plaquetas, con un contador hematológico Sysmex XN1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japón). Se determinaron los niveles de creatinina, lactato deshidrogenasa, creatinofosfoquinasa, ferritina, aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa mediante un autoanalizador COBAS c501 (Roche Diagnostics, Basel, Suiza), el tiempo de protrombina a través del Destiny Max (TCoag, Bray, Irlanda) y de dímero D mediante el analizador Vidas (Biomerieux, Marcy l'Etoile, Francia).

A nivel genético, se estudiaron las distribuciones genotípicas de las variantes FVL, FII20210A, FGG-10034C/T y FXI7872C/T mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con posterior análisis de los fragmentos generados mediante la digestión con enzimas de restricción (PCR-RFLP) utilizando cebadores y enzimas de restricción específicos para cada variante. La extracción de ADN genómico humano se realizó utilizando un método semi-automático (High Pure PCR Template Preparation, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Alemania).

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y de Docencia del Hospital de Infecciosas Dr. F. J. Muñiz con el código de registro 4549 y realizado de acuerdo a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975 y las normativas nacionales vigentes. Se obtuvo el consentimiento informado de cada participante antes de la inclusión en el estudio. En el caso de los pacientes graves con incapacidad para otorgar su consentimiento, el mismo fue firmado por sus familiares o responsable legal.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa SPSS versión 21.0 para Windows (IBM SPSS Statistics 21, USA). Las variables continuas fueron descritas como medias o medianas con sus respectivos desvíos estándar o rangos intercuartiles de acuerdo a sus distribuciones. Las distribuciones genotípicas se presentaron como porcentajes y fueron comparadas mediante las pruebas de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher, según correspondiese. Las diferencias entre las variables continuas se evaluaron mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, dependiendo de la naturaleza paramétrica o no paramétrica de la distribución de las variables. Para las variables continuas que mostraron una asociación estadísticamente significativa con un desenlace fatal se determinaron, mediante un análisis de curvas ROC, los valores de mayor sensibilidad y especificidad para predecir un desenlace fatal. Estos valores fueron establecidos como puntos de corte para calcular sus respectivos *Odds Ratio* (OR) de asociación, con sus intervalos de confianza del 95%, mediante un análisis de regresión logística multivariada. Se consideró significancia estadística cuando el valor de p fue inferior a 0.05.

Resultados

Fueron reclutados un total de 204 pacientes, de los cuales 71 (34.8%) fueron mujeres y 133 (65.2%) hombres. La mediana de edad de los pacientes fue de 53.5 años (40.0-64.0). Al analizar las comorbilidades se encontró que un 8.2% ($n=29$) de los pacientes tenían asma/EPOC, un 19.1% ($n=39$) diabetes, un 32.8% ($n=67$) eran obesos, un 4.9% ($n=10$) relataba abuso de alcohol, un 7.8% ($n=16$) eran tabaquistas, un 27.0% ($n=55$) padecían hipertensión arterial, un 2.5% ($n=5$) cardiopatía isquémica, un 2.9% ($n=6$) insuficiencia cardíaca, mientras que ninguno sufría insuficiencia renal o hepatopatía crónica.

De acuerdo al desenlace clínico, 141 pacientes (69.1%) sobrevivieron, mientras que 63 (30.9%) fallecieron. La mediana de edad de los pacientes fallecidos [62.0 años (53.0-72.0)] fue significativamente mayor que la de los sobrevivientes (48 años [36-60]). Ambos grupos resultaron comparables en sus distribuciones por sexo ($p=0.266$); entre los fallecidos el 29.0% fueron mujeres y el 71.0% hombres, mientras que de los sobrevivientes el 37.6% fueron mujeres y el 62.4% hombres.

Por otra parte, se observó que quienes fallecieron presentaban un índice de masa corporal significativamente más alto que los supervivientes (Tabla 1). Pese a no ser diferencias estadísticamente significativas, observamos una mayor tendencia a tener un desenlace fatal entre los pacientes que eran diabéticos ($p=0.056$) o hipertensos ($p=0.087$). Además, se observó que quienes tuvieron un desenlace fatal tenían un recuento de plaquetas y linfocitos más bajos, un recuento total de leucocitos más alto, con un porcentaje significativamente mayor de neutrófilos y una relación neutrófilos/linfocitos más alta ($p<0.05$). También se encontraron niveles más elevados de dímero D, ferritina y LDH en los pacientes fallecidos en comparación con los supervivientes ($p<0.05$). No se encontraron diferencias en las distribuciones de otras comorbilidades evaluadas, ni en los valores de las variables bioquímicas creatinina, creatinfosfokinasa, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa y tiempo de protrombina al comparar los pacientes que sobrevivieron con los que fallecieron. Al establecer puntos de corte para las variables continuas que habían mostrado una asociación significativa con un desenlace fatal, se encontró que un

recuento de plaquetas inferior a $200 \cdot 10^3/\text{ul}$, un recuento de leucocitos superior a $10 \cdot 10^3/\text{ul}$, un porcentaje de linfocitos inferior al 10%, un porcentaje de neutrófilos superior al 70%, una relación neutrófilos / linfocitos % superior a 4, niveles de dímero D superiores a 1500 ng/ml FEU y ferritina superior a 1000 ng/ml al momento de la admisión hospitalaria estarían asociados con mayores posibilidades de sufrir un desenlace fatal. En la Tabla 2 se detallan los correspondientes OR de asociación.

Al analizar las distribuciones genotípicas de las cuatro variantes genéticas estudiadas, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 3).

Discusión

Durante la primera ola de la infección por COVID-19, antes de la disponibilidad de las vacunas, las formas graves de la enfermedad se caracterizaron por una respuesta proinflamatoria y una actividad procoagulante exacerbada, resultado de la interacción entre el virus y los sistemas inmunológico y de coagulación del huésped, que desencadenaban complicaciones trombóticas mediadas por diversos

Tabla 1. Variables clínicas y marcadores biológicos de inflamación y coagulación al ingreso hospitalario en pacientes sobrevivientes o fallecidos por COVID-19.

Variables	Sobrevivida n=141	Muerte n=63	<i>p</i>
Índice de masa corporal (kg/m ²)	30.1 [28-32]	34.1 [33-36]	<0.01
Recuento de plaquetas (10 ³ /ul)	250 [200-321]	199 [142-277]	0.01
Recuento de leucocitos (10 ³ /ul)	7.4 [5.4-9.7]	8.5 [5.8-13.2]	0.03
Linfocitos (%)	18.2 [10.1-31.9]	8.8 [5.3-19.1]	<0.01
Neutrófilos (%)	72.8 [54.4-83.7]	83.0 [70.4-88.2]	<0.01
Relación neutrófilos / linfocitos (%)	4.0 [1.7-8.5]	9.9 [3.7-16.2]	<0.01
Dímero D (ng/ml FEU)	992 [526-2463]	1746 [901-4047]	0.03
Ferritina (ng/ml)	791 [417-1420]	1606 [597-1955]	0.03
Creatinina (mg/dl)	0.81 [0.5-0.96]	0.86 [0.64-1.10]	0.253
Aspartato aminotransferasa (UI/l)	38 [28-62]	47 [32-69]	0.072
Alanino aminotransferasa (UI/l)	40 [22-67]	39 [21-61]	0.770
Creatinfosfokinasa (UI/l)	90 [53-179]	150 [65-211]	0.052
LDH (UI/l)	643 [468-775]	736 [558-1024]	<0.01
Tiempo de protrombina (%)	86 [78-98]	84 [71-97]	0.287

Los datos se expresan como frecuencias o medianas con sus respectivos rangos intercuartiles, según corresponda.

mecanismos que conducían a un agravamiento en los cuadros clínicos de los pacientes infectados⁽¹⁹⁻²¹⁾. Por esto se hacía indispensable el hallazgo de marcadores tempranos que permitieran identificar qué pacientes tendrían mayores posibilidades de sufrir cuadros clínicos graves y, por lo tanto, mayor riesgo de mortalidad.

En este estudio, realizado en pacientes mayores de 18 años hospitalizados por infección por SARS-Cov2 no inmunizados contra COVID-19, se observó que los pacientes con peor evolución clínica presentaban al momento de la admisión valores alterados en algunos marcadores hematológicos y en otros vinculados a desregulación inmunológica, como la relación neutrófilos/linfocitos. Este índice, de fácil determinación en una guardia médica, ha sido descripto previamente como un marcador de inflamación sistémica y un factor pronóstico de

mortalidad en otras patologías^(22,23). En estudios previos, también se ha descripto que en los pacientes con COVID-19 existía una correlación directa entre los valores de este índice con cuadros clínicos graves por esta enfermedad y muerte⁽²⁴⁻²⁷⁾. De hecho, en nuestro estudio, se observó que los pacientes con un índice superior a 4 presentaban casi tres veces más probabilidades de fallecer. Asimismo, se observó que los pacientes cuyos niveles de dímero D al momento de la internación fueron superiores a 1500 ng/ml FEU también presentaron casi tres veces más probabilidades de evolucionar desfavorablemente hasta la muerte. Estos hallazgos concuerdan con lo observado en estudios realizados en otras poblaciones, en los que también se encontraron niveles más altos de dímero D en pacientes con cuadros clínicos graves y una asociación directa de dichos niveles con mortalidad^(28,29).

Tabla 2. Valores de corte para marcadores biológicos y sus OR de asociación con un desenlace fatal.

Puntos de corte	Punto de corte	OR - 95%-ICR
Recuento de plaquetas	Menor a 200.10 ³ /ul	2.81 (1.51-5.23)
Recuento de leucocitos	Mayor a 10.10 ³ /ul	2.54 (1.32-4.88)
Linfocitos	Menor a 10%	3.48 (1.85-6.54)
Neutrófilos	Mayor a 70%	2.82 (1.43-5.59)
Relación neutrófilos / linfocitos (%)	Mayor a 4	2.77 (1.40-5.40)
Dímero D	Mayor a 1500 ng/ml FEU	2.67 (1.33-5.37)
Ferritina	Mayor a 1000 ng/ml	2.33 (1.21-4.49)

Tabla 3. Distribución de frecuencias genotípicas de variantes genéticas en pacientes con COVID-19 de acuerdo a su evolución clínica: sobrevida / muerte.

Frecuencias genotípicas					
FVL % (n)		G/G	G/A	A/A	p
	Sobrevida	97.9 (138)	2.1 (3)	0 (0)	0.554
Muerte	100 (63)	0 (0)	0 (0)		
FII20210A % (n)		G/G	G/A	A/A	
	Sobrevida	98.6 (139)	1.4 (2)	0 (0)	1.000
Muerte	98.4 (62)	1.6 (1)	0 (0)		
FGG10034C/T % (n)		C/C	C/T	T/T	
	Sobrevida	66.0 (93)	31.9 (45)	2.1 (3)	0.335
Muerte	73.1 (46)	26.9 (17)	0 (0)		
FXI7872C/T % (n)		C/C	C/T	T/T	
	Sobrevida	24.8 (35)	57.4 (81)	17.8 (25)	0.313
Muerte	17.4 (11)	57.1 (36)	25.5 (16)		

Al igual que en otros estudios clínicos, observamos que la edad, probablemente debido a una mayor presencia de comorbilidades, y el mayor índice de masa corporal se asociaron con un peor pronóstico y una mayor mortalidad en estos pacientes⁽³⁰⁻³²⁾. La obesidad afectaría a los pacientes con COVID-19 a través de varios mecanismos distintos. Por un lado, a nivel mecánico, puede reducir el volumen de reserva espiratorio y la capacidad funcional pulmonar provocando complicaciones en la ventilación⁽³³⁾. Por otro lado, como ya ha sido descrito, además de provocar un debilitamiento importante del sistema inmune, de generar un estado inflamatorio crónico y una alteración en las funciones metabólicas, la obesidad está asociada a una gran cantidad de comorbilidades. Ritter y col. han propuesto que la disfunción mesenquimal característica de los pacientes obesos podría exacerbar la tormenta de citoquinas propia de la enfermedad por COVID-19 y promover procesos de fibrosis pulmonar que desencadenan las formas más graves de la enfermedad^(34,35).

Por otra parte, la susceptibilidad a desarrollar complicaciones graves en COVID-19 varía de individuo a individuo y probablemente dependa del resultado de una compleja interacción de diversos factores subyacentes como comorbilidades, disfunción endotelial, estrés oxidativo y factores de riesgo genéticos^(36,37). En este sentido, identificar si existe una predisposición individual que provoque un aumento en el riesgo trombótico, al estudiar variantes genéticas que puedan estar involucradas en los mecanismos fisiopatológicos de la trombosis, podría aportar información que permita establecer en forma temprana quiénes son aquellos pacientes con mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. Identificar a estos pacientes sería fundamental para realizar un seguimiento más cercano e implementar tempranamente un régimen antitrombótico/anticoagulante óptimo. Por este motivo, estudiamos la posible asociación de dos trombofilias hereditarias clásicas, como son FVL y FII20210A, y de otras dos variantes descritas en diferentes estudios como asociadas a un mayor riesgo trombótico, como FGG10034C/T y FXI 7872C/T⁽¹⁵⁾. El alelo FGG10034T reduce los niveles de expresión de la cadena γ' del fibrinógeno⁽³⁸⁾, reduciéndose así su actividad inhibitoria sobre la trombina, mientras que el alelo FXI 7872C aumentaría el riesgo trombótico al provocar un aumento en la expresión del FXI⁽³⁹⁾. En nuestro estudio no encontramos ninguna

asociación entre las variantes genéticas protrombóticas estudiadas y el agravamiento del cuadro clínico y muerte por COVID-19. Lamentablemente, una limitación de nuestra investigación es que no se pudo determinar la presencia de tromboembolismo y así evaluar específicamente si la portación de algunas de dichas variantes podría ser un factor de riesgo para tromboembolismo en COVID-19.

El posible impacto de los factores de riesgo protrombótico genéticos sobre el agravamiento de los cuadros clínicos de COVID-19 sólo ha sido investigado en un número limitado de estudios. En un estudio retrospectivo en población del Reino Unido, Stevens H y col. hallaron que las variantes genéticas FVL y FGG10034C/T estarían asociadas con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso en casos de COVID-19, pero no encontraron asociación entre la portación de ninguna de las variables estudiadas y un mayor riesgo de mortalidad⁽¹⁷⁾. En otro estudio, en el que se investigó la presencia y localización de tromboembolismo por autopsia post-mortem en 100 pacientes consecutivos fallecidos por COVID-19 tratando de establecer posibles factores de riesgo, no se encontró que la portación de las variantes FVL y FII20210A pudieran ser un factor determinante para el desarrollo de tromboembolismo en pacientes con COVID-19⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, dada la prevalencia de estas variantes en población general y el reducido tamaño muestral analizado el alcance de los resultados observados es limitado. Por otro lado, en un estudio donde se analizaron diversas variantes genéticas, previamente descritas como factores de riesgo protrombótico y/o cardiovascular, tampoco se encontró una posible asociación entre las variantes FVL y FII20210A y la gravedad del cuadro clínico por COVID-19⁽⁴¹⁾. De todas maneras, el poder estadístico de este estudio también fue muy limitado debido al pequeño tamaño muestral, por lo que sus resultados no son concluyentes.

En la actualidad, en la mayor parte del mundo, más del 70% de la población está inmunizada contra el SARS-CoV-2, por lo que debemos reconocer que esto representa una limitación en el alcance de nuestro estudio. Sin embargo, nuestros hallazgos podrían ser muy útiles ante la aparición de nuevas variantes del virus que tengan la capacidad de evadir la respuesta inmune generada por las vacunas disponibles o por infecciones con otras variantes el SARS-CoV-2.

En resumen, acorde a lo observado en estudios

previos, la edad avanzada, la obesidad y los niveles de distintos biomarcadores hematológicos y plasmáticos medidos al momento de la admisión hospitalaria podrían ser predictores útiles de un posible desenlace fatal en pacientes con COVID-19 sin inmunidad previa. Pese a la típica exacerbación de los mecanismos de coagulación en casos de COVID-19 severo, no encontramos ninguna asociación entre la portación de las variantes genéticas protrombóticas estudiadas y un mayor riesgo de muerte. Debido a que los estudios sobre las variantes genéticas y su relación con la evolución clínica de la enfermedad

aún son limitados y contradictorios y conociendo la complejidad de la fisiopatología del COVID-19, creemos que sería importante realizar estudios genómicos más profundos en búsqueda de otras variantes genéticas asociadas a los procesos de la respuesta inmune y de la hemostasia que puedan estar asociadas con la evolución de los cuadros clínicos.

Agradecimiento

Los autores quieren agradecer la invaluable colaboración de Analía Lucero en el desarrollo del presente trabajo.

Contribución de los autores: todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available online: <https://covid19.who.int/table>. 2020.
2. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:34-45;10.1038/nri3345
3. Bonaventura A, Vecchie A, Dagna L et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:319-29;10.1038/s41577-021-00536-9
4. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18:2103-9;10.1111/jth.14975
5. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Critical care medicine*. 2020;48:1358-64;10.1097/CCM.0000000000004458
6. Mizurini DM, Hottz ED, Bozza PT, Monteiro RQ. Fundamentals in Covid-19-Associated Thrombosis: Molecular and Cellular Aspects. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:785738;10.3389/fcvm.2021.785738
7. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *Jama*. 2020;324:799-801;10.1001/jama.2020.13372
8. Zuin M, Engelen MM, Barco S et al. Incidence of venous thromboembolic events in COVID-19 patients after hospital discharge: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2022;209:94-8;10.1016/j.thromres.2021.11.029
9. Lax SF, Skok K, Zechner P et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173:350-61;10.7326/M20-2566
10. Giannis D, Barish MA, Goldin M et al. Incidence of Venous Thromboembolism and Mortality in Patients with Initial Presentation of COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;51:897-901;10.1007/s11239-021-02413-7
11. Jonigk D, Werlein C, Acker T et al. Organ manifestations of COVID-19: what have we learned so far (not only) from autopsies? *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2022;10.1007/s00428-022-03319-2
12. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU

- patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7;10.1016/j.thromres.2020.04.013
13. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-50;10.1016/j.thromres.2020.04.041
 14. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res.* 2020;127:571-87;10.1161/CIRCRESAHA.120.317447
 15. de Haan HG, Bezemer ID, Doggen CJ et al. Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. *Blood.* 2012;120:656-63;10.1182/blood-2011-12-397752
 16. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *The New England Journal of Medicine.* 2001;344:1222-31;10.1056/NEJM200104193441607
 17. Stevens H, Canovas R, Tran H, Peter K, McFadyen JD. Inherited Thrombophilias Are Associated With a Higher Risk of COVID-19-Associated Venous Thromboembolism: A Prospective Population-Based Cohort Study. *Circulation.* 2022;145:940-2;10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057394
 18. de la Morena-Barrio ME, Bravo-Perez C, de la Morena-Barrio B et al. A pilot study on the impact of congenital thrombophilia in COVID-19. *European Journal of Clinical Investigation.* 2021;51:e13546;10.1111/eci.13546
 19. Higashikuni Y, Liu W, Obana T, Sata M. Pathogenic Basis of Thromboinflammation and Endothelial Injury in COVID-19: Current Findings and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22;10.3390/ijms222112081
 20. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18:1559-61;10.1111/jth.14849
 21. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology.* 2020;7:e438-e40;10.1016/S2352-3026(20)30145-9
 22. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23;10.3390/ijms23073636
 23. Larsen MKK, Skov V, Kjær L et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio As a Predictor of All-Cause Mortality in the General Population and Patients with Myeloproliferative Neoplasms. *Blood.* 2022;140:6842-3;10.1182/blood-2022-165252 %J Blood
 24. Qin C, Zhou L, Hu Z et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71:762-8;10.1093/cid/ciaa248
 25. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. *Shock.* 2020;54:652-8;10.1097/SHK.0000000000001585
 26. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-9;10.1001/jama.2020.1585
 27. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623;10.1016/j.tmaid.2020.101623
 28. Ragnoli B, Da Re B, Galantino A, Kette S, Salotti A, Malerba M. Interrelationship between COVID-19 and Coagulopathy: Pathophysiological and Clinical Evidence. *Int J Mol Sci.* 2023;24;10.3390/ijms24108945
 29. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2950-73;10.1016/j.jacc.2020.04.031
 30. Kartsonaki C, Baillie JK, Barrio NG et al. Characteristics and outcomes of an international cohort of 600 000 hospitalized patients with COVID-19. *Int J Epidemiol.* 2023;52:355-76;10.1093/ije/dyad012
 31. Yordanov Y, Dinh A, Bleibtreu A et al. Clinical characteristics and factors associated with hospital admission or death in 43 103 adult outpatients with coronavirus disease 2019 managed with the Covidom telesurveillance solution: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:1158-66;10.1016/j.cmi.2021.04.010
 32. Picchi G, Di Norcia M, Cofini V et al. Laboratory parameters related to severe disease and death in SARS-CoV-2 pneumonia: Retrospective analysis. *J Med Virol.* 2021;93:5886-95;10.1002/jmv.27141
 33. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28:1005;10.1002/oby.22818
 34. Sharifi Y, Payab M, Mohammadi-Vajari E et al.

- Association between cardiometabolic risk factors and COVID-19 susceptibility, severity and mortality: a review. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20:1743-65;10.1007/s40200-021-00822-2
35. Ritter A, Kreis NN, Louwen F, Yuan J. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. *Int J Mol Sci.* 2020;21;10.3390/ijms21165793
36. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022;375:1122-7;10.1126/science.abm8108
37. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21:855;10.1186/s12879-021-06536-3
38. Farrell DH. gamma' Fibrinogen as a novel marker of thrombotic disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2012;50:1903-9;10.1515/cclm-2012-0005
39. Li Y, Bezemer ID, Rowland CM et al. Genetic variants associated with deep vein thrombosis: the F11 locus. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009;7:1802-8;10.1111/j.1538-7836.2009.03544.x
40. Voigtlaender M, Edler C, Gerling M et al. Thromboembolic events in deceased patients with proven SARS-CoV-2 infection: Frequency, characteristics and risk factors. *Thromb Res.* 2022;218:171-6;10.1016/j.thromres.2022.08.021
41. Lopic I, Radic Antolic M, Horvat I et al. Association of polymorphisms in genes encoding prothrombotic and cardiovascular risk factors with disease severity in COVID-19 patients: A pilot study. *J Med Virol.* 2022;94:3669-75;10.1002/jmv.27774



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.