



224 - AUTOANTICUERPOS FRENTE A INTERFERÓN DE TIPO I COMO DETERMINANTES DE LA GRAVEDAD DE LA COVID-19 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

Kima López Aldabe^{1,3}, **Arnau Antolí Gil**^{1,2}, **Gemma Rocamora Blanch**^{1,2}, **Lara Hidalgo Peña**^{1,2}, **Carla Bermúdez Carre**⁴, **Raúl Rigo Bonnín**^{2,5}, **Mario Framil Seoane**^{2,6} y **Xavier Solanich Moreno**^{1,2}

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ²IDIBELL, Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ³Hôpital Edouard Herriot, Lyon, Francia. ⁴IDIBELL, Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ⁵Laboratorio clínico, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

⁶Servicio de Inmunología, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Resumen

Objetivos: Las comorbilidades, la edad avanzada o el sexo masculino son altamente prevalentes en los pacientes hospitalizados por COVID-19 y se asocian a peores resultados. Sin embargo, estos factores no permiten predecir con exactitud qué pacientes desarrollarán COVID-19 grave. En este contexto, nuestro estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia de autoanticuerpos (Auto-Ac) frente interferón (IFN) de tipo I y ver su utilidad como predictores de severidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo unicéntrico de pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 entre abril y septiembre de 2021 en un hospital universitario de tercer nivel. La detección de autoanticuerpos contra IFN alfa2 y/o omega se realizó mediante ELISA. Las variables clínicas, demográficas y el estatus vacunal se recogieron a través de la revisión de historias clínicas. El estudio fue aprobado por el comité de ética del centro.

Resultados: Un total de 964 pacientes ingresaron por COVID-19 en nuestro centro durante el período de estudio. En 737 (76,4%) pacientes se disponía de muestra biológica, detectándose auto-Ac frente IFN de tipo I en 39 (5,29%) pacientes. Los pacientes con auto-Ac frente a IFN de tipo I eran significativamente mayores (mediana de edad de 69 años [IQR 51-81] vs. 57 [IQR 41-71]; $p = 0,001$) y tenían más comorbilidades (cáncer [21,6 vs. 6,5%; $p = 0,003$], cardiopatía [32,4 vs. 14,5%; $p = 0,003$] e insuficiencia renal crónica [24,3 vs. 8,6%; $p = 0,005$]) que los pacientes sin estos auto-Ac. El sexo masculino fue predominante en la cohorte, pero no se encontraron diferencias entre ambos grupos según auto-Ac. La linfopenia fue mayor en los pacientes con auto-Ac (15,3% [IQR 9,2-22,3] vs. 12,3% [IQR 7,15-18,9]; $p = 0,025$), mientras que la elevación de ferritina (465 [IQR 197-829] vs. 774 [IQR 398-1386]; $p = 0,031$), dímero D (250 [IQR 250-336] vs. 257 [IQR 250-424]; $p = 0,026$) y LDH (286 [IQR 235-339] vs. 330 [IQR 262-429]; $p = 0,005$) fueron mayores en el grupo sin auto-Ac (tabla 1). Se observó una tendencia a una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con auto-Ac positivos, aunque sin alcanzar la significación estadística (5 [12,8%] frente a 63 [9%]; $p = 0,394$) (tabla 2). 289 (39,9%) pacientes de estaban vacunados, de los cuales 24 (8,3%) tenían auto-Ac contra el IFN de tipo I. En el subgrupo de pacientes vacunados, no se observaron diferencias

estadísticamente significativas en términos de mortalidad (3 [12,5%] frente a 28 [10%]; $p = 1$) o ingreso en UCI (1 [4,2%] vs. 27 [10,2%]; $p = 0,488$) entre los pacientes con o sin Auto-Ac (tabla 3).

Variable	Todos (n = 737)	Resultado positivo de uno o varios Auto-Ac frente IFN tipo I (n = 39)	Resultado negativo de uno o varios Auto-Ac frente IFN tipo I (n = 698)	Análisis univariante	
				OR (IC95%)	p
Datos demográficos					
Edad; mediana (RIC)	58 (41-72)	69 (51-81)	57 (41-71)	n.a.	0,001
Edad (³ 50 años); n (%)	460 (62,4)	31 (79,5)	429 (61,5)	2,430 (1,100-5,365)	0,024
Edad (³ 65 años); n (%)	287 (38,9)	25 (64,1)	262 (37,5)	2,972 (1,518-5,819)	< 0,001
Género masculino; n (%)	476 (64,6)	25 (64,1)	451 (64,6)	0,978 (0,499-1,916)	0,948
Comorbilidades					
Cáncer; n (%)	53 (7,3)	8 (21,6)	45 (6,5)	3,948 (1,706-9,136)	0,003
Enfermedad cerebrovascular; n (%)	22 (3,0)	1 (2,7)	21 (3,1)	0,882 (0,115-6,744)	1,000
Cardiopatía; n (%)	112 (15,4)	12 (32,4)	100 (14,5)	2,827 (1,376-5,810)	0,003
Insuficiencia renal crónica; n (%)	68 (9,4)	9 (24,3)	59 (8,6)	3,427 (1,544-7,604)	0,005
Hepatopatía; n (%)	28 (3,9)	1 (2,7)	27 (3,9)	0,681 (0,090-5,154)	1,000
EPOC; n (%)	139 (19,1)	10 (27,0)	129 (18,7)	1,608 (0,759-3,405)	0,211
Diabetes; n (%)	148 (20,4)	8 (21,6)	140 (20,3)	1,082 (0,484-2,418)	0,848
Dislipemia; n (%)	239 (32,9)	14 (37,8)	225 (32,7)	1,255 (0,634-2,486)	0,513
Hipertensión; n (%)	275 (37,9)	18 (48,6)	257 (37,3)	1,592 (0,821-3,090)	0,166
Obesidad; n (%)	228 (31,2)	8 (21,1)	220 (31,7)	0,573 (0,259-1,271)	0,166
Tabaquismo; n (%)	54 (7,4)	6 (16,2)	48 (7,0)	2,581 (1,026-6,489)	0,049

Inmunodeficiencia; n (%)	17 (2,3)	0 (0,0)	17 (2,5)	n.a.	1,000
Estatus vacunal previo ingreso hospitalario					
Vacunación COVID-19; n (%)	289 (39,9)	24 (64,9)	265 (38,5)	2,947 (1,475-5,888)	0,001
Valores analíticos al ingreso hospitalario					
ALT, U/L; mediana (RIC)	30 (19-54)	18 (13-33)	31 (20-55)	n.a.	< 0,001
ALB, g/L; mediana (RIC)	38,7 (35,8-40,8)	39,9 (35,3-42,3)	38,7 (35,8-40,8)	n.a.	0,266
AST, U/L; mediana (RIC)	40 (27-59)	26 (20-40)	40 (28-60)	n.a.	< 0,001
BIL, mmol/L; mediana (RIC)	7,0 (5,2-10,0)	9,7 (6,0-12,6)	7,0 (5,1-9,9)	n.a.	0,005
GGT, U/L; mediana (RIC)	45 (22-92)	22 (21-25)	50 (24-103)	n.a.	0,133
CREA, mmol/L; mediana (RIC)	77 (62-95)	81 (70-95)	76 (62-95)	n.a.	0,171
CRP, mg/L; mediana (RIC)	78,3 (36,2-143,2)	87,6 (36,2-149,3)	77,2 (36,0-142,7)	n.a.	0,553
DD, mg/L; mediana (RIC)	253 (250-420)	250 (250-336)	257 (250-424)	n.a.	0,026
FERRI, mg/L; mediana (RIC)	756 (388-1364)	465 (197-829)	774 (398-1386)	n.a.	0,031
LDH, U/L; mediana (RIC)	327 (260-425)	286 (235-339)	330 (262-429)	n.a.	0,005
Urea, mmo/L; mediana (RIC)	5,45 (4,00-7,60)	6,50 (5,68-10,2)	5,30 (4,00-7,40)	n.a.	0,001
Leu, ·10 ⁹ ent./L; mediana (RIC)	6,71 (5,11-9,27)	8,57 (4,76-11,1)	6,69 (5,12-9,03)	n.a.	0,131
Nº Lin, ·10 ⁹ ent./L; mediana (RIC)	0,98 (0,67-1,35)	0,80 (0,68-1,18)	0,99 (0,67-1,37)	n.a.	0,164
% Lin, %; mediana (RIC)	15,0 (9,10-21,9)	12,3 (7,15-18,9)	15,3 (9,20-22,3)	n.a.	0,025
PLT, ·10 ⁹ ent./L; mediana (RIC)	204 (160-262)	191 (166-256)	204 (160-264)	n.a.	0,805
HGB, g/L; mediana (RIC)	139 (126-150)	130 (118-140)	139 (128-150)	n.a.	0,001

Variable	Todos (n = 737)	Resultado positivo de uno o varios Auto-Ac frente IFN tipo I (n = 39)	Resultado negativo de uno o varios Auto-Ac frente IFN tipo I (n = 698)	Análisis univariante	
				OR (IC95%)	p
Evolución del paciente					
UCI; n (%)	120 (16,3)	5 (12,8)	115 (16,5)	0,742 (0,284-1,937)	0,540
<i>Exitus</i> ; n (%)	68 (9,2)	5 (12,8)	63 (9,0)	1,482 (0,560-3,925)	0,394
Inicio de síntomas y duración hospitalización					
Número de días desde el inicio de síntomas hasta la hospitalización; mediana (RIC)	7 (4-10)	5 (2-9)	7 (5-10)	n.a.	0,007
Número de días de hospitalización; mediana (RIC)	9 (6-14)	11 (7-17)	9 (6-14)	n.a.	0,064
Complicaciones trombóticas durante hospitalización					
Alguna; n (%)	22 (3,2)	0 (0,0)	22 (3,4)	n.a.	0,623
Tromboembolismo pulmonar exclusivo; n (%)	10 (1,6)	0 (0,0)	10 (1,5)	n.a.	1,000
Trombosis venosa profunda exclusiva; n (%)	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	n.a.	1,000
Otros; n (%)	11 (1,5)	0 (0,0)	11 (1,6)	n.a.	1,000

Pacientes vacunados	Todos (n = 289)	Resultado positivo de uno o varios Auto-Ac frente IFN tipo I (n = 24)	Resultado negativo de uno o varios Auto-Ac frente IFN tipo I (n = 265)	OR (IC95%)	p
UCI; n (%)	28 (9,7)	1 (4,2)	27 (10,2)	0,382 (0,050-2,939)	0,488
<i>Exitus</i> ; n (%)	31 (10,7)	3 (12,5)	28 (10,0)	1,209 (0,339-4,312)	1,000

Discusión: La prevalencia de auto-Ac neutralizantes frente IFN de tipo I depende de la población estudiada, siendo muy baja en individuos que han sufrido COVID-19 leve (ambulatorios) llegando hasta el 10-15% en los pacientes con COVID-19 crítico. Nuestra cohorte está formada por pacientes hospitalizados por COVID-19 (hospitalización convencional y unidades de críticos) y, por lo tanto, el

porcentaje es algo menor al de las cohortes de pacientes críticos. En población general estos auto-Ac se asocian a formas graves de COVID-19, aunque en nuestra cohorte formada solo por pacientes hospitalizados por COVID-19 dichos auto-Ac no permitieron predecir mayor gravedad ni mortalidad. Por lo tanto, estos auto-Ac deberían determinarse en fases iniciales de la enfermedad previa a la hospitalización. La prevalencia observada de auto-Ac en nuestra serie de pacientes vacunados fue significativamente inferior a la única serie publicada (8,2 vs. 24%), siendo probablemente más cercanos nuestros resultados a la realidad al haber estudiado cinco veces más pacientes y al tratarse de pacientes consecutivos. La principal limitación de este estudio es no disponer aún de la capacidad neutralizante de dichos auto-Ac por lo que los resultados podrían modificarse.

Conclusiones: La detección de auto-Ac frente IFN de tipo I en pacientes hospitalizados por COVID-19 no se asocia a mayor gravedad o mortalidad en nuestra cohorte. Los auto-Ac frente IFN de tipo I se detectan en casi el 10% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 vacunados, sin que ello determine tampoco una peor evolución.

Bibliografía

1. Zhang Q, Bastard P, Bolze A, *et al.* Life-Threatening COVID-19: Defective Interferons Unleash Excessive Inflammation. *Med (N Y)*. 2020;1(1):14-20.
2. Bastard P, Gervais A, Voyer T Le, Rosain J, Philippot Q, Manry J, *et al.* Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*. 2021;6(62).
3. Bastard P, *et al.*, *Sci. Immunol*. 2022. doi.10.1126/sciimmunol.abp8966.