



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



EDITORIAL

Riesgo trombótico asociado a COVID-19 y diabetes: ¿es PAI-1 el nexo?

Thrombotic risk associated with COVID-19 and diabetes; Is PAI-1 the link?

José A. Páramo*

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Clínica Universidad de Navarra, Instituto de investigaciones Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España

En los periodos iniciales de la pandemia por infección SARS-CoV-2 (COVID-19) se hizo patente que la enfermedad se asociaba con una grave coagulopatía, que favorecía la aparición de complicaciones trombóticas, las cuales condicionaban elevada morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados^{1,2}. Entre ellas se incluía el tromboembolismo venoso, el infarto de miocardio, el ictus y otras complicaciones microvasculares, fundamentalmente a nivel de la microcirculación pulmonar, que favorecían el desarrollo de un síndrome de distrés respiratorio y otras manifestaciones sistémicas, y que podían desencadenar un fallo multiorgánico. Dichas complicaciones eran el resultado de un estado de hipercoagulabilidad con generación intravascular de fibrina, estaban presentes en hasta el 30-80% de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos y se asociaban con altas tasas de mortalidad^{2,3}. El estado hipercoagulable se veía exacerbado por una alteración del sistema fibrinolítico, sistema de defensa del organismo encargado de la degradación de la fibrina.

La fibrinólisis se inicia por la conversión del proenzima plasminógeno en la enzima activa plasmina por acción de los activadores del plasminógeno (t-PA y u-PA). La plasmina es responsable de la degradación proteolítica de la fibrina,

resultando en la generación de productos de degradación, siendo el Dímero-D el de mayor relevancia en pacientes con COVID-19, al observarse niveles extraordinariamente elevados tras la infección⁴. Este sistema se encuentra exquisitamente regulado por la acción de inhibidores de los activadores del plasminógeno, como el PAI-1, y de la plasmina, para evitar una fibrinólisis excesiva que favorecería la aparición de hemorragias, mientras que un exceso de PAI-1 contribuiría a un estado hipofibrinolítico que favorece la trombosis.

Se ha descrito que el SARS-CoV-2 induce la expresión de PAI-1 por células endoteliales y que podría representar el nexo entre factores de riesgo cardiovascular (tabaco, diabetes, etc.) y las manifestaciones clínicas de la infección por COVID-19⁵. Estudios previos demuestran una resistencia fibrinolítica, mediada por PAI-1, así como un incremento significativo de este inhibidor en pacientes con COVID-19, hasta 4 veces superior al observado en controles, lo que condicionaría una disminución de la fibrinólisis⁵⁻⁷. Dicho estado hipofibrinolítico (descrito por algunos autores como *fibrinolytic shutdown*), está mediado fundamentalmente por la sobreexpresión de PAI-1 originado a partir del endotelio y de las plaquetas activadas. Algunos estudios han demostrado que hasta el 80% de los pacientes con COVID-19 y trombosis cumplen los criterios que identifican el *fibrinolytic shutdown*, así como su asociación con la presencia de trombosis en la microcirculación a nivel pulmonar y de otros órganos (riñón,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: japaramo@unav.es

cerebro, etc.)⁸⁻¹⁰. Finalmente, la persistencia de un estado hipofibrinolítico condicionaría un pronóstico desfavorable, ya que se asocia con la gravedad de la infección^{11,12}. Por consiguiente, el balance hemostático coagulación/fibrinólisis se ve alterado en estos pacientes, con activación de la coagulación y disminución de la fibrinólisis, lo que conlleva un estado hipercoagulable que favorece la trombosis.

Es conocido que la diabetes mellitus (DM) tipo 2, e hiperglucemia asociada, conlleva un riesgo elevado de complicaciones tromboembólicas¹³. También se sabe que los pacientes con DM presentan hiperactividad plaquetar y alteraciones hemostáticas, así como otras comorbilidades (obesidad, dislipemia, hígado graso, etc.), que contribuyen a un estado de hipercoagulabilidad. Sin embargo, no se conoce si la presencia de hiperglucemia y/o DM tipo 2 agravaría dicho estado, en el caso de que estos pacientes sufran infección por COVID-19. Estudios previos han descrito una relación estrecha entre el PAI-1 y la diabetes, que podría favorecer el desarrollo de complicaciones tromboembólicas y representar un nexo de unión en pacientes con COVID-19¹⁴.

En este número de *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, Basurto et al. analizan la asociación entre PAI-1 y DM/hiperglucemia en una amplia población de 181 pacientes hospitalizados por COVID-19, de los que al ingreso el 38% tenían historia previa de DM y el 51% hiperglucemia y/o DM preexistente¹⁵. Observaron un aumento significativo de PAI-1 en este grupo de pacientes en relación a los hospitalizados no hiperglucémicos. Además, demostraron una correlación entre el inhibidor y los niveles de glucosa y una asociación de PAI-1, hiperglucemia y/o DM con la gravedad de COVID-19. Ello sugiere que la hiperglucemia contribuiría a incrementar el estado de hipercoagulabilidad. Se trata de la serie más amplia que analiza esta asociación, ya que un estudio previo que incluyó 30 pacientes con COVID-19 y DM también habían observado un incremento significativo de PAI-1¹⁶. El dato más relevante del estudio de Basurto et al., deriva no solo de la asociación de los niveles de glucosa y PAI-1, sino del posible significado pronóstico de este biomarcador fibrinolítico en los pacientes con DM, por su relación con la gravedad de la infección por COVID-19. Los autores reconocen algunas limitaciones inherentes al estudio, ya que la determinación de uno solo de los componentes fibrinolíticos, PAI-1, no informa sobre la actividad fibrinolítica global.

En resumen, cuando pacientes con hiperglucemia y/o DM son infectados por COVID-19, su riesgo trombótico está significativamente aumentado, jugando el PAI-1 un papel clave en el estado de hipercoagulabilidad asociado a la coagulopatía. Ello es de interés por la posibilidad de inhibir el PAI-1 como nueva estrategia antitrombótica en estos pacientes¹⁷.

Financiación

El autor declara no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Páramo JA. Inflammatory response in relation to COVID-19 and other prothrombotic phenotypes. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022;18:1-4.
2. Nougier C, Benoit R, Simon M, Desmurs-Clavel H, Marcotte G, Argaud L, et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-CoV2 associated thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2215-9.
3. Kruse JM, Magomedov A, Kurreck A, Münch FH, Koerner R, Kamhieh-Milz J, et al. Thromboembolic complications in critically ill COVID-19 patients are associated with impaired fibrinolysis. *Crit Care*. 2020;24:676, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03401-8>.
4. Görlinger K, Levy JH. COVID-19-associated coagulopathy: less fibrinolysis may be more harmful. *Anesthesiology*. 2021;134:366-9.
5. Khan SS. The Central Role of PAI-1 in COVID-19: Thrombosis and beyond. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;65:238-40.
6. Corey KM, Olson LB, Naqvi IA, Morrison SA, Davis C, Nimjee SM, et al. Suppression of Fibrinolysis and Hypercoagulability, Severity of Hypoxemia, and Mortality in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology*. 2022;137:67-78.
7. Toomer KH, Gerber GF, Zhang Y, Daou L, Tushek M, Hooper JE, et al. SARS-CoV-2 infection results in upregulation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Neuroserpin in the lungs, and an increase in fibrinolysis inhibitors associated with disease severity. *EJHaem*. 2023;4:324-38.
8. Wright, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlaue MV, Urban S, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg*. 2020;231:193-203.
9. Meizoso JP, Moore HB, Moore EE. Fibrinolysis Shutdown in COVID-19: Clinical Manifestations, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Implications. *J Am Coll Surg*. 2021;232:995-1003.
10. Creel-Bulos C, Auld SC, Caridi-Scheible M, Barker NA, Friend S, Gaddh M, et al. Fibrinolysis Shutdown and Thrombosis in a COVID-19 ICU. *Shock*. 2021;55:316-20.
11. Henry BM, Cheruiyot I, Benoit JL, Lippi G, Prohászka Z, Favalloro EJ, et al. Circulating Levels of Tissue Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Are Independent Predictors of Coronavirus Disease 2019 Severity: A Prospective, Observational Study. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47:451-5.
12. Okazaki E, Barion BG, da Rocha TRF, Di Giacomo G, Ho YL, Rothschild C, et al. Persistent hypofibrinolysis in severe COVID-19 associated with elevated fibrinolysis inhibitors activity. *J Thromb Thrombolysis*. 2024;57:721-9.
13. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2024 Standards for Global Control of Vascular Risk. *Clin Invest Arterioscler*. 2024;36:133-94.
14. Altalhi R, Pechlivani N, Ajjan RA. PAI-1 in Diabetes: Pathophysiology and Role as a Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2021;22:3170, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22063170>.
15. Basurto L, Manuel-Apolinar L, Robledo A, O'Leary S, Martinez-Murillo C, Medina-Ortiz LI, et al. Thrombotic risk assessed by PAI-1 in patients with COVID-19: The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus. *Clin Invest Arterioscler*. 2024. Available online 11 January 2024. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2023.12.004>.
16. Moin ASM, Al-Qaissi A, Sathyaapal T, Atkin SL, Butler AI. Platelet protein-related abnormalities in response to acute hyperglycemia in type2 diabetes. *Front Endocrinol*. 2021;12:651009, 10.3389/fendo.2021.651009.
17. Kellici TF, Pilka ES, Bodkin MJ. Therapeutic potential of targeting plasminogen activator inhibitor-1 in COVID-19. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42:431-3.