

Artículo original

Relación del polimorfismo - 308A>G del gen TNF α con la evolución clínica de pacientes con COVID-19

Relationship of the polymorphism -308A>G of the TNF α gene with the clinical evolution of patients with COVID-19

Claudia Alemañy Díaz-Perera^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-3438-9195>

Francisco Sotomayor Lugo¹ <https://orcid.org/0000-0001-9854-8688>

Beatriz Marcheco Teruel¹ <https://orcid.org/0000-0001-6009-0405>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: klaudia20792@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Desde el comienzo de la enfermedad del coronavirus 2019 en Cuba se observan diferencias de la enfermedad en distintas regiones del país que pudieran explicarse parcialmente a través del polimorfismo TNF α -308A>G.

Objetivos: Determinar el grado en que la presencia del polimorfismo -308A>G del gen TNF α influye en la evolución clínica de individuos infectados por el SARS-CoV-2.

Método: Se realizó un estudio analítico transversal en el Centro Nacional de Genética Médica, desde junio 2020 hasta junio 2021.

Resultados: Los pacientes con presencia del polimorfismo TNF α -308A>G tienen casi dos veces más riesgo de presentar dolor a la respiración, 1.6 veces más riesgo de presentar dolor de garganta.

Conclusiones: La presencia del alelo -308.A del gen TNF α aumenta el riesgo de presentar síntomas de COVID-19 en pacientes cubanos infectados con el virus SARS-CoV-2, aunque no hay evidencia de un mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad en individuos portadores del alelo -308.A en comparación con sujetos que no lo portan. El alelo TNF α -308A aumenta el riesgo de desarrollar síntomas y presentar formas severas de COVID-19 en la región oriental del país.

Palabras Claves: SARS-CoV-2; COVID-19; polimorfismo TNF α -308A>G.

ABSTRACT

Introduction: Since the beginning of coronavirus disease 2019 in Cuba, differences have been observed in the disease that could be partially explained by the TNF α -308A>G polymorphism.

Objective: To determine the degree to which the presence of the -308A>G polymorphism of the TNF α gene influences the clinical evolution of individuals infected with SARS-CoV-2.

Method: A cross-sectional analytical study was carried out at the National Center for Medical Genetics, from June 2020 to June 2021.

Results: Patients with the presence of the TNF α -308A>G polymorphism have almost two times more risk of presenting pain when breathing, 1.6 times more risk of presenting sore throat.

Conclusions: The presence of the -308.A allele of the TNF α gene increases the risk of presenting symptoms of COVID-19 in Cuban patients infected with the SARS-CoV-2 virus, although there is no evidence of an increased risk of developing severe forms of the disease. disease in individuals carrying the -308.A allele compared to subjects who do not carry it. The TNF α -308A allele increases the risk of developing symptoms and presenting severe forms of COVID-19 in the eastern region of the country.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; TNF α -308A>G polymorphism.

Recibido: 13/11/2023

Aceptado: 14/05/2024

Introducción

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2) es un betacoronavirus, que emergió en diciembre de 2019 en China, causa de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). La Organización Mundial de la Salud determinó que la propagación de esta enfermedad constituye una emergencia de Salud Pública de interés internacional, fue declarada pandemia el 11 de marzo de 2020.⁽¹⁻⁵⁾

La alta mortalidad asociada a la COVID-19, así como la variedad clínica que dificultan su diagnóstico y manejo, han demandado que se aceleren las investigaciones para encontrar posibles opciones de tratamientos seguros y efectivos.⁽⁶⁾ El riesgo de padecer cuadros clínicos más severos parece estar relacionado con edad del paciente, enfermedades asociadas y factores de riesgo genéticos, entre otros.

Los fallos en la regulación de la respuesta inmunitaria, durante las infecciones virales, pueden conducir a la secreción descontrolada de diferentes citoquinas incluyendo entre otras al Factor de Necrosis Tumoral (TNF). La “tormenta de citoquinas” puede provocar una respuesta inflamatoria severa y perjudicial en la COVID-19.⁽⁶⁾

Teniendo en cuenta que la constitución genética individual es uno de los componentes de la interacción entre factores ambientales y genes reguladores de

la resistencia o susceptibilidad a las infecciones, es posible que la variabilidad en la severidad clínica entre pacientes con COVID-19 y el desarrollo de síntomas graves, incluso en casos sin enfermedades subyacentes, pueda deberse, en alguna medida, a posibles modelos que combinen factores de riesgo genéticos y no genéticos.

Uno de los genes que pudiera estar involucrado en la respuesta del organismo a la infección por SARS-CoV-2 es el gen TNF α . Se han descrito seis polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en la región 5' del gen, entre los que se menciona el TNF α -308A>G (rs1800629), siendo los individuos que portan el alelo A los que presentan una mayor actividad transcripcional en comparación con aquellos que “cargan” el alelo común G.^(7,8) La respuesta del TNF α a la infección está regulada en parte a nivel transcripcional, por lo que el polimorfismo TNF α -308A>G pudiera influir en la evolución clínica de la COVID-19.

En el mundo y Cuba la infección por el SARS-CoV-2 varía entre los individuos, quienes pueden presentar desde ausencia de infección a pesar de tener alto riesgo, ser portadores asintomáticos o cursar con síntomas leves, hasta padecer formas letales que evolucionan rápidamente. Desde el comienzo en Cuba se observan diferencias en las tasas de incidencia y evolución clínica de la enfermedad en distintas regiones del país que, aunque podrían asociarse a otros factores, tal vez puedan explicarse parcialmente a través de factores como el polimorfismo TNF α -308A>G. Es por esto que el propósito de esta investigación es determinar el grado en que la presencia del polimorfismo -308A>G del gen TNF α influye en la evolución clínica de individuos infectados por el SARS-CoV-2.

Métodos

Se realizó un estudio analítico transversal en el Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), durante junio 2020 a junio 2021. La población de estudio

comprendió 1028 pacientes cubanos residentes en Cuba confirmados con el diagnóstico de COVID-19 entre el 11 de marzo y 11 de junio 2020 que recibieron el alta epidemiológica, divididos en tres grupos: **Grupo 1 (G1)**: casos confirmados en los que la infección por SARS-CoV-2 cursó de modo asintomático. **Grupo 2 (G2)**: casos confirmados como enfermos pero que no presentaron complicaciones clínicas. **Grupo 3 (G3)**: casos confirmados para quienes la enfermedad cursó con complicaciones clínicas severas que requirieron de cuidados intensivos.

Criterios de inclusión: individuos en los que se confirmó el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 mediante estudios de reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción (RT-PCR, del inglés *reverse transcription - polymerase chain reaction*), en tiempo real.

Criterios de exclusión: fallecidos, menores de un año, individuos emparentados o con lazos de consanguinidad.

Procedimientos y técnicas para la recolección de información

Para la recolección de información se aplicó un cuestionario donde se recogieron las siguientes variables:

- Sociodemográficas: edad, sexo (masculino femenino), color de la piel (blanca, mestiza, negra), grado de escolaridad (no escolarizado, primaria, secundaria, técnico medio, preuniversitario, universidad).
- Mediciones individuales resultantes del examen físico y antropométrico: talla (estatura en metros(m) emitida por el individuo entrevistado o sus tutores legales), peso (peso en kilogramos (kg) emitido por el individuo entrevistado o sus tutores legales), índice de masa corporal (Indicador calculado al dividir el peso en kilogramos por el cuadrado de la talla en metros (kg/m²). Medido como: bajo peso: <18,5, peso normal: 18,5 – 24,9, sobrepeso: 25,0 – 29,9, obesidad clase I: 30,0 – 34,9, obesidad clase II: 35,0 – 39,9, obesidad clase III: ≥40,0.).

- Antecedentes patológicos personales: enfermedades referidas por el individuo entrevistado o sus tutores.
- Evolución y manejo clínico: forma de presentación de la COVID-19 (sin síntomas, con síntomas), manifestaciones clínicas (según manifestaciones referidas), severidad clínica (no complicado, grave, crítico), complicaciones clínicas (complicaciones referidas).
- Resultados obtenidos a partir de exámenes de laboratorio: TNF α -308A>G (AA, AG, GG).

Estudio clínico-epidemiológico

Aseguramientos de laboratorio clínico

Se recogieron 7mL de sangre venosa periférica, por punción de venas superficiales de la región anterior del antebrazo, previa limpieza de la región y tomando todas las medidas de asepsia y antisepsia necesarias. La extracción fue realizada por personal de laboratorio clínico de los Centros Provinciales y Municipales de Genética Clínica de cada territorio. El material biológico obtenido fue depositado en un Vacutainer con K2-EDTA para extracción de ADN y trasladado en termo refrigerado al CNGM.

Estudio genético molecular

Extracción de ADN realizada mediante extractor automático QIA Symphony SP, fue utilizado el estuche de reactivos QIA Symphony DNA Mini (Qiagen) y el protocolo de extracción DNA Blood 200. La cantidad y calidad del ADN extraído fueron medidos mediante el espectrofotómetro BioSpec-mini (Shimadzu Biotech) y posteriormente refrigerado a -20°C para su conservación.

Los primers fueron diseñados de acuerdo a Sotomayor *et. al.*⁽⁹⁾ Fragmentos de 184 pares de bases fueron amplificados con los siguientes primers: F1: 5'-ATAGGTTTTGAGGGGCATGA-3', F2: 5'-ATAGGTTTTGAGGGGCATGG-3', y primer reverso R: 5'-TCTCGGTTTCTTCTCCATCG-3'. Como control interno de amplificación

se utilizó una región del gen FGFR3. Las secuencias del juego de cebadores fueron: 5'-AGGAGCTGGTGGAGGCTGA-3' y 5'-GGAGATCTTGTGCACGGTGG-3', con un producto de 164 pares de bases. Se prepararon 25 µl de la mezcla de reacción del PCR con un contenido de: Buffer 10x (1x), dNTP (0,15 mM), Cebador TNF (D&R)(0,53 µM), Cebador Control Interno (0,16 µM), Enzima Hot Start Polimerasa (MgCl₂)(1,5 U). Los microtubos fueron colocados en un Controlador Térmico Programable modelo PTC-100 (MJ Research Inc., MA) para llevar a cabo la amplificación del ADN. El programa que se utilizó fue: Desnaturalización (15 minutos a 95 °C), Desnaturalización (45 segundos a 94 °C), Hibridación (45 segundos a 65 °C), Elongación (45 segundos a 72 °C), Extensión final (5 minutos a 72 °C). Los productos de la reacción fueron identificados en una electroforesis en geles de agarosa al 2 %.

Métodos de procesamiento y análisis de la información

Análisis univariante

Se empleó el paquete estadístico *IBM SPSS Statistics Base 22.0*. Para investigar la relación entre el alelo TNFα-308.A y el riesgo de desarrollar síntomas de COVID-19, se utilizaron análisis univariados y regresiones logísticas multivariadas para calcular las razones de probabilidad (OR) y los IC del 95 % de los genotipos del polimorfismo TNFα-308A> G y gravedad de la infección por SARS CoV-2.

Análisis de datos genéticos

Se utilizó el *software* GENEPOP 4.4 *for Windows / Linux / Mac OsX* (2015) que implementa diferentes métodos tradicionales de análisis de genética poblacional. Los datos se probaron para determinar su ajuste al equilibrio de Hardy-Weinberg calculando las frecuencias esperadas de cada genotipo y comparándolas con los valores observados.

Aspectos éticos

Se informó a los pacientes sobre el propósito de la investigación. Se recibió su aprobación para ser incluidos en el estudio, a través de la firma del consentimiento informado. Su contenido fue leído y explicado por el jefe del proyecto a las participantes, resaltando las medidas de seguridad en la recolección de muestras, el grado de privacidad y confidencialidad de la información obtenida. Se dio respuesta a cualquier duda que surgió.

Resultados

La mediana de edad de las personas con infección por SARS-CoV-2 fue de 46 años. La proporción hombre: mujer fue de 1: 1,18. El número de pacientes de color de piel blanca fue 649 (63,1 %), seguido de individuos mestizos 241 (23,4 %) y sujetos de color de piel negro 131 (12,7 %).

La comorbilidad más frecuente de todos los grupos de pacientes en el momento del aislamiento fue la hipertensión (HTA) seguida de la obesidad, asma y diabetes *mellitus*, que afectaron al 35,5 % (365), 26,4 % (271), 15 % (154) y 9,5 % (98) de todas las personas estudiadas respectivamente.

El estudio de las frecuencias genotípicas según la severidad mostró que la frecuencia de homocigosidad AA en el polimorfismo TNF α -308A> G fue de 1,9 % en sujetos sintomáticos y grupo asintomático. Además, la respectiva distribución de frecuencia de AG para pacientes sintomáticos y asintomáticos fueron 19,8 % y 16,3 %. Cuando los pacientes fueron analizados según gravedad de la enfermedad, se observó mayor influencia del genotipo AG en los individuos que desarrollaron síntomas leves. Se encontró una mayor influencia del genotipo GG en individuos que no desarrollaron síntomas.

Los síntomas más comunes entre pacientes sintomáticos con presencia del polimorfismo fueron fiebre (62 [20,5 %]), tos (51 [19,7 %]), trastornos del gusto (44 [23,3 %]) y alteraciones del olfato (43 [22,6 %]).

Los pacientes con presencia del polimorfismo tuvieron casi dos veces más riesgo de presentar dolor a la respiración (OR = 2.11, IC del 95 %: 1,06-4,19) y 1.6 veces más riesgo de presentar dolor de garganta (OR = 1,674, IC del 95 %: 1,13-2,48).

Las complicaciones más frecuentes entre pacientes sintomáticos con presencia del polimorfismo fueron neumonía (26 [26,0 %]) y descompensación de la enfermedad crónica de base (5 [31,2 %])

Haciendo un análisis de la frecuencia de sintomáticos severos según la región del país se observó que el riesgo de ser sintomático y presentar complicaciones severas es casi el doble en la región oriental (10,0 %) con respecto a las regiones occidental (5,9 %) y centro (6,1 %). Al analizar la frecuencia del polimorfismo TNF α -308A>G para cada una de las regiones del país se observó que es más frecuente en la región Occidental y menos frecuente en la región Oriental.

Tabla 1- Forma de presentación de la COVID19 y presencia del polimorfismo según región del país

Forma de presentación de la COVID19	Región del país					
	Occidente		Centro		Oriente	
	No.	%	No.	%	No.	%
Asintomático (n=411)	208	34,85	161	51,9	42	35,0
Sintomático leve (n=551)	355	59,4	130	41,9	66	55,0
Sintomático severo (n=66)	35	5,9	19	6,1	12	10,0
Presencia del polimorfismo	No.	%	No.	%	No.	%
Sí	119	19,9	75	24,2	15	12,5
No	479	80,1	235	75,8	105	87,5

A pesar que el polimorfismo TNF α -308A>G es menos frecuente en la región Oriental, al analizar las frecuencias de los pacientes sintomáticos severos según la región del país y la presencia de polimorfismo, se observó que el riesgo de presentar cuadro clínico más severo en el Oriente (26,7 %) es casi cinco veces mayor que en el resto del país (Occidente 4,2 %, Centro 5,3 %).

Tabla 2- Forma de presentación de la COVID19 según la presencia del polimorfismo TNF α -308A> G por regiones del país

Región del país/ Presencia del polimorfismo		Forma de presentación de la COVID19					
		Asintomático (n=411)		Sintomático leve (n=551)		Sintomático severo (n=66)	
		No.	%	No.	%	No.	%
Occidente	Sí	36	30,3	78	65,5	5	4,2
	No	172	35,9	277	57,8	30	6,3
Centro	Sí	37	49,3	34	45,3	4	5,3
	No	124	52,8	96	40,9	15	6,4
Oriente	Sí	2	13,3	9	60,0	4	26,7
	No	40	38,1	57	54,3	8	7,6

La presencia del polimorfismo en los pacientes cubanos influyó en el riesgo de presentar formas sintomáticas. Haciendo un análisis más profundo de los resultados anteriores, la región oriental del país mostró cuatro veces más riesgo de presentar formas graves de COVID-19 en individuos portadores del alelo A (OR = 4,41, IC del 95 %: 1,14-17,05) que el resto del país (Cuba: OR = 0,96, IC del 95 %: 0,51-1,79, Centro: OR = 0,83, IC del 95 %: 0,27-2,57, Occidente: OR = 0,65, IC del 95 %: 0,25-1,73).

Tabla 3- Estimación de riesgo según intervalos de confianza de gravedad de la infección por SARS-CoV-2 según la presencia del alelo TNF α -308.A por regiones del país

Características	Sintomáticos vs Asintomáticos	
	OR (95 % CI)	OR Ajustado (95 % CI) †
Cuba	1,24(0,91-1,70)	1,22(0,89-1,68)
Oriente	4,00(0,86-18,66)	4,05(0,84-19,43)
Centro	1,15(0,68-1,93)	1,14(0,67-1,95)
Occidente	1,29(0,84-1,99)	1,27(0,82-1,98)

Discusión

La COVID-19 se ha extendido rápidamente por todo el mundo, por lo que varias investigaciones han identificado un espectro de factores de riesgo relacionados con la presentación de la enfermedad. Entre estos, destaca la edad, con un mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad en los ancianos.^(10,11) En el presente estudio los pacientes mayores de 60 años fueron más de la mitad de los casos graves.

Se ha informado que los pacientes con antecedentes de hipertensión que desarrollan COVID-19 se han deteriorado clínicamente más rápido que los pacientes sin esta comorbilidad y desarrollan formas graves después de la infección por SARS-CoV-2. Resultados similares se han observado en epidemias de coronavirus anteriores. En esta investigación la hipertensión es, también, la comorbilidad más frecuente en pacientes con COVID-19 y con enfermedad grave. Asimismo, se encontraron diferencias notables entre las frecuencias de pacientes diabéticos en los grupos de clasificación, con un aumento del número de pacientes con antecedentes de diabetes *mellitus* a medida que aumentaba el grado de severidad clínica.⁽¹²⁻¹⁶⁾

La obesidad también forma parte de las comorbilidades asociadas con una evolución más agresiva de COVID -19 en este estudio. Investigadores⁽¹⁷⁾ observaron en las unidades de cuidados intensivos hospitalarios que los pacientes con índices de masa corporal (IMC) superiores a 35 o 40 se asociaron con un peor pronóstico. Tanto el sobrepeso como la obesidad son factores de riesgo para la infección grave por COVID-19, de acuerdo con datos emergentes en estudios clínicos pequeños.⁽¹⁸⁾ Suleyman y cols.⁽¹⁹⁾ encontraron que la obesidad severa está asociada con la necesidad de ventilación mecánica y por ende con cuadros más severos de infección por SARS-CoV-2.

Varios estudios han expuesto que la respuesta inflamatoria excesiva inducida por el SARS-CoV-2 es una causa importante de gravedad de la enfermedad y muerte. Se han informado niveles de interleucina TNF- α en pacientes con COVID-19 grave, aunque otros informes sugieren que más citocinas están involucradas en la patogénesis de la enfermedad. Para explorar los factores del huésped que más influyen en la progresión clínica de COVID-19, se estudió el polimorfismo -308A>G del gen TNF α localizado en la región promotora, que se han atribuido a polimorfismos dentro de las regiones reguladoras. Se ha encontrado que la presencia del alelo más raro se correlaciona con una mayor producción espontánea o estimulada de TNF- α .⁽²⁰⁻²³⁾

El genotipo TNF α .AG parece estar relacionado con formas sintomáticas de la enfermedad, lo que podría explicarse considerando que el TNF α media la regulación de muchos procesos celulares como la función inmunológica, la diferenciación, la proliferación, la apoptosis y las vías energéticas y está involucrado en aparición de muchos síntomas como fiebre, tos seca, debilidad muscular y disfunción multiorgánica, todos ellos presentes en COVID-19.⁽²⁴⁻²⁷⁾ Sin embargo, se encontró que el genotipo TNF.AA puede no ser un factor relevante en formas más graves, aunque el número de homocigotos al alelo A fue muy bajo en

individuos con formas graves de la enfermedad. Además, se constató una mayor probabilidad de ser asintomáticos en individuos homocigotos del alelo G con infección por SARS-CoV-2. Estos datos permiten inferir que los homocigotos del alelo G son más susceptibles a desarrollar formas asintomáticas de la infección por SARS-CoV-2. Ahmed Saleh *et al.*⁽²⁸⁾ encontraron que el alelo A se expresa más en los pacientes que en los controles, y los individuos con genotipo AA y AG son más susceptibles a la COVID-19.

Estudios han revelado que pacientes con infección por SARS-CoV-2 pueden desarrollar una forma de presentación sintomática o asintomática, pero la mayoría de los casos de COVID-19 son sintomáticos. Una gran parte de los pacientes con COVID-19 presentan síntomas comunes, incluyendo fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, debilidad, fatiga o mialgias, mareos, dificultad para respirar, entre otros. Este estudio identificó que la fiebre y la tos son, en ese orden, los síntomas más prevalentes de la enfermedad en esta población.^(27, 29,30)

El análisis del riesgo de presentación grave de COVID-19 por regiones del país relacionado con la presencia del alelo A, muestra que existe una relación entre el polimorfismo y la gravedad de la enfermedad, similar a lo informado en Egipto donde se asoció con una enfermedad más grave; en esta investigación solo se encontró esta asociación en la región oriental de Cuba, a pesar de que en esta zona la frecuencia del polimorfismo es menor.^(22,24)

Estos datos sugieren que el alelo A en la población del este de Cuba está relacionado con una forma más agresiva de la enfermedad y esto puede estar relacionado con variaciones en los niveles de TNF- α en suero como mediador clave de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, en todas las regiones del país, la presencia individuos portadores del alelo -308.A influyó en el aumento del riesgo de desarrollar síntomas de COVID-19, aunque no de manera dramática, incluso al analizar este polimorfismo acompañado de algunas comorbilidades asociadas a

la gravedad de la enfermedad. Aunque los niveles plasmáticos de TNF α pueden estar bajo un proceso regulador multifactorial, la concentración local de TNF α incluida en la patogénesis de COVID-19 podría estar bajo control principal por el alelo A del polimorfismo TNF α -308.

Conclusiones

La presencia del alelo -308.A del gen TNF α aumenta el riesgo de presentar síntomas de COVID-19 en pacientes cubanos infectados con el virus SARS-CoV-2, aunque no hay evidencia de un mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad en individuos portadores del alelo -308.A en comparación con sujetos que no lo portan. Se asoció con mayor riesgo de presentar síntomas como dolor de garganta y dolor al respirar, así como a la presencia de neumonía, descompensación de la enfermedad de base y arritmias. El alelo TNF α -308A aumenta el riesgo de desarrollar síntomas y presentar formas severas de COVID-19 en la región oriental del país.

Referencias Bibliográficas

1. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* . 2020 Jun 1 [citado 2020 Jul 2];20(6):355–62. Disponible en:
<https://www.nature.com/articles/s41577-020-0331-4>
2. Gil del Valle L, Rabeiro Martinez CL, Bermúdez Alfonso Y, Hernández Glez-Abreu MC. El reposicionamiento terapéutico en el enfrentamiento a la pandemia de infección por SARS-COV 2. *Boletín Epidemiológico del IPK* . 2020 Jul 7 [citado 10 Jul 2020];30(25):195–9. Disponible en:
<https://files.sld.cu/ipk/2020/07/07/boletin-epidemiologico-del-ipk-no-25-2020/>

3. Dirección Nacional de Epidemiología (MINSAP). Boletín epidemiológico semanal. Boletín Epidemiológico del IPK . 2020[citado 10 Jul 2020];30(14): 105. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/files/2020/04/Bol-14w-20-.pdf>
- 4-.Singh AK, Gillies CL, Singh R, Singh A, Chudasama Y, Coles B, *et al.* Prevalence of comorbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab* . 2020 Jun 23 [citado 2020 Jul 10];2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.14124>
5. Chen XY, Yan BX, Man XY. TNF α inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic epidermal necrolysis. *Ther Adv Respir Dis* . 2020 [citado 2020 Jul 2];14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243041/>
6. Churchill BM. PP. CR. & IJK. TNF- α , TNF Receptors and Their Complex Implications in Therapy. *Asian J Immunol* . 2020 [citado 2020 Jul 10];4(1):36–50. Disponible en: <http://www.journalaji.com/index.php/AJI/article/view/30127>
7. Wilson A, Symons J, McDowell T, McDevitt H, Duff. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* . 1997 [citado 2020 Jul 10]; 94(7): 3195–3199. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/pnas/94/7/3195.full.pdf>
8. Abraham L, Kroeger KM. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. *Journal of leukocyte biology* .1999[citado 2020 Jul 10];66(4): 562–566.Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jlb.66.4.562>
9. Sotomayor F, Marcheco B, Rodríguez K, Esperón A, Flores RM, Menocal A, *et al.* Relation of polymorphisms vascular endothelial growth factor (+ 405G> C) and tumor necrosis factor alpha (- 308A> G) with the embryo implantation in Cubans patient. *Rev. med. Hosp. Gen. Méx.* .2020 [citado 2020 Jul 10]; 83(2): 52-58.

Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmhgm/v83n2/0185-1063-rmhgm-83-2-52.pdf>

10. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* . 2020 Mar 13 [citado 2020 Jul 14];3. Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>

11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* . 2020 Mar 28 [citado 2020 Jul 13];395(10229):1054–62.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/>

12. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr* . 2020 Jul 1 [citado 2020 Jul 14];14(4):513–7. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120301144?via%3DiHub>

13. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, *et al.* Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* . 2020 Jul 1 [citado 2020 Jul 14];14(4):535–45. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120301090?via%3DiHub>

14. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. *Hipertens y Riesgo Vasc* . 2020 Jun 18 [citado 20 Jul 2020];30(20). Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.hipert.2020.06.003>

15. Hosseinzadeh R, Goharrizi MASB, Bahardoust M, Alvanegh AG, Ataei MR, Bagheri M, *et al.* Should all patients with hypertension be worried about

developing severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Clin Hypertens . 2021 Dec 15 [citado 2021 Feb 2];27(1):3. Disponible en:

<https://clinicalhypertension.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40885-021-00161-7>

16. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis . 2016 [citado 2021 Mar 7]; 49:129–33. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.015>

17. Sattar N, Ho FK, Gill JM, Ghouri N, Gray SR, Celis-Morales CA, *et al.* BMI and future risk for COVID-19 infection and death across sex, age and ethnicity: Preliminary findings from UK biobank. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev . 2020 Sep 1 [citado 2021 Aug 1];14(5):1149–51. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.060>

18. Hamer M, Kivimäki M, Gale CR, Batty GD. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. Brain Behav Immun . 2020 Jul 1 [citado 2021 Aug 1]; 87:184–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.059>

19. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, *et al.* Clinical Characteristics and Morbidity Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. JAMA Netw Open . 2020 Jun 1 [citado 2021 Aug 1];3(6):e2012270. Disponible en:

<https://dx.doi.org/10.1001%2Fjamanetworkopen.2020.12270>

20. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet . 2020 Mar 28 [citado 2021 Mar 7];395(10229):1033–4. Disponible en:

[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30628-0)

21. Angioni R, Sánchez-Rodríguez R, Munari F, Bertoldi N, Arcidiacono D, Cavinato S, et al. Age-severity matched cytokine profiling reveals specific signatures in Covid-19 patients. *Cell Death Dis* . 2020 Nov 1 [citado 2021 Mar 8];11(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03151-z>
22. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* . 2020 Oct 1 [citado 2021 Mar 7];26(10):1636–43. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
23. Wilson AG, Symons JA, Mcdowell TL, Mcdevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor α promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 1997 Apr 1 [citado 2021 Mar 7];94(7):3195–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.7.3195>
24. Włodarczyk M, Ciebiera M, Nowicka G. TNF- α G-308A genetic variants, serum CRP-hs concentration and DNA damage in obese women. *Mol Biol Rep* . 2020 Feb 1 [citado 2020 Aug 22];47(2):855–66. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs11033-019-04764-0>
25. Stefferl A, Hopkins SJ, Rothwell NJ, Luheshi GN. The role of TNF- α in fever: opposing actions of human and murine TNF- α and interactions with IL- β in the rat. *Br J Pharmacol* . 1996 Aug 1 [citado 2021 Mar 1];118(8):1919–24. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1476-5381.1996.tb15625.x>
26. Burdon D, Tiedje T, Pfeffer K, Vollmer E, Zabel P. The role of tumor necrosis factor in the development of multiple organ failure in a murine model. *Crit Care Med* . 2000 [citado 2021 Mar 1];28(6):1962–7. Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2000/06000/The_role_of_tumor_necrosis_factor_in_the.45.aspx
27. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz E, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and

Symptoms: The Current State of Knowledge. J Clin Med . 2020 Jun 5 [citado 2021 Mar 7];9(6):1753. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fjcm9061753>

28. Saleh A, Sultan A, Elashry M a., Farag A, Mortada MI, Ghannam MA, *et al.* Association of TNF- α G-308 a Promoter Polymorphism with the Course and Outcome of COVID-19 Patients. Immunol Invest . 2020 [citado 2021 Mar 1];12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7711738/>

29. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S mok, Hayashi K, *et al.* Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). Int J Infect Dis . 2020 May 1 [citado 2021 Mar 1];94:154–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>

30. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. J Infect . 2020 Jun 1 [citado 2021 Mar 1];80(6):656–65. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jinf.2020.03.041>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Conceptualización: Claudia Alemañy Díaz-Perera, Francisco Sotomayor Lugo, Beatriz Marcheco Teruel.

Análisis formal: Claudia Alemañy Díaz-Perera, Francisco Sotomayor Lugo.

Investigación: Claudia Alemañy Díaz-Perera, Francisco Sotomayor Lugo.

Metodología: Claudia Alemañy Díaz-Perera, Francisco Sotomayor Lugo.

Administración del proyecto: Claudia Alemañy Díaz-Perera.

Supervisión: Claudia Alemañy Díaz-Perera.

Redacción – borrador original: Claudia Alemañy Díaz-Perera, Francisco Sotomayor Lugo, Beatriz Marcheco Teruel.

Redacción – revisión y edición: Claudia Alemañy Díaz-Perera, Francisco Sotomayor Lugo, Beatriz Marcheco Teruel.