



¿CUÁL ES EL NEXO ENTRE DIABETES MELLITUS Y COVID-19? ¿COMO ENFRENTAMOS AL PACIENTE CON DIABETES E INFECCIÓN POR CORONAVIRUS?

Evidencia actual dirigida al médico no especialista

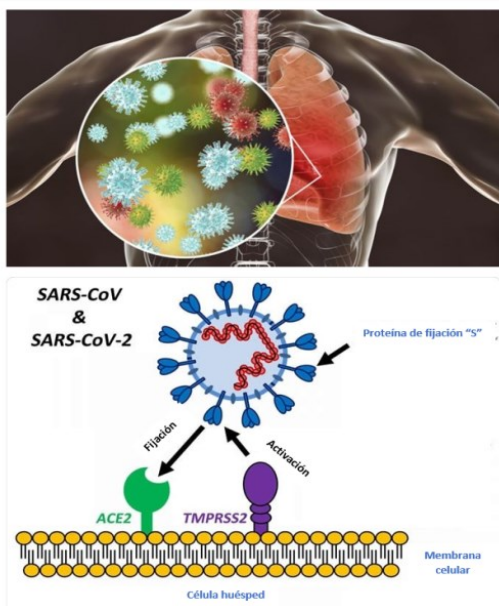
Realizado por: Néstor Soto, Carmen G. Aylwin, Patricio Salman, Javier Vega, Gloria López y Victoria Novik.

Inicialmente se pensó que las personas con Diabetes Mellitus (DM) tenían un mayor riesgo de adquirir la infección provocada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2; sin embargo, la evidencia publicada en la literatura de esta nueva enfermedad, muestra que el principal nexo entre diabetes y COVID - 19 es el alto riesgo de una evolución más grave y con mayor mortalidad. Para más información, ingrese a www.soched.cl

Se ha observado que, además de la edad avanzada, existe una asociación significativa entre la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares con un peor pronóstico en la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. El riesgo de un desenlace fatal por COVID-19 es al menos 50% mayor en pacientes con DM comparados con personas no diabéticas. La incidencia de DM es el doble en casos graves. En 72.000 casos en China la mortalidad en diabéticos fue 7.3% versus 2.3% en no diabéticos. En Italia, la prevalencia de Diabetes entre los que fallecieron fue de 35,5%. En USA el 32% de los pacientes que requirieron ingreso a UCI presentaban DM. Recientemente, se reportó en una serie de 570 pacientes hospitalizados en USA, que la mortalidad de 184 personas con diabetes o hiperglicemia no controlada fue de 28.8% comparada con 6.2% de 386 personas sin diabetes. Todavía no ha sido

posible definir si esta asociación es independiente de potenciales factores confundentes, como edad, género y presencia de otras comorbilidades.

Las personas con DM en general tienen mayor riesgo de infección por defectos en la inmunidad innata afectando la fagocitosis, quimiotaxis de neutrófilos, alteración en la producción de citoquinas e inmunidad celular mediada por células T. Se ha visto que en presencia de hipertensión arterial y de DM disminuye el clearance de SARS-CoV-2.



La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) es una proteína transmembrana que convierte la angiotensina II en angiotensina (1-7), la cual contrarresta el efecto vasoconstrictor y proinflamatorio de angiotensina II. ECA 2 ha sido identificada como receptor para la proteína S (*spike*) del coronavirus. Factores de las células del huésped median también la entrada viral a través de 2 serinas proteasas, TMPRSS2 y furin, que activan la proteína S (Figura). ECA 2 tiene efecto protector de la inflamación. La infección por COVID-19 reduce la expresión de ECA 2, induciendo daño celular, hiperinflamación y falla respiratoria. La hiperglicemia aguda provoca un *up regulation* de la expresión de ECA 2, lo cual puede facilitar la entrada viral en la célula, pero la hiperglicemia

crónica produce *down regulation* de la expresión de ECA 2, dejando las células vulnerables al efecto inflamatorio del virus. Además, la expresión de ECA 2 en las células β -pancreáticas puede afectar directamente la función de éstas, lo que podría explicar la alta frecuencia de casos de cetoacidosis que han sido comunicados. También se ha observado un aumento de la resistencia a insulina en casos severos, con muy altos requerimientos de insulina, desproporcionado en comparación con otras enfermedades críticas.

La enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), también se ha identificado como un receptor, aunque es más relevante en los coronavirus de MERS que en SARS-CoV y SARS-COV-2, en los cuales el principal receptor es ECA 2. Aún no se sabe si la inhibición de DPP-4 influye en el curso de la infección, lo que teóricamente podría tener efecto beneficioso.

Por otra parte, se ha demostrado que la obesidad, condición frecuentemente asociada a la DM, es por sí misma un factor de riesgo. Es un determinante del volumen pulmonar, mecánica respiratoria y oxigenación. Los jóvenes obesos con DM2 tienen estado de inflamación crónica de bajo grado, alteración de la respuesta inmune adaptativa y aumento de la concentración de citoquinas inflamatorias, que puede resultar en una evolución más severa de COVID-19 a lo esperado para este grupo etario.

Tratamiento.

Debido a la pobreza de evidencia científica y ausencia de tratamiento específico, siguen teniendo principal relevancia las medidas preventivas como uso de mascarilla e higiene de manos, distanciamiento social, cuarentena, restricciones de viajes y equipo de protección personal para el personal de salud u otras actividades de riesgo.

En las personas con DM lo ideal es la prevención de la infección, para no exponerse al mayor riesgo asociado a la evolución de la enfermedad por lo que, junto a las medidas comunes de prevención, se les deben efectuar los ajustes terapéuticos necesarios para optimizar su control.

En el tratamiento ambulatorio de COVID-19 es fundamental lograr un buen control metabólico, optimización de la terapia en curso y precaución con la discontinuación del tratamiento. Idealmente, si se dispone, utilizar herramientas de telemedicina y modelos de salud conectados. La meta de glicemia es en el rango 80-130 mg/dL, HbA1c < 7%. En los usuarios de monitoreo continuo de glicemias se espera un tiempo en rango > 70% (> 50% en añosos) e hipoglicemia < 4% (< 1% en añosos).

Con respecto al uso de hipoglicemiantes específicos, es importante evaluar los potenciales efectos de una deshidratación que pudieran acentuarse con metformina y con inhibidores del transportador de sodio glucosa 2 (SGLT-2). Se deben suspender en casos de síntomas severos de COVID-19, pero la discontinuación profiláctica no es recomendada. También pueden resultar de riesgo las sulfonilureas, especialmente por hipoglicemia provocada por anorexia en curso de la infección. Los inhibidores de DPP-4 son seguros y pueden ser mantenidos. La alternativa de elección en caso de no poder utilizar algún hipoglicemiante, o por falta de eficacia, es la insulino terapia.

En el manejo de hospitalizados se debe monitorear glicemia, electrolitos plasmáticos, pH, cetonas o β -hidroxibutirato, utilizando infusión de insulina intravenosa en casos muy severos, para titulación exacta frente a un consumo de insulina muy alto. El objetivo de la glicemia está entre 140-180 mg/dL en pacientes graves.

En relación a la terapia asociada, se recomienda mantener el tratamiento para la hipertensión y la dislipidemia. El tratamiento con inhibidores de la ECA (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), podrían aumentar la expresión de ECA 2, lo cual podría acelerar la entrada del virus en las células; sin embargo, como la infección del SARS-CoV-2 aumenta la actividad inflamatoria de angiotensina II, el efecto neto es positivo y con la evidencia actual se recomienda mantener IECA y ARA-II, lo cual es confirmado por las principales Sociedades de Cardiología de Europa y USA.

Las estatinas producen *up regulation* de ECA 2 (efecto pleiotrópico), no deben ser discontinuadas para evitar un efecto de rebote de interleuquinas. Se recomienda control del nivel de lípidos.

La cirugía bariátrica o metabólica se debe posponer. En los que ya fueron sometidos a este tipo de cirugía se debe corregir eventuales déficits nutricionales. También es importante asegurar la vacunación contra influenza y neumococo.