ARTÍCULO DE REVISIÓN

DIABETES MELLITUS Y COVID-19: ¿UN CICLO VICIOSO?

DIABETES MELLITUS AND COVID-19: ¿A VICIOUS CYCLE?

Andrea Flores-Díaz[1], *Botswana Hinojosa-Pérez*[1].

[1] *Estudiante de 7° semestre de Licenciatura en medicina. Departamento de medicina y ciencias de la salud de la Universidad de Sonora, Unidad Regional Centro, Campus Hermosillo. Blvd. Luis Donaldo Colosio esq. con Reforma, C. P. 83000.*

Correo de correspondencia: *botswanahp@gmail.com*

RESUMEN

La diabetes mellitus y la COVID-19 son problemas de salud pública globales que representan un reto para los sistemas de salud. La diabetes mellitus es una enfermedad crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa. La COVID-19 es una infección causada por el virus SARS-CoV-2. La diabetes mellitus puede aumentar el desarrollo adverso de los pacientes con COVID-19. El objetivo fundamental de la presente revisión sistemática fue sintetizar los principales mecanismos conocidos que incrementan esta vulnerabilidad, resaltando su manejo apropiado. La importancia de esto recae en que una gran proporción de la población mundial es afectada por la diabetes mellitus. Los estudios realizados desde el inicio de la pandemia sobre la asociación entre estas enfermedades son considerables, sin embargo, aún queda mucho por conocer. La información disponible fue consultada mediante una búsqueda bibliográfica en español e inglés en las bases de datos PubMed, Google Scholar y revistas como Lancet y Nature hasta el 18 de junio del 2021. Las palabras claves que se utilizaron para la búsqueda por separado y combinadas fueron “Diabetes mellitus”, “COVID-19”, “ACE 2”, “Disfunción endotelial” “Respuesta inmune”, “Disfunción alveolar” y “Fisiopatología”. Las principales alteraciones encontradas fueron de la enzima convertidora de angiotensina 2, la respuesta inmune desregulada, la disfunción endotelial, la coagulopatía, el tratamiento y las complicaciones preexistentes de la diabetes mellitus. Por lo tanto, estos pacientes deben prestar especial atención en la prevención de la COVID-19 y los sistemas de salud garantizarles un adecuado tratamiento, atención, infraestructura y servicios.

Palabras clave: *Diabetes Mellitus, COVID-19, Infección, SARS-CoV-2, Factores de Riesgo.*

ABSTRACT

Diabetes mellitus and COVID-19 are global health issues that represent a challenge for health systems. Diabetes mellitus is a disease that is characterized by elevated glucose levels. COVID-19 is an infection caused by the virus SARS-CoV-2. Diabetes mellitus may increase the adverse outcome in patients with COVID-19. The main aim of the present systematic review was to summarize the principal known mechanisms that increment this vulnerability, highlighting special measures. The importance of this lies in the fact that a large proportion of the world's population is affected by diabetes mellitus. The studies achieved since the beginning of the pandemic on the association between these diseases are substantial, however, much remains to be known.

The information available was consulted in spanish and english through a literature review in databases as PubMed, Google Scholar and journals like Lancet and Nature till June 18, 2021. The main keywords used were “Diabetes mellitus” “COVID-19”, “ACE 2” “Endothelial dysfunction” “Immune response” “Alveolar dysfunction” and “Pathophysiology”. The main alterations found were of the angiotensin-converting enzyme 2, dysregulated immune response, endothelial dysfunction, coagulopathy, treatment, and complications of diabetes mellitus. Therefore, these patients should pay special attention in the prevention of COVID-19 and the health systems must guarantee adequate treatment, attention, infrastructure, and services.

Key words: *Diabetes Mellitus, COVID-19, Infection, SARS-CoV-2, Risk Factors.*

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) y la COVID-19 son dos enfermedades que han impactado a la ciencia, la economía, la política y la salud pública. Por lo cual, es necesario que la relación entre ambas enfermedades sea analizada para que se puedan generar acciones en pos de disminuir la evolución desfavorable de los pacientes con DM que son infectados por el virus SARS-CoV-2.

La DM es una enfermedad crónica que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre. La destrucción autoinmune de las células β productoras de insulina del páncreas es lo que distingue a la diabetes tipo 1 (DM1) del tipo 2. La diabetes tipo 2 (DM2) se caracteriza por un defecto secretor de insulina de las células β combinado con resistencia a la insulina y generalmente acompañada de otras comorbilidades[1, 2].

Respecto a la COVID-19, el 31 de diciembre del 2019 en Wuhan, China se generó una alerta por casos de neumonía atípica sin etiología conocida, posteriormente identificada como el virus SARS-CoV-2 [3]. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declarara que se estaba frente a una pandemia. Clínicamente, se describe con un espectro amplio de presentación que varía desde resfriado común hasta neumonía grave, enfermedad sistémica inflamatoria o choque séptico. Diversos estudios establecen que, aproximadamente el 80 % de los infectados presentan enfermedad leve, el 15 % grave y el otro 5 % se caracteriza por un cuadro crítico [4].

La DM y otras comorbilidades como las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares se han identificado mediante estudios epidemiológicos como factores de riesgo graves o letales de los tres brotes de coronavirus (SARS, MERS, COVID-19)[1].

El objetivo del presente estudio es recopilar y analizar los factores fisiopatológicos que incrementan la susceptibilidad a la COVID-19 y un desarrollo desfavorable en pacientes con DM. Los principales factores implicados en la evolución adversa son las alteraciones de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la respuesta inmune desregulada, también la existencia de una disfunción endotelial, la coagulopatía, los efectos secundarios de los tratamientos de estos pacientes y las comorbilidades preexistentes.

EPIDEMIOLOGÍA

La última edición del Atlas de la diabetes de la Federación Internacional de diabetes (FID) muestra que alrededor de 9,3 % de los adultos de entre 20 y 79 años viven con DM en la actualidad, alrededor de 463 millones en el mundo. La FID estima que para el año 2030 serán 578 millones de adultos y en 2045 700 millones afectados por DM [5]. Con respecto a México la prevalencia de DM fue de 10.3 % según el reporte de ENSANUT 2018 [6].

Con respecto a la epidemiología de COVID-19, a nivel mundial se han registrado hasta el 26 de mayo de 2021, 168 417 658 casos confirmados, de los cuales 3 498 557 han fallecido. México ocupa la quinceava posición con el registro de 2 402 722 casos confirmados y, 222 232 muertes[7].

En una investigación clínica detallada de 140 casos hospitalizados, Zhang et al. mostró que la DM (12,1%) era una de las comorbilidades más frecuentes después de la hipertensión (30,0 %) [8]. En otro estudio de 52 pacientes con neumonía grave por el virus SARS-CoV-2 mostró que el 20 % tenía DM[9]. Sin que sea óbice, en Italia, un estudio aleatorio de 355 casos fatales de infección por el virus SARS-CoV-2 mostró una prevalencia de DM2 de 35% (126 pacientes) [10,11]. En un estudio realizado por Zhu et al observaron que, de 7 337 casos, 952 tenían DM2, en este grupo la mortalidad fue 7.8% mayor que los que no tenían esta enfermedad (2.7%), los pacientes con DM2 presentaron lesión de órganos múltiples durante el período de seguimiento de 28 días. También, los pacientes con DM2, tuvieron mayor ocurrencia de síndrome de distrés respiratorio agudo (16,9 % vs 7,2 %), daño cardíaco agudo (7,3 % vs 3,0 %), lesión renal aguda (3,9 % vs 0,8 %), choque séptico (3,8 % vs 1,0 %) y coagulación intravascular diseminada (CID) (0,5% vs 0,2 %) que el grupo sin DM[12]. Lo anterior demuestra la amplia relación que existe entre ambas patologías.

Un meta análisis de 16,003 pacientes demostró que la DM está asociada con mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 con una razón de momios (RM) de 1.90. Además, se asoció con COVID-19 grave (riesgo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), necesidad de unidad de cuidados intensivos (UCI) y necesidad de ventilación invasiva) con una RM de 2.75. Como conclusión del estudio, la DM en pacientes con COVID-19 se vinculó con un aumento del doble de la mortalidad y la gravedad de COVID-19 en comparación con pacientes sin DM [13]. Otro ejemplo, en un estudio de 7 162 pacientes en Estados Unidos de los cuales el 10% (784) padecían DM demostró que los pacientes con comorbilidades son más propensos a ser hospitalizados e incluso estar en la UCI[14].

FISIOPATOLOGÍA DE COVID-19

La enfermedad COVID-19 es causado por el virus SARS-CoV-2. El genoma de los CoV (27–32 kb) es el más grande reportado. La proteína de la nucleocápside (N) forma un complejo con el ARN genómico. Asimismo, el genoma se empaqueta aún más mediante una envoltura que está asociada con tres proteínas estructurales: proteína de membrana (M), proteína de pico (S) y proteína de envoltura (E). La proteína S tiene dos subunidades funcionales, la S1 y S2 que son generadas por la escisión de la proteasa furina[15,16].

La ACE2, del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), es el principal receptor de entrada para el virus SARS-CoV-2; aunque la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) también podría actuar como receptor [17]. En primer lugar, el virus SARS-CoV-2 invade las células ciliadas del epitelio superficial de la cavidad nasal por medio de la ACE2. Esta enzima, se expresa principalmente en pulmones, intestinos, riñones, miocardio, vasos sanguíneos y páncreas. La distribución de estos receptores regula el tropismo del virus a los distintos tejidos, así como la patogenia de la COVID-19 **(Figura 1)**[18].

La proteína S contiene la región S1 que se une con alta afinidad al dominio extracelular de la ACE2, provocando así la fusión de membrana y la internalización del virus por endocitosis; después introduce su ARN y la célula lo identifica como propio y lo replica. Los virones salen de la célula, e infectan otras células. La replicación y liberación del virus provoca que el hospedero experimente piroptosis (muerte celular inflamatoria que ocurre después de la detección intracelular de señales de daño o de patógenos) y libere patrones moleculares asociados a daño, los cuáles son reconocidos por células epiteliales vecinas, células endoteliales y macrófagos alveolares. En consecuencia, se desencadena la generación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Asimismo, estas proteínas atraen a más células proinflamatorias como monocitos, macrófagos y células T facilitando una mayor inflamación y así manteniendo un circuito de retroalimentación proinflamatoria[19].

En una respuesta inmune "sana", la inflamación inicial atrae a los linfocitos T al sitio de infección donde las células infectadas son eliminadas. Los anticuerpos neutralizantes bloquean la infección viral y los macrófagos alveolares fagocitan a los virus neutralizados y a las células apoptóticas. Por las razones anteriormente mencionadas, es que muchas personas logran recuperarse. En cambio, en una respuesta inmune defectuosa, la tormenta de citocinas resultante circula a diversos órganos, provocando daño multiorgánico. También, los anticuerpos no neutralizantes exacerban la infección a través de la potenciación dependiente de anticuerpos[20]. Lo anterior, se ha documentado que ocurre mediante dos mecanismos distintos: primero, por una mayor captación del virus mediada por anticuerpos en las células fagocíticas que expresan Fc gamma receptor IIa que guían a un aumento de la infección y la replicación viral y segundo, por exceso de funciones efectores mediadas por el dominio Fc de los anticuerpos o por formación de inmunocomplejos [21].

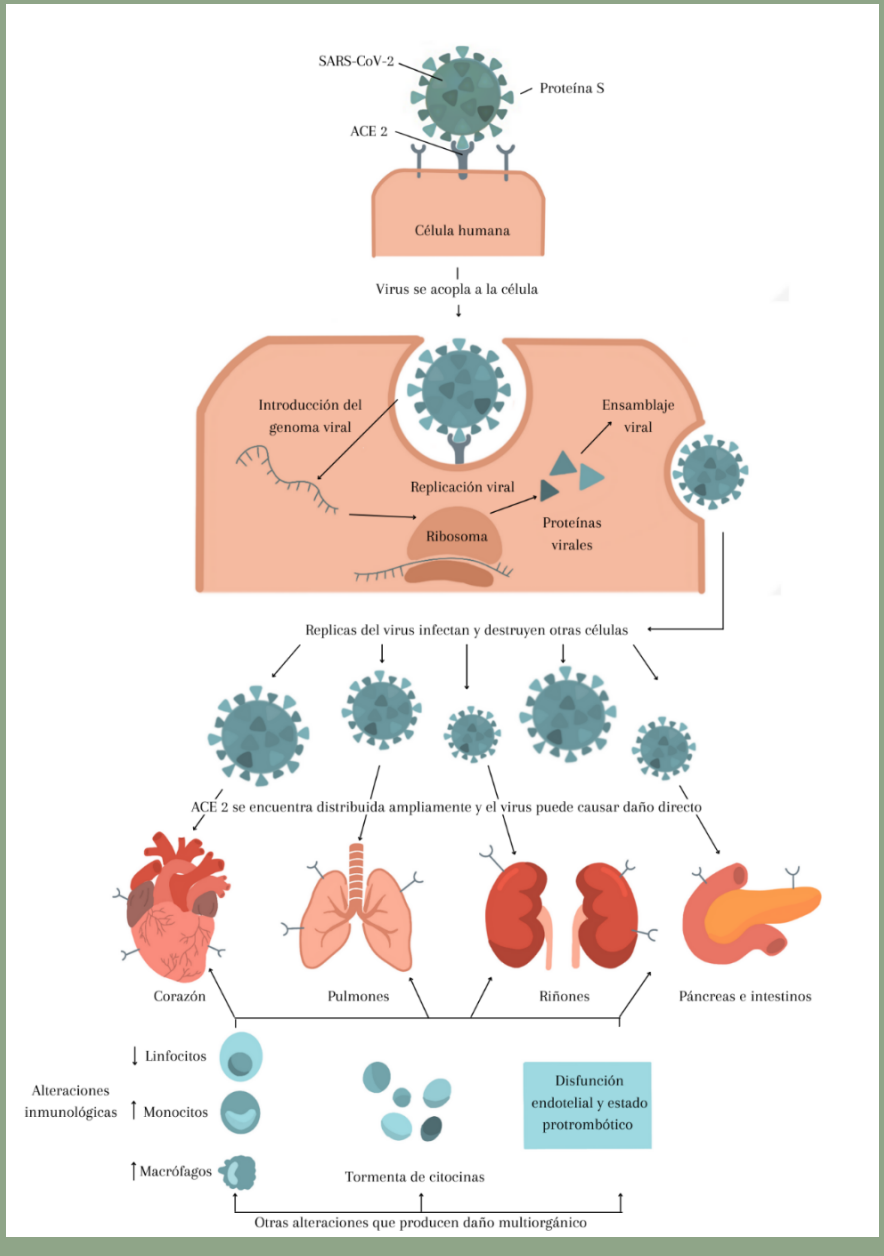

Figura 1. Fisiopatología de la COVID-19. Adaptada de [23-36]. Mecanismo mediante el cual el virus SARS- CoV-2 infecta a la célula, se replica y acopla causando así daño directo a las distintas células donde se expresa la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Además, otros factores que causan el cuadro clínico de COVID-19 son las alteraciones inmunológicas y endoteliales.

La expresión de ACE2 es alta en las células epiteliales de la cavidad nasal, lo que respalda una infección localizada inicial por el virus SARS-CoV-2. Existen dos teorías que buscan explicar el mecanismo mediante el cual la infección se disemina hacia la vía aérea inferior; primero, la micro aspiración de las partículas del virus desde la orofaringe y segundo, las partículas aéreas son transportadas directamente a la vía aérea inferior mediante el flujo de aire [22].

FACTORES FISIOPATOLÓGICOS QUE EXPLICAN UN PRONÓSTICO ADVERSO Y MAYOR SUSCEPTIBILIDAD EN PACIENTES CON DM INFECTADOS POR EL VIRUS SARS-COV-2

Distintos estudios han identificado a la DM como un factor de riesgo para distintas infecciones incluido el virus SARS-CoV-2[27].

Hay ciertos mecanismos que acentúan el progreso poco favorable en pacientes con DM 2 y el virus SARS-CoV-2, entre ellos: el incremento de mediadores inflamatorios, que conducen a fibrosis pulmonar y mayor permeabilidad intersticial y/o vascular de los productos pro inflamatorios.

También, hay mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y un aumento de la ACE2. Ello, incrementa la resistencia a la insulina, el daño endotelial y la hiperglicemia. La infección también provoca aumentos en los componentes de la coagulación como el fibrinógeno y el dímero D, lo cual aumenta la viscosidad sanguínea y el daño endotelial. La infección por el virus SARS-CoV-2 en aquellos pacientes con DM también desencadena condiciones de mayor estrés, con la liberación aumentada de hormonas hiperglucemiantes (como glucocorticoides y catecolaminas) lo cual, incrementa los niveles de glucosa en sangre y una variabilidad anormal de la misma [28]. Como consecuencia, los factores citados favorecen la aparición de eventos cardiovasculares, tromboembolismo y CID que pueden llevar a la muerte (**Figura 2**).
A continuación, se analizan a profundidad los distintos factores y alteraciones antes mencionados.

Incremento de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2

Conviene destacar que, un regulador importante de las funciones renales y cardiovasculares es el RAAS. La angiotensina I, un decapéptido inactivo, es metabolizada por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en angiotensina 2, un péptido biológicamente activo para cumplir su función principal de vasoconstricción y reabsorción de sodio en el túbulo renal. Sin embargo, la ACE2, homóloga de la ACE, se encarga de degradar a la angiotensina 2, principalmente a angiotensina 1-7. Estas tienen funciones opuestas ya que la angiotensina 1-7 es un vasodilatador y antiproliferativo [29,30].
Ciertas comorbilidades como la DM han demostrado incrementar los niveles de ACE2. En consecuencia, esto puede ser que exacerbe la severidad y susceptibilidad de COVID-19 [31].

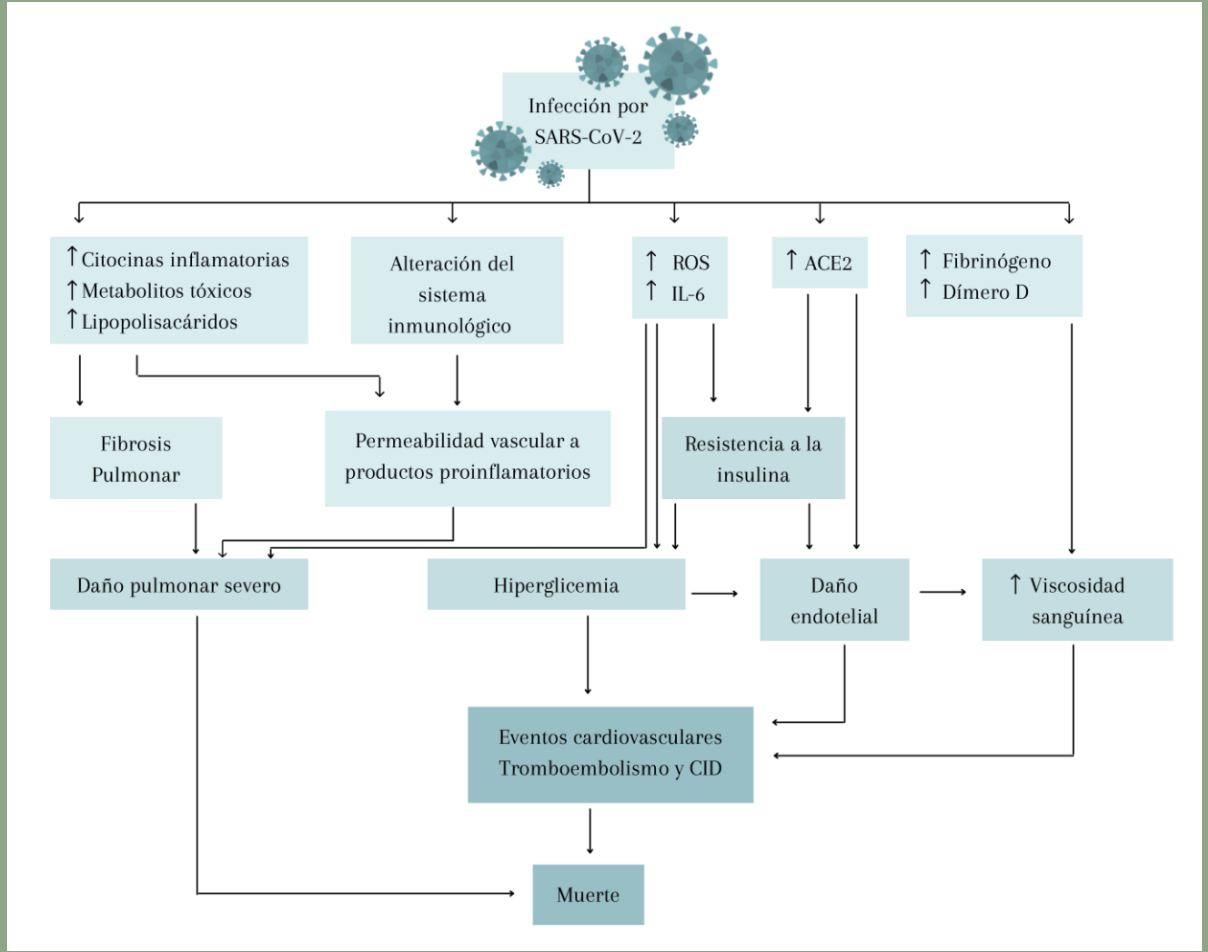

Figura 2. Alteraciones de los pacientes con DM infectados por el virus SARS-CoV-2. Adaptado de [1]. Diagrama que sintetiza los principales mecanismos en los que la infección por el virus SARS-CoV-2 provoca un desarrollo desfavorable en pacientes con diabetes mellitus. ACE2: Enzima convertidora de angiotensina 2, ROS: Especies reactivas de oxígeno, CID: Coagulación intravascular diseminada.

En ese orden de ideas, el estudio de Wyoscki et al utilizando un modelo murino de diabetes concluyó que esta enfermedad aumenta los niveles de ACE2 a nivel postranscripcional. Por otro lado, en un estudio de Roca-Ho et al en un modelo de ratón con diabetes no obeso, se observó que en la DM se incrementaba los niveles de ACE en suero, corazón, pulmón e hígado y los niveles de ACE2 en suero, hígado y páncreas [32].

Asimismo, tanto los factores que afectan la expresión de la ACE2 como la DM y los pacientes tratados con inhibidores de la ACE se asociaron con un aclaramiento viral retrasado. A su vez, los pacientes con DM tratados con bloqueadores de los receptores de la angiotensina 2 (ARA 2), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y estatinas muestran una expresión aumentada de la ACE2[1,33]. Estos pueden ser factores que contribuyen al mal pronóstico y la susceptibilidad en cuestión. Sin embargo, tras diversos estudios el uso de los ARA 2 y los IECA no han reportado diferencias significativas en el desarrollo de la infección en pacientes con DM e hipertensión que utilizan estos tratamientos en comparación con el grupo que no lo utilizan[34, 35].

Se ha reportado en ratones con DM que la actividad de la ACE2 se encuentra aumentada en el páncreas. El virus SARS-CoV-2 entra a los islotes pancreáticos a medida que estos expresan ACE2. Esta infección tiene como resultado provocar hiperglicemia aguda a causa de una disfunción de las células β[36]. Por consiguiente, esto puede sugerir otra vía en la que los pacientes que padecen DM son más vulnerables a la enfermedad COVID-19.

La DM2 induce la expresión aumentada de enzimas convertidoras de angiotensina en otros tejidos, incluidos el pulmón, el hígado y el corazón, lo que explica por qué la DM2 puede contribuir mecánicamente a la falla multiorgánica en las infecciones por el virus SARS-CoV-2. La hiperglicemia potencializa el riesgo de infección ya que aumenta la expresión de la ACE2 y dicho aumento ocasiona resistencia a la insulina que tiene como resultado hiperglicemia y daño endotelial [37].

Alteración en la respuesta inmune

Por lo que se refiere al sistema inmune, se describen varias alteraciones que en conjunto reducen la capacidad de respuesta en los pacientes con DM infectados con el virus SARS-CoV-2. Las personas que viven con DM tienen mayor riesgo de presentar diversas infecciones graves. En el estudio de Holman et al. se demostró que un control glicémico deficiente se asocia a un mayor riesgo de hospitalizaciones e infecciones graves. Este resultado ha planteado la hipótesis de que el control deficiente de glucosa está relacionado a la amplificación de la respuesta hiperinmune asociada a COVID-19 [38]. De igual forma, es probable que los pacientes en cuestión estén expuestos a resultados graves y letales por la hiperglicemia que modula las respuestas inmunes e inflamatorias. Al mismo tiempo, el exceso de glucosa favorece la proliferación a nivel tisular de los virus con tropismo por vías respiratorias [26].

Al respecto, se ha reportado que los trastornos de los pacientes con DM pueden contribuir aún más al deterioro de la respuesta inmune contra el virus SARS-CoV-2, ya que se encuentra alterado el sistema inmune innato como el reconocimiento, la destrucción, la fagocitosis y quimiotaxis de patógenos. Aunado a que la actividad de los linfocitos NK se encuentra disminuida junto con un incremento de la actividad proinflamatoria de los macrófagos M1 [1,39,40].

Asimismo, el sistema adaptativo se encuentra alterado. La actividad y activación de las células T se encuentra desbalanceada, incluida la de los linfocitos Th1 y Th2 [1]. Existe una disfunción de las células presentadoras de antígeno[41], mientras que la afinidad y la capacidad opsonizante de los anticuerpos se encuentra alterada por los productos avanzados de glicosilación. De igual forma, existe una disfunción en el sistema de complemento. Los casos severos de COVID-19 en general presentan un menor número de células CD4+ y CD8+, un retraso en la respuesta de interferón gamma, un estado hiperinflamatorio1 y una respuesta muy deteriorada de interferón tipo I con baja actividad de IFNα [42].

Por otra parte, la desregulación inmune asociada a la DM está relacionada con un envejecimiento acelerado que podría ser otro factor que explique el mal pronóstico. La correlación de DM y COVID-19 también se puede asociar a un acrecentamiento del daño por la tormenta de citocinas, debido a la presencia de una mayor permeabilidad del endotelio[1,43,44].

La IL-6 puede dañar proteínas, lípidos y al ADN causando estrés oxidativo que podría traer como efecto una rápida progresión de COVID-19 en pacientes con DM [9]. En el estudio retrospectivo de 317 pacientes con COVID-19 de Zeng et al se comprobó que IL-6 aumentada es un parámetro predictivo de la severidad de esta enfermedad [45].

Se sabe que distintas alteraciones inmunológicas que provocan las patologías en cuestión pueden causar resistencia a la insulina que tiene como resultado debilidad muscular y elevación de la actividad de las enzimas hepáticas que sugiere daño en múltiples órganos. Dentro de las alteraciones que causan dicha resistencia se encuentran el incremento de citocinas proinflamatorias, de células T ayudadoras, IFNγ, IL-6 y también de las ROS [46].

Alteraciones que favorecen la entrada y replicación viral

En relación con la entrada viral a las células, el estudio realizado por Vankadari demuestra que la proteasa furina escinde a la proteína S [47]. Esto es esencial para la fusión de la membrana viral con la membrana del hospedero que permite el ingreso del virus. Se ha observado que por la hiperglicemia las personas que padecen DM2 expresan niveles mayores de esta proteasa [26]. La furina se distribuye ampliamente, en especial en pulmones, riñones y órganos endocrinos. Lo anterior, probablemente, podría ser la razón del daño multiorgánico en los pacientes con COVID-19, ya que amplía el tropismo del virus SARS-CoV-2 [48].
El plasminógeno es una proteína que se encuentra elevada en individuos con hipertensión, DM, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica y enfermedad cerebrovascular. Esta proteína apoya la virulencia y la capacidad de infectar del virus SARS-CoV-2 por medio de la proteína S, ya que el plasminógeno también participa en el proceso de escisión [49]. La replicación del virus SARS-CoV-2 se incrementa por los niveles elevados de glucosa y también por la glucólisis a través de la producción mitocondrial de ROS [19].

Disfunción alveolar

La expresión aumentada de ACE2 en personas con DM tanto en epitelio alveolar como bronquial podría tener un papel importante en el riesgo de un cuadro clínico severo de COVID-19 [50]. Es importante recalcar que el 83% de las células presentadoras de ACE2 son los neumocitos tipo II, explicando así el gran daño alveolar observado en la infección [51].
La DM se asocia con cambios estructurales en el pulmón, incluida la permeabilidad aumentada de la vasculatura y la reducción del intercambio gaseoso. Ello, puede agravar las complicaciones pulmonares en los pacientes con COVID-19, generando una mayor necesidad de ventilación mecánica en pacientes con DM [1]. Un estudio de 5 700 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Nueva York demostró que, de los pacientes que fallecieron, los pacientes con DM tenían más probabilidades de haber recibido ventilación mecánica en comparación de los que no tenían [52].
Otro factor que podría explicar la disfunción pulmonar se basa en la hemoglobina. Los pacientes con DM tienen un mayor porcentaje de hemoglobina glicada. Por ende, pueden ser mayormente afectados por el virus. Las proteínas de superficie del virus SARS-CoV-2 parecen unirse y dañar el grupo hemo de la molécula de hemoglobina dentro de los glóbulos rojos, provocando la separación del hierro de la molécula y formando porfirinas. En consecuencia, los eritrocitos transportan menos oxígeno y dióxido de carbono, generando una intensa inflamación pulmonar [53].
Otro mecanismo asociado con el daño pulmonar de la COVID-19 es el aumento de citocinas [54] como respuesta a la infección, que conduce a un edema intersticial y alveolar progresivo, que altera el intercambio gaseoso y eventualmente podría provocar SDRA [55]. De igual forma, la DM está relacionada con la producción de citocinas inflamatorias y desequilibrio de ROS que exacerban el daño [56].

Disfunción endotelial

Los pacientes con COVID-19 presentan afectación endotelial en diferentes grados. En estudios histológicos realizados por Varga et al se ha demostrado la presencia de endotelitis en diversos órganos en pacientes con esta patología [57]. Los receptores ACE2 también están expresados en las células endoteliales [58]. Sin embargo, aún se desconoce si la disfunción endotelial se debe directamente a la entrada del virus en estas células [57]. Aunque en un estudio realizado por Monteil et al con tejidos humanos diseñados se demostró que el virus SARS-CoV-2 podría infectar directamente las células de los vasos sanguíneos [59].
Asimismo, en otro estudio se menciona que la interacción entre el virus SARS-CoV-2 y ACE2 endotelial, conduce a una disfunción endotelial temprana [60].
De igual manera, la DM está asociada a disfunción endotelial que precede a la complicación microvascular [61]. La disfunción endotelial se asocia principalmente con la disminución de la producción de óxido nítrico y su inactivación. Esta inactivación es el resultado del estrés oxidativo causado por el desacoplamiento del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y el incremento de ROS. En pacientes con DM, se relaciona la disfunción con la inflamación local y el estrés oxidativo [62]. En consecuencia, mu-

chos pacientes con DM presentan un daño endotelial crónico previo a la infección por el virus SARS-CoV-2 [63]. La mayor vasoconstricción en pacientes con DM puede agravar la subsecuente isquemia orgánica, el edema tisular y un estado procoagulante durante la infección [1].
Los niveles elevados de HbA1c1 están relacionados con el daño crónico del glucocáliz endotelial, mecanismo principal de las complicaciones en pacientes con DM. Según un estudio realizado a 56 pacientes con neumonía severa por el virus SARS-CoV-2 todos con ventilación invasiva, la probabilidad de supervivencia es mayor si la HbA1c es <6.5 % a la admisión. La mortalidad de los pacientes con HbA1c <6.5 % fue de 43.8 % y la HbA1c ≥6.5 % de 70.8 %. Por ende, el nivel de HbA1c podría ser un predictor de la mortalidad[64].

Coagulopatía

Cabe destacar que en COVID-19 grave se presenta una mayor actividad de la coagulación, la cual es definida por concentraciones elevadas de dímero D que están adicionalmente asociadas a un peor pronóstico y mayor riesgo de mortalidad. También, se pueden presentar anormalidades en el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y generalmente trombocitopenia en la enfermedad grave [65].
En la infección por el virus SARS-CoV-2 se produce un desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, con niveles aumentados de factores de coagulación e inhibición relativa del sistema fibrinolítico. La respuesta del hospedero a la infección da lugar a la tormenta de citocinas donde el dímero D se incrementa de manera significativa. En un comienzo, es el resultado de la inflamación que activa a la plasmina. Sin embargo, al progresar la inflamación junto con la presencia de deficiencia de oxígeno, se activan las moléculas inducidas por la hipoxia que pueden activar la trombina directamente. También se produce la activación de los monocitos-macrófagos que secretan factores tisulares que activan la vía extrínseca de la coagulación, lo que produce un estado de hipercoagulabilidad o incluso CID [66].
Los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa al presentar una reducción del flujo venoso (al estar en reposo por tiempos prolongados), cambios protrombóticos y daño endotelial. En conjunto, cumple con la tríada de Virchow (lesión endotelial, estasis o turbulencia del flujo sanguíneo e hipercoagulabilidad de la sangre) [67]. En la DM se da un aumento de la agregación y activación de las plaquetas, lo que también favorece al desarrollo del estado protrombótico y de hipercoagulación[61].
En pacientes con COVID-19 y DM se ha demostrado mayor elevación del dímero D a comparación de los pacientes sin DM. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo de Yuchen et al. de 341 pacientes con COVID-19 confirmado (49 de ellos con DM), el grupo de pacientes con DM tuvo valores más elevados de dímero D (0.72 mg/L) que los pacientes sin DM (0.50 mg/L)[68]. En otro estudio de 174 pacientes con COVID-19, los pacientes con DM presentaron niveles más altos de dímero D que los pacientes sin DM. Finalmente, los resultados demuestran que los pacientes con DM tienen un riesgo más alto de estado de hipercoagulabilidad, que conlleva un peor pronóstico. El mayor riesgo en estos pacientes podría justificar el tratamiento con anticoagulantes en dosis profilácticas durante la hospitalización[69].

Otras alteraciones asociadas

Las complicaciones tardías preexistentes en los pacientes con DM como la cardiopatía isquémica y la enfermedad renal diabética tienen como resultado complicaciones en la infección por el virus SARS-CoV-2, como lo son insuficiencia renal o cardíaca [1].
Los niveles más bajos de albúmina y niveles de PCR más elevados han sido asociados con un peor pronóstico en pacientes con DM y COVID-19. Tal como en el caso del estudio de Yuchen et al. de 341 pacientes con COVID-19 confirmado, 49 de ellos con DM; donde este grupo tuvo niveles más bajos de albúmina (36.2 g/L vs. 39.8 g/L) y valores más altos de PCR (2.51 vs 1.74) [68].
La DM es una enfermedad asociada con disfunción autonómica. En esta patología, la actividad simpática se hiperactiva junto con la retirada de la actividad parasimpática. Aunado a eso, la inflamación por COVID-19 también provoca alteración de este sistema que podría suscitar un mayor dominio del sistema simpático, lo que podría conducir a un aumento de la mortalidad[70].

RECOMENDACIONES DE ADAPTACIONES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DM Y COVID-19

El tratamiento de la DM debe adecuarse según el estadio de la enfermedad debido a que podría modificar el curso de esta y considerarse una más de las alteraciones y empeorar el pronóstico. Referente a la insulina y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 estos pueden usarse de manera segura en pacientes con DM y COVID-19 incluso en pacientes graves. En el caso de los pacientes hospitalizados, no se recomienda utilizar tiazolidinedionas e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (I-SGLT2). Las tiazolidinedionas debido a que entre sus efectos adversos está que provoca edema, aumento de peso y que tiende a agravar enfermedades cardíacas. Asimismo, los I-SGLT2 no son recomendados porque inducen diuresis osmótica y potencial deshidratación, lo que se ha sugerido como un factor de riesgo de lesión renal aguda y cetoacidosis. Además, las sulfonilureas tampoco se recomiendan en enfermedad grave debido al riesgo de hipoglicemia. Por otro lado, la metformina se recomienda en pacientes ambulatorios, pero no en aquellos con enfermedad grave debido al riesgo intrínseco de acidosis láctica especialmente en enfermos renales, hepáticos o si ocurre deshidratación. Los agonistas del GLP-1 podrían ser una opción ideal para el tratamiento de pacientes con DM2 en riesgo de enfermedad cardiovascular y renal debido a sus efectos beneficiosos [71] .

CONCLUSIÓN

En definitiva, la DM y la COVID-19 son enfermedades que no solamente han afectado a los sistemas de salud, sino que, favorablemente, han estimulado a la ciencia y la política se unan para responder a las expectativas de la población tanto económicas como científicas. Ambas pandemias, tratadas en el presente trabajo, tienen una interacción bidireccional, ya que la COVID-19 empeora el control glicémico y la DM incrementa la severidad y, en consecuencia, la mortalidad por COVID-19. Es relevante subrayar que, la adecuada adherencia al tratamiento favorece el control glucémico. Estas personas deben prestar especial atención a la prevención manteniendo sana distancia, el uso de mascarillas y el lavado constante de manos. Considerando lo anterior, los profesionales de la salud deben mantenerse en continua actualización para ofrecer tratamientos adecuados y reducir la evolución desfavorable. El sistema de salud debe garantizar el respeto de los derechos humanos de estas personas, ofreciendo un adecuado tratamiento, atención, infraestructura, y servicios. Finalmente, este análisis demuestra que el conocimiento obtenido hasta este momento de la pandemia sobre la relación entre la infección por el virus SARS-CoV-2 y DM parece ser considerable, sin embargo, aún quedan muchas cosas por aprender.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradecemos al personal de salud que ha estado frente a la batalla contra la COVID-19 y dedicamos el presente artículo a su esfuerzo. Igualmente, agradecemos a nuestras familias, al Dr. Gustavo Bobadilla Olaje por su apoyo durante el proceso de investigación y redacción, al Dr. Carlos Boroel Cervantes por su ayuda en la revisión y al Dr. Carlos Arturo Velázquez Contreras porque sin el conocimiento que nos otorgó esto no hubiera sido posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. Mol Metab. 2020;39(101044):101044.
2. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, classification and diagnosis of DM. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019;127(S 01):S1–7.
3. Kadkhoda K. COVID-19: an Immunopathological View. mSphere; 2020, 5(2), e00344-20.
4. Madrigal, J., Quesada, M., García, M., Solano, A.SARS CoV-2, manifestaciones clínicas y consideraciones en el abordaje diagnóstico de COVID19. 2020; 85 (629):13-21 /
5. KaInternational Diabetes Federation. 9th ed. 2017. IDF Diabetes Atlas.

6. INEGI, Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaria de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018: Presentación de resultados [Internet]. México; 2018. Disponible: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf

7. Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard, [Internet]. 2021

8. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020;75(7):1730–41.

9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475–81.

10. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020;323(18):1775–1776.

11. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and DM: An unholy interaction of two pandemics. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):513–7

12. Zhu, L., She, Z., Cheng, X., Qin, J., Zhang, X., Cai, J., et al Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. Cell metabolism, 2020; 31(6), 1068–1077.e3.

13. Kumar A, Arora A, Sharma P,Anikhindi S., Bansal, N., Singla,V., Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):535-545.

14. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(13):382-386

15. McBride, R., van Zyl, M., & Fielding, B. C. (2014). The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. Viruses, 6(8), 2991–3018.

16. Wang, M.-Y., Zhao, R., Gao, L.-J., Gao, X.-F., Wang, D.-P., & Cao, J.-M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, biology, and structure-based therapeutics development. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 10, 587269.

17. Bassendine M, Bridge S, McCaughan G COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) in disease severity? J Diabetes 2020; 12:649–658.

18. Dabanch J. Emergencia de SARS-CoV-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos [Emerging SARS-COV-2. Basic information about epidemiology, origin source, structure and pathogenicity of SARS-COV-2 for clinicians]. Revista Médica Clínica Las Condes, 2021; 32(1), 14–19.

19. Lima -Martínez, M. Carrera, C., Madera-Silva, M., Marín, W., & Contreras, M., COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. COVID-19 y DM: una relación bidireccional. Clínica e investigación en arteriosclerosis : publicación oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, 2020; S0214-9168(20)30105-4.

20. Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nature Reviews. Immunology, 20(6), 363–374.

21. Lee, W., Wheatley, A, Kent, S. DeKosky, B. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. Nat Microbiol 2020; 5, 1185–1191

22. Osuchowski, M., Winkler, M., Skirecki, T., Cajander, S., Shankar-Hari, M., Lachmann, G., et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. The Lancet. Respiratory medicine,2021; S2213-2600(21)00218-6.

23. Erener S. Diabetes, infection risk anRozado, J., Ayesta, A., Morís, C., & Avanzas, P. (2020). Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardiaca. Revista Española de Cardiología Suplementos, 20, 2–8.

24. Kumar, M., & Al Khodor, S. (2020). Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *Journal of Translational Medicine*, *18*(1), 353.

25. Rozado, J., Ayesta, A., Morís, C., & Avanzas, P. (2020). Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardiaca. Revista Española de Cardiología Suplementos, 20, 2–8.

26. Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., & Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. BMJ (Clinical Research Ed.), 371, m3862.

27. Lim, S., Bae, J. H., Kwon, H.-S., & Nauck, M. A. COVID-19 and DM: from pathophysiology to clinical management. Nature Reviews. Endocrinology, 2021; 17(1), 11–30.

28. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira N. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. Diabetes Res Clin SPract. 2020;162:108142.

29. Soler, M. J., Lloveras, J., & Batlle, D. (2008). Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. Medicina clinica, 131(6), 230–236.

30. Hamming, I., Cooper, M. E., Haagmans, B. L., Hooper, N. M., Korstanje, R., Osterhaus, A. D. M. E., … van Goor, H. (2007). The emerging role of ACE2 in physiology and disease. The Journal of Pathology, 212(1), 1–11.

31. Pathangey G, Fadadu P, Hospodar A, Abbas A. Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19: patients, comorbidities, and therapies. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2021;320(3):L301–30.

32. Sandooja R, Vura NVRK, Morocco M. Heightened ACE activity and unfavorable consequences in COVID-19 diabetic subjects. Int J Endocrinol. 2020;2020:7847526.

33. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and DM at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 2020;8(4):e21.

34. Fosbøl E, Butt J, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. JAMA. 2020;324(2):168–177

35. ElAbd, R., AlTarrah, D., AlYouha, S., Bastaki, H., Almazeedi, S., Al-Haddad, et al, Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers (ARB) Are Protective Against ICU Admission and Mortality for Patients With COVID-19 Disease. Frontiers in medicine, 2021; 8, 600385.pr

36. Bellido V, Pérez A. Consequences of COVID-19 on people with diabetes. Endocrinol Diabetes Nutr. 2020;67(6):355–6.

37. Luján D, Guatibonza-García V, Pérez-Londoño A, Mendivil CO. COVID-19 y fisiopatología de la diabetes. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo. 2020;7(2S):67–71.

38. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(10):823–33

39. Pérez-Martínez, P., Carrasco, F. J., Carretero, J., Gómez, R.. Resolviendo una de las piezas del puzle: COVID-19 y diabetes tipo 2 [Solving one of the pieces of the puzzle: COVID-19 and type 2 diabetes]. Revista Clinica Espanola, 2020; 220(8), 507–510.

40. Medina-Chávez JH, Colín-Luna JI, Mendoza-Martínez P, Santoyo-Gómez DL, Cruz-Aranda J Recomendaciones para el manejo del paciente con hiperglucemia o DM y COVID-19. Med Int Méx. 2020;36(3):344-356)

41. Aguilar F, Suclupe D, Vega J. Sindemia por COVID-19 y DM tipo II: una peligrosa interacción. Rev. electron. Zoilo. 2021; 46(3).

42. Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., … Terrier, B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. Science (New York, N.Y.), 2020; 369(6504), 718–724.

43. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. J Diabetes Complications. 2020;34(9):107637.

44. Aguilar-Gamboa FR, Suclupe-Campos DO, Vega-Fernández JA. Sindemia por COVID-19 y DM tipo II: una peligrosa interacción. Rev. electron. Zoilo. 2021; 46(3).

45. Zeng Z, Yu H, Chen H, Qi W, Chen L, Chen G, et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. Crit Care. 2020;24(1):525.

46. Govender, N., Khaliq, O. P., Moodley, J., & Naicker, T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Primary Care Diabetes*. 2021.

47. Vankadari N. Structure of Furin Protease Binding to SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein and Implications for Potential Targets and Virulence. The journal of physical chemistry letters, 2020; 11(16), 6655–6663.

48. Ganesan, S, Venkatratnam, P., Mahendra, J. Devarajan, N., Increased mortality of COVID-19 infected diabetes patients: role of furin proteases. Int J Obes 2020; 44, 2486–2488

49. Ji H-L, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. Physiol Rev. 2020;100(3):1065–75.

50. Wijnant, S., Jacobs, M.,Van, H. Lapauw, B., Joos, G.,1 Bracke, K., Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 Receptor, in Lung Tissue of Patients With Type 2 Diabetes, Diabetes 2020;69:2691–2699.

51. Prakash S., Pritam, M., Pandey, B., Prasad,T., Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. J. Med. Virol. 2020; 93, 275

52. Richardson, S., Hirsch, J., Narasimhan, M., Crawford, J., McGinn, T., Davidson, K., Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA,2020; 323(20), 2052–2059.

53. Means, C. (2020). Letter to the Editor: Mechanisms of increased morbidity and mortality of SARS-CoV-2 infection in individuals with diabetes: what this means for an effective management strategy. Metabolism: Clinical and Experimental, 108(154254), 154254.

54. Wang, C., Xie, J., Zhao, L., Fei, X., Zhang, H., Tan, Y., Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesisof two severe COVID-19 patients, The Lancet, 2020; 57

55. Nägele, M., Haubner, B., Tanner, F., Ruschitzka, F., & Flammer, A. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. Atherosclerosis, 2020: 314, 58–62.

56. Tales O.,, Melo I., Cardoso-Sousa L., Santos I., El Zoghbi M., Shimoura C., et al, Pathophysiology of SARS-CoV-2 in Lung of Diabetic Patients, Frontiers in Physiology, 2020: 11, 1506

57. Varga, Z., Flammer, A., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., et al Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet (London, England), 2020; 395(10234), 1417–1418.

58. Jin, Y., Ji, W., Yang, H., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. Signal transduction and targeted therapy,2020; 5(1), 293.

59. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys, A., Wimmer, R. A., Stahl, M. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. Cell. 2020;181(4):905-913.e7.

60. Maiuolo, J., Mollace, R., Gliozzi, M., Musolino, V., Carresi, C., Paone, S., et al The Contribution of Endothelial Dysfunction in Systemic Injury Subsequent to SARS-CoV-2 Infection. International journal of molecular sciences, 2020; 21(23), 9309. https://doi.org/10.3390/ijms21239309

61. Torres-Tamayo, M., Caracas-Portillo, N. A., Peña-Aparicio, B., Juárez-Rojas, J. G., Medina-Urrutia, A. X., & Martínez-Alvarado, M. Coronavirus infection in patients with diabetes. Infección por coronavirus en pacientes con diabetes. Archivos de cardiologia de Mexico;2020, 90(Supl), 67–76.

62. Takeda Y, Matoba K, Sekiguchi K,Nagai,Y., Yokota, T., Utsunomiya K., et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes. Biomedicines. 2020;8(7):182.

63. Jin, Y., Ji, W., Yang, H. Chen, S., Zhang, W., Duan, G., Endothelial activation, and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. Sig Transduct Target Ther 2020; 5, 293 (2020).

64. Sánchez J., Peniche K, González E.,, Orantes, L., Monares E., Perez O, et al Glycosylated hemoglobin as a predictor of mortality in severe pneumonia by COVID-19, Expert Review of Respiratory Medicine, 2021.

65. Pasquarelli-do-Nascimento G., Braz-de-Melo H., Socorro S., Santos I., Kobinger G., Magalhães K.Hypercoagulopathy and Adipose Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity .Frontiers in Endocrinology. 2020; 11, 530

66. Guo W, Li M, Dong Y., Zhou H, Zhang Z,Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 2020;36:e3319

67. Vivas, D., Roldán, V., Esteve-Pastor, M., Roldán, I., Tello-Montoliu, A., Ruis-Nodar, J. et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. Revista espanola de cardiologia, 2020; 73(9), 749–757

68. Yuchen C, Dong Y, Biao C, Jian C, Anlin P, Chen Y et al, Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication, Diabetes Care 2020; 43(7): 1399-1407.

69. Wang, Z., Du, Z., Zhao, X., Guo, F., Wang, T., & Zhu, F. Determinants of increased fibrinogen in COVID-19 patients with and without diabetes and impaired fasting glucose. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2021; *27*, 1076029621996445.

70. Boccardi, V. Autonomic dyshomeostasis in patients with DM during COVID-19. Nat Rev Endocrinol 17,2021; 189.

71. Orioli L, Hermans M, Thissen J, Maiter D, Vandeleene, B, Yombi J, COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. Ann Endocrinol (Paris)2020;81 (2-3), 101-109