Covid-19 y diabetes

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Miércoles, 15 Abril 2020 15:16
Escrito por: Sofia
Visitas: 9295

Un aprendizaje en progreso

Akhtar Hussain et al. Diabetes Research and Clinical Practice, 6 de abril de 2020

Resumen

Objetivos: El objetivo de este estudio fue revisar las características generales del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) y proporcionar una mejor comprensión de la enfermedad en personas con diabetes, así como su manejo.

Métodos: Se realizó una búsqueda de artículos en las bases de datos de PubMed y Google académico hasta el 2 de abril de 2020, con las siguientes palabras clave: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "infección", "patogénesis", "período de incubación", " transmisión "," características clínicas "," diagnóstico "," tratamiento "," diabetes ", con la interposición de “Y “.

Resultados: El espectro clínico de COVID-19 es heterogéneo, desde síntomas leves hasta síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia orgánica múltiple y muerte. La edad avanzada, diabetes y otras comorbilidades se informan como predictores significativos de morbilidad y mortalidad. La inflamación crónica, el aumento de la actividad de coagulación, el deterioro de la respuesta inmune y el posible daño pancreático directo por SARS-CoV-2 podrían estar entre los mecanismos subyacentes de la asociación entre diabetes y COVID-19.

No existe evidencia concluyente para apoyar la interrupción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los bloqueadores de los receptores de angiotensina debido a COVID-19 en personas con diabetes. Se debe tener precaución ante posibles eventos de hipoglucemia con el uso de cloroquina en estos pacientes. Las estrategias terapéuticas adaptadas al paciente, el monitoreo riguroso de la glucosa y la consideración cuidadosa de las interacciones farmacológicas podrían reducir los resultados adversos.

Conclusiones: Se hacen sugerencias sobre los posibles mecanismos patológicos de la relación entre diabetes y COVID-19, y su manejo. No se pueden establecer conclusiones definitivas basadas en evidencia limitada actual. Se justifica la investigación adicional con respecto a esta relación y su manejo clínico.

Puntos destacados:

Phoca PDF

- **La diabetes mellitus se ha asociado con severidad y muerte en pacientes con COVID-19.**

- **La inflamación crónica, el aumento de la actividad de coagulación, el deterioro de la respuesta inmune y el posible daño pancreático directo por SARS-CoV-2 podrían estar entre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que contribuyen al aumento de la morbilidad y mortalidad de COVID-19 en personas con diabetes.**

- **La evidencia clínica no respalda la interrupción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los bloqueadores de los receptores de angiotensina en personas con diabetes y COVID-19.**

- **Se debe tener precaución para evitar posibles eventos de hipoglucemia relacionados con el uso de cloroquina en personas con diabetes y COVID 19.**

- **Los niveles de glucosa deben controlarse rigurosamente, y pueden ser necesarios ajustes de dosis de medicamentos antidiabéticos.**

- **Las estrategias terapéuticas adaptadas al paciente, los enfoques de equipo multidisciplinario y los umbrales más bajos para la hospitalización de pacientes con diabetes y COVID-19 pueden tener un impacto positivo en sus resultados.**

Comentarios:

Aunque todavía no se conocen los mecanismos fisiopatológicos, se ha observado que la mayoría de los casos graves y fatales con COVID-19 se han producido en ancianos o en pacientes con comorbilidades subyacentes, particularmente enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar y renal crónica, hipertensión y cáncer.

Un meta-análisis chino que incluyó a 1527 pacientes mostró que las comorbilidades metabólicas cardiovasculares más prevalentes con COVID 19 eran hipertensión (17,1%) y enfermedad cardiovascular cerebrovascular (16,4%), seguido de diabetes (9.7%). En este informe, los pacientes con diabetes o hipertensión tuvieron un aumento de 2 veces en el riesgo de enfermedad grave o que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), mientras que aquellos con enfermedad cardio-cerebrovascular tuvieron un aumento de 3 veces. En un subconjunto de 355 pacientes con COVID-19 en Italia que murieron, el número medio de afecciones subyacentes preexistentes fue de 2,7, y

Phoca PDF

solo 3 pacientes no tenían ninguna comorbilidad. Se ha informado constantemente que, además de la neumonía, el SARS-CoV-2 puede causar daños a otros órganos, incluidos el corazón, el hígado y los riñones.

Por lo tanto, se debe prestar total atención al tratamiento de las comorbilidades originales, especialmente en pacientes mayores con afecciones subyacentes ya graves.

Asociación entre COVID-19 y diabetes

Diabetes e infección: consideraciones generales y mecanismos potenciales

La relación entre diabetes e infección ha sido reconocida clínicamente durante mucho tiempo. Las infecciones, particularmente la gripe y la neumonía, a menudo son comunes y más graves en personas mayores con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Sin embargo, la evidencia sigue siendo controvertida sobre si la diabetes en sí misma aumenta la susceptibilidad e impacta en los resultados de las infecciones, o las comorbilidades cardiovasculares y renales que con frecuencia se asocian con la diabetes son los principales factores involucrados.

La diabetes y la glucemia no controlada se informaron como predictores significativos de gravedad y muerte en pacientes infectados con diferentes virus, incluida la influenza pandémica A en 2009 (H1N1), SARS-CoV y MERS-CoV. Actualmente, informes de China e Italia demostraron que los pacientes mayores con enfermedades crónicas, incluida la diabetes, tenían un mayor riesgo de sufrir COVID-19 grave y mortalidad.

Existen pocos datos sobre el metabolismo de la glucosa y el desarrollo de complicaciones agudas de la diabetes (p. Ej., cetoacidosis) en pacientes con COVID-19. **La infección por SARS-CoV-2 en personas con diabetes posiblemente desencadena condiciones de estrés más altas, con una mayor liberación de hormonas hiperglucémicas, por ejemplo, glucocorticoides y catecolaminas, lo que lleva a un aumento de los niveles de glucosa en sangre y una variabilidad anormal de la glucosa. Por otro lado, un estudio retrospectivo de Wuhan informó que alrededor del 10% de los pacientes con DM2 y COVID-19 sufrieron al menos un episodio de hipoglucemia.** La hipoglucemia moviliza monocitos proinflamatorios y aumenta la reactividad plaquetaria, lo que contribuye a una mayor mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes. Sin embargo, aún se desconoce en gran medida cómo ocurre exactamente la respuesta inflamatoria e inmune en estos pacientes, así como si la hiperglucemia o la hipoglucemia pueden alterar la

Phoca PDF

virulencia del SARS-CoV-2, o si el virus mismo interfiere con la secreción de insulina o el control glucémico. Además, el impacto del tratamiento habitual con medicamentos para la diabetes en los resultados de COVID-19, así como los enfoques terapéuticos para COVID-19 en la regulación de la glucosa, permanecen sin especificar.

La diabetes es una afección inflamatoria crónica caracterizada por múltiples anomalías metabólicas y vasculares que pueden afectar la respuesta a los patógenos.

La hiperglucemia y la resistencia a la insulina promueven una mayor síntesis de productos finales de glucosilación (AGE) y citokinas proinflamatorias, estrés oxidativo, además de estimular la producción de moléculas de adhesión que median la inflamación. Este proceso inflamatorio puede componer el mecanismo subyacente que conduce a una mayor propensión a infecciones, con peores resultados en pacientes con diabetes.

La diabetes mal controlada se ha relacionado con una respuesta proliferativa inhibida de los linfocitos a diferentes tipos de estímulos, así como un funcionamiento deteriorado de monocitos / macrófagos y neutrófilos. Una anormal reacción de hipersensibilidad de tipo retardado y la disfunción de la activación del complemento también se han descrito en pacientes con diabetes. Los estudios *in vitro* han demostrado que la exposición de las células epiteliales pulmonares a altas concentraciones de glucosa aumenta significativamente la infección y replicación del virus de la influenza. En modelos animales, los cambios pulmonares estructurales se han relacionado con la diabetes, como el aumento de la permeabilidad vascular y el colapso del epitelio alveolar. Por otro lado, los pacientes con diabetes generalmente presentan una reducción significativa en la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1).

Aspectos de la patogénesis del SARS-CoV-2 e implicancias potenciales para el manejo clínico de pacientes con COVID-19 y diabetes

Los pacientes con COVID-19 comúnmente muestran linfocitopenia al ingreso y, en menor medida, trombocitopenia y leucopenia, que son más prominentes entre aquellos con enfermedad grave. Además, los niveles elevados de citokinas proinflamatorias, incluidas la interleucina-6 (IL-6) y la proteína C reactiva, así como una mayor actividad de coagulación, marcada por concentraciones más altas de dímero d, también se asociaron con la gravedad del cuadro. En la DM2, además del marcado proceso inflamatorio discutido previamente, se produce un

Phoca PDF

desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, con niveles aumentados de factores de coagulación e inhibición relativa del sistema fibrinolítico. Tanto la resistencia a la insulina como la DM2 están asociadas con disfunción endotelial y agregación y activación de plaquetas aumentadas. Estas anormalidades favorecen el desarrollo de un estado pro-trombótico hipercoagulable. Además, la aterosclerosis, la inflamación vascular y la disfunción endotelial también son parte de la patogénesis de otras afecciones crónicas, por ejemplo, hipertensión y enfermedades cardiovasculares. Los estudios en animales con SARSCoV informaron que la edad avanzada estaba relacionada con defectos en la función de las células T y de las células B y con marcadores de inflamación en exceso. **Por lo tanto, la DM2 sola o en asociación con la edad avanzada, la hipertensión y/o las enfermedades cardiovasculares pueden contribuir a un control deficiente de la replicación del SARS-CoV-2 y una respuesta proinflamatoria más prolongada, lo que puede conducir a peores resultados.**

La entrada viral en las células huésped es un componente fundamental de la transmisión entre especies, particularmente para los coronavirus (CoV). Tras la exposición del huésped al virus, todos los CoV, a través de una proteína “espiga”, se unen a las células que expresan receptores específicos. Después de unirse a las células objetivo, la proteasa de la célula huésped escinde la espiga, lo que permite que el virus ingrese y se replique. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) ha sido identificada como uno de los principales receptores tanto para el SARS-CoV como para el SARS-CoV-2. ACE2 se expresa ampliamente en el tracto respiratorio, corazón, riñones, intestinos, neuronas cerebrales, endotelio de arterias y venas, células inmunes y páncreas. Un estudio chino comparó a 39 pacientes con SARS-CoV sin diabetes previa, que no recibieron tratamiento con esteroides, con 39 hermanos emparejados sanos y mostró que 20 de los 39 pacientes con SARS-CoV desarrollaron diabetes durante la hospitalización. Dado que la inmuno-tinción para ACE2 era fuerte en los islotes pancreáticos, **se sugirió que el SARS-CoV podría haber dañado los islotes y causar diabetes mellitus aguda dependiente de insulina.**

Por lo tanto, aunque se necesita evidencia adicional, el daño pancreático también puede estar presente en pacientes con COVID-19, posiblemente contribuyendo a peores resultados en sujetos con diabetes.

Estudios anteriores han informado una disminución de la mortalidad y la intubación endotraqueal en pacientes con neumonía viral que estaban en uso continuo de inhibidores de la ECA (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA). Se postula que estos medicamentos tienen efectos inmunomoduladores significativos y reducen la respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica al disminuir las citokinas. Son

Phoca PDF

comúnmente utilizados por personas con diabetes e hipertensión, por lo tanto, su impacto en el curso clínico de COVID-19 ha sido ampliamente debatido. Teniendo en cuenta que ACE2 es un receptor funcional para el SARS-CoV-2 y que los inhibidores de la ECA y los BRA pueden aumentar sus niveles, se ha argumentado que estos medicamentos podrían afectar negativamente el resultado de los pacientes con COVID-19. Por el contrario, algunos han abogado por que los IECA y los BRA podrían ser más bien beneficiosos. La infección por SARS-CoV y la proteína espiga del virus reducen la expresión de ACE2. Los ratones inyectados con la espiga de SARS-CoV presentaron insuficiencia pulmonar aguda empeorada, que podría atenuarse al bloquear la vía renina-angiotensina.

Un análisis retrospectivo realizado en 112 pacientes con COVID-19 y ECV no mostró una diferencia significativa en la proporción de medicamentos IECA / BRA entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes. Al igual que los IECA y los BRA, el ibuprofeno y las tiazolidinedionas también pueden aumentar los niveles de ACE2, lo que genera preguntas sobre la seguridad de estos medicamentos en pacientes con COVID-19.

Aunque la diabetes se ha asociado con peores resultados en pacientes con COVID-19, la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 puede no ser mayor en personas con diabetes. Según varios estudios, la prevalencia de diabetes en personas infectadas con el virus es casi la misma que en la población general, incluso un poco más baja. Un meta-análisis de 12 estudios que describen datos de 2,108 pacientes chinos con COVID-19 informó una prevalencia de diabetes del 10,3%, similar a la prevalencia nacional del 10,9% informada en 2013. Aunque el sub-registro puede ser un problema a considerar, no deben descartarse los posibles mecanismos biológicos. Se ha demostrado que la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) es el receptor principal de MERS-CoV. Dado que los inhibidores de DPP-4 se utilizan comúnmente en el tratamiento de la diabetes en todo el mundo, las investigaciones futuras deberían explorar si DPP-4 también puede actuar como receptor del SARS-CoV-2, contribuyendo así a un posible efecto protector de estos medicamentos contra COVID-19.

Hasta el momento, no se ha aprobado oficialmente ningún medicamento o vacuna anti-SARS-CoV-2 para el tratamiento con COVID-19. Se están realizando varios ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de las posibles alternativas, incluidos remdesivir, tocilizumab, lopinavir / ritonavir, ribavirina, interferón, fosfato de cloroquina, arbidol, entre otros. Una opción farmacológica prometedora de relevancia para pacientes con diabetes es la cloroquina y su análogo de hidroxilo, hidroxicloroquina. Ampliamente utilizada para la malaria y las enfermedades autoinmunes, la cloroquina también se ha informado como un posible fármaco antiviral de amplio espectro. Aunque

Phoca PDF

la eficacia y la seguridad de la cloroquina en el tratamiento con COVID-19 siguen sin estar claras, un estudio reciente demostró que el fármaco fue altamente efectivo para controlar la infección por SARS-CoV-2 *in vitro*. Además de su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, la cloroquina aumenta el pH endosómico e interfiere con la glucosilación de los receptores celulares de SARS-CoV, bloqueando así la infección viral.

Los resultados preliminares de más de 100 pacientes incluidos en un ensayo clínico chino mostraron que la cloroquina era superior al grupo control para acortar el curso de la enfermedad, inhibir la exacerbación de la neumonía, promover una conversión negativa del virus y una mejoría radiológica sin efectos secundarios graves. Por otro lado, varios estudios han informado que la hidroxicloroquina mejora el control glucémico en pacientes con diabetes descompensada â□□â□□y en aquellos resistentes al tratamiento. Incluso, en la India se ha aprobado para tratar la DM2 como una terapia complementaria en pacientes que no alcanzan los objetivos glucémicos con otros dos medicamentos orales. Aunque la inflamación se asocia con un control deficiente de la glucosa, el mecanismo subyacente del efecto hipoglucémico de la hidroxicloroquina sigue sin estar claro. Se ha descrito que la cloroquina aumenta la respuesta del péptido C, reflejando potencialmente una mejoría en la función de las células Î² pancreáticas. La reducción de la degradación de la insulina intracelular y el aumento de la acumulación de insulina también se han identificado como posibles efectos de la hidroxicloroquina en modelos animales. **Dado el impacto previamente informado de la cloroquina / hidroxicloroquina en el metabolismo de la glucosa, se debe tener precaución cuando el medicamento se administra a pacientes con diabetes y COVID-19. Puede ser necesario un ajuste de dosis de los medicamentos antidiabéticos orales y / o insulina para prevenir posibles eventos hipoglucémicos.**

El efecto de los corticosteroides sobre COVID-19 también está bajo investigación. El daño pulmonar agudo y el SDRA se deben en parte a la respuesta inmune del huésped. Si bien los corticosteroides suprimen la inflamación pulmonar, también inhiben la inmunidad y la eliminación de patógenos. En las infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV, la histología pulmonar mostró inflamación y daño alveolar difuso. Por lo tanto, los corticosteroides fueron ampliamente aplicados. Sin embargo, la evidencia no mostró beneficios, más bien se informó un retraso en la eliminación del ARN viral o un aumento de la mortalidad y de la tasa de complicaciones, como diabetes, psicosis y necrosis avascular. La orientación provisional de la OMS sobre el manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave cuando se sospecha infección por SARS-CoV-2 desaconseja el uso de corticosteroides fuera de los ensayos clínicos. **Teniendo en cuenta el efecto hiperglucémico y el impacto de**

Phoca PDF

estos medicamentos en la respuesta inmune, se debe tener especial precaución en pacientes con diabetes incluidos en los ensayos que evalúan la seguridad y la eficacia de los corticosteroides para COVID-19.

No hay datos disponibles sobre el manejo más apropiado de pacientes con diabetes infectados por SARS-CoV-2, así como de pacientes con COVID-19 que desarrollan descompensación glucémica. El monitoreo riguroso de la glucosa y la consideración cuidadosa de las interacciones farmacológicas pueden atenuar el empeoramiento de los síntomas y los resultados adversos.

Aunque la hiperglucemia suele ser la principal preocupación en este contexto, no se debe descartar la posibilidad de episodios de hipoglucemia como resultado de la interacción entre el tratamiento farmacológico, la patogénesis viral y las alteraciones metabólicas típicas de la diabetes.

Las estrategias terapéuticas adaptadas al paciente y los objetivos óptimos de control de la glucosa deben formularse en función de la gravedad de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y complicaciones relacionadas con la diabetes, la edad y otros factores. Puede ser necesario un enfoque multidisciplinario, que incluya infectólogos, endocrinólogos, neumólogos, psicólogos, nutricionistas y especialistas en rehabilitación de ejercicio durante los períodos prolongados de hospitalización y recuperación. Se debe prestar especial atención a las personas con nefropatía diabética o complicaciones cardíacas relacionadas con la diabetes, ya que también tienen un mayor riesgo de COVID-19 grave y muerte. Finalmente, el aumento de la vigilancia y las pruebas en clínicas ambulatorias de diabetes para COVID-19, así como los umbrales más bajos para la hospitalización de estos pacientes pueden tener un impacto positivo en sus resultados.

Phoca PDF