



Álvaro Lorente-Ros

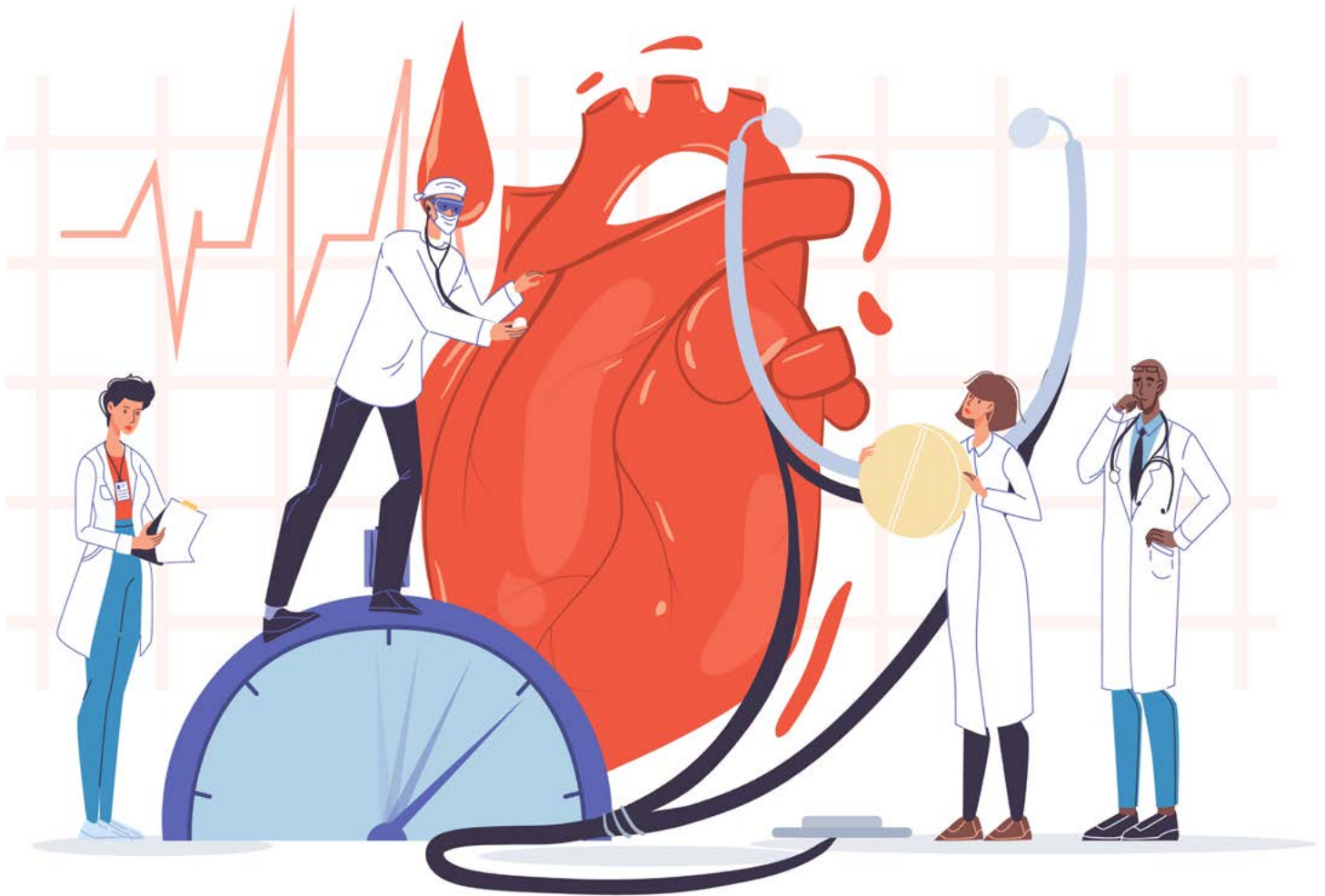
Servicio de Cardiología, *Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*

Marta Lorente-Ros

Department of Medicine, *Icahn School of Medicine at Mount Sinai;*

Mount Sinai West and Mount Sinai Morningside Hospitals, Nueva York, EEUU.

COVID-19 y afectación cardiaca en pacientes con diabetes ¿De qué evidencia disponemos?



La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección causada por el patógeno SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) que fue identificada por primera vez en diciembre de 2019. Desde entonces ha generado numerosos brotes en todo el mundo, declarándose el estado de pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. A fecha de 7 de septiembre de 2020, la enfermedad ha afectado a más de 26 millones de personas en el mundo y causado más de 870.000 muertes(1).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son múltiples; desde el estado de portador asintomático hasta la presentación como neumonía o síndrome de distrés respiratorio agudo. Además del pulmón, es frecuente que el virus afecte a otros órganos, siendo frecuentes las manifestaciones especialmente a nivel del tracto digestivo, sistema cardiovascular y sistema nervioso central.

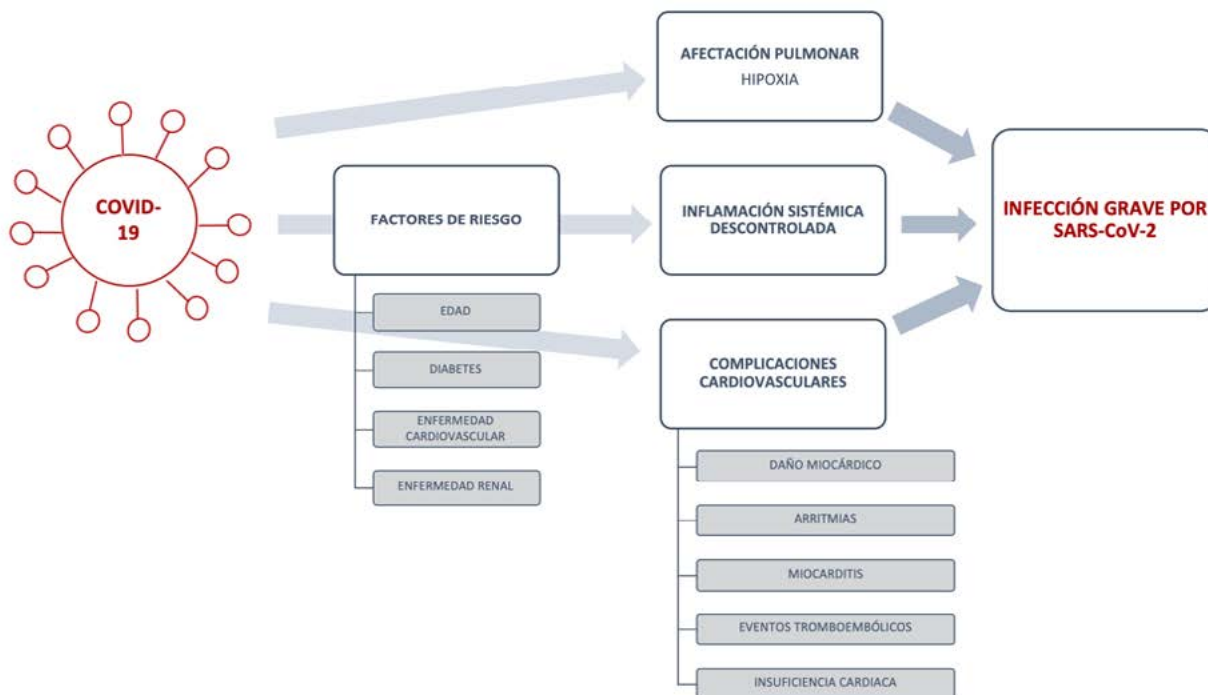
La enfermedad aguda presenta 3 fases: i) la fase de infección, ii) una fase de afectación pulmonar y iii) una fase en la que predomina la inflamación y la respuesta inmune exagerada, característica de los pacientes con COVID-19 severa.

COMORBILIDADES Y COVID-19

La edad y la presencia de comorbilidades marcan el pronóstico y la evolución de la infección por COVID-19, siendo las personas de sexo masculino, edad avanzada o con comorbilidades asociadas (como hipertensión arterial, diabetes y obesidad) los colectivos más vulnerables para las manifestaciones graves de la enfermedad (Figura 1).

La prevalencia de estas comorbilidades en pacientes hospitalizados por COVID-19 es elevada, aunque existe una cierta variabilidad de las cifras según los diferentes estudios. Por ejemplo, »

FIGURA. 1. . Interacciones entre COVID-19, factores de riesgo, diabetes, enfermedad cardiovascular y pronóstico.



- » en un metaanálisis que incluyó un total de 1527 pacientes adultos con COVID-19 la prevalencia de hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus (DM) fue del 17,1%, 16,4% y 9,7%, respectivamente (2).

Los pacientes con presencia de estas comorbilidades eran más propensos a presentar eventos clínicos adversos, presentando una mayor tasa de ventilación mecánica, ingreso en unidades de cuidados intensivos y muerte.

DIABETES Y COVID-19

La prevalencia de diabetes en los pacientes hospitalizados por COVID-19 oscila en torno al 10%, una prevalencia similar a la encontrada en la población general cuando se ajusta por edad. Esto sugiere, aunque no hay unanimidad en la literatura, que los individuos con DM no son más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2.

Sin embargo, una vez producido el contagio, sí parece que los pacientes con diabetes presentan un mayor riesgo de complicaciones. Varios estudios han asociado la presencia de DM con peores desenlaces, tales como la necesidad de ingreso en UCI y mayores tasas de mortalidad (3,4).

Existen varios factores responsables del aumento de riesgo y gravedad que padecen los pacientes con diabetes y COVID-19:

- i) Estado pro-inflamatorio sistémico. Se ha demostrado que los pacientes con DM presentan niveles más elevados de proteína C reactiva (PCR) y de la citoquina interleuquina-6 (IL-6) en contexto de la infección por COVID-19 (5), favoreciendo las complicaciones en la fase inflamatoria de la enfermedad.
- ii) Hiperglucemia. La hiperglucemia ha demostrado su efecto deletéreo tanto en la COVID-19 como en otras infecciones, por lo que mantener un adecuado con-

trol glucémico es de vital importancia tanto en domicilio como en los pacientes hospitalizados. En presencia de niveles elevados de glucosa, la actividad de los leucocitos polimorfonucleares y de las inmunoglobulinas disminuye. Asimismo, la hiperglucemia predispone al desarrollo de sobreinfecciones bacterianas y aumenta el riesgo de hospitalización por neumonía (6).

- iii) Estado protrombótico. Tanto la resistencia a la insulina como la diabetes tipo 2 se han asociado a disfunción endotelial y aumento de la agregación plaquetaria, favoreciendo eventos trombóticos que son especialmente frecuentes en el seno de la COVID-19.
- iv) La asociación de DM y enfermedad cardiovascular aumenta el grado de comorbilidad de la población con diabetes y, por tanto, repercute negativamente en el pronóstico.

FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS Y COVID

Los fármacos antidiabéticos tienen dianas terapéuticas que son de interés en la infección por coronavirus. La metformina, un fármaco de primera línea usado en el tratamiento de la DM tipo 2, tiene efectos antiproliferativos e inmunomoduladores y ha demostrado ser un factor protector en modelos animales con neumonía. Además, parece tener un efecto beneficioso sobre la mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y diabetes. Los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP4) son otro grupo de fármacos de uso común en personas con diabetes que pueden tener relevancia en la fisiopatología de la infección. La DPP4 actúa como receptor para el MERS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio) y se ha postulado una interacción plausible entre el DPP4 y el receptor del SARS-CoV-2. Estos datos están basados en estudios preclínicos y no existe de momento evidencia firme sobre la mag-

nitud de estos efectos. Sin embargo, parece juicioso mantener el tratamiento con estos fármacos en pacientes con diabetes en ausencia de contraindicaciones(4).

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES Y DIABETES EN COVID-19:

Existen diferentes formas de afectación cardiaca en pacientes con COVID-19: desde la detección de marcadores de daño miocárdico en sangre (como la troponina, una proteína del músculo cardiaco) hasta el desarrollo de miocarditis, arritmias, insuficiencia cardiaca o eventos tromboembólicos. También se ha sugerido un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio en el periodo de convalecencia debido a la desestabilización de las placas de ateroma (7).

Tanto la afectación cardiaca como la presencia de comorbilidades se han asociado a una mayor mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. Por ejemplo, en un estudio con 707 pacientes realizado en nuestro medio, la mortalidad se modificaba de forma significativa según la presencia o no de daño miocárdico y de comorbilidades (entre las que se encuentra la diabetes) (figura 2)(8).

Globalmente, los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular y otras comorbilidades asociadas, tales como la obesidad o la hipertensión arterial. De la misma forma, en el transcurso de la infección por coronavirus los pacientes con DM presentan una mayor susceptibilidad a sufrir complicaciones cardiovasculares, así como una mayor elevación de biomarcadores de daño miocárdico, lo cual confiere un peor pronóstico a estos pacientes.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y COVID-19:

La hipertensión arterial tiene una prevalencia alta en pacientes ingresados por COVID-19, mayor aún entre aquellos que además presentan diabetes (9). Dado que

FIGURA 2. Influencia del daño miocárdico y la presencia de comorbilidades (medidas según el índice de Charlson) en el pronóstico de la COVID-19. Adaptado de Lorente-Ros et al(8).

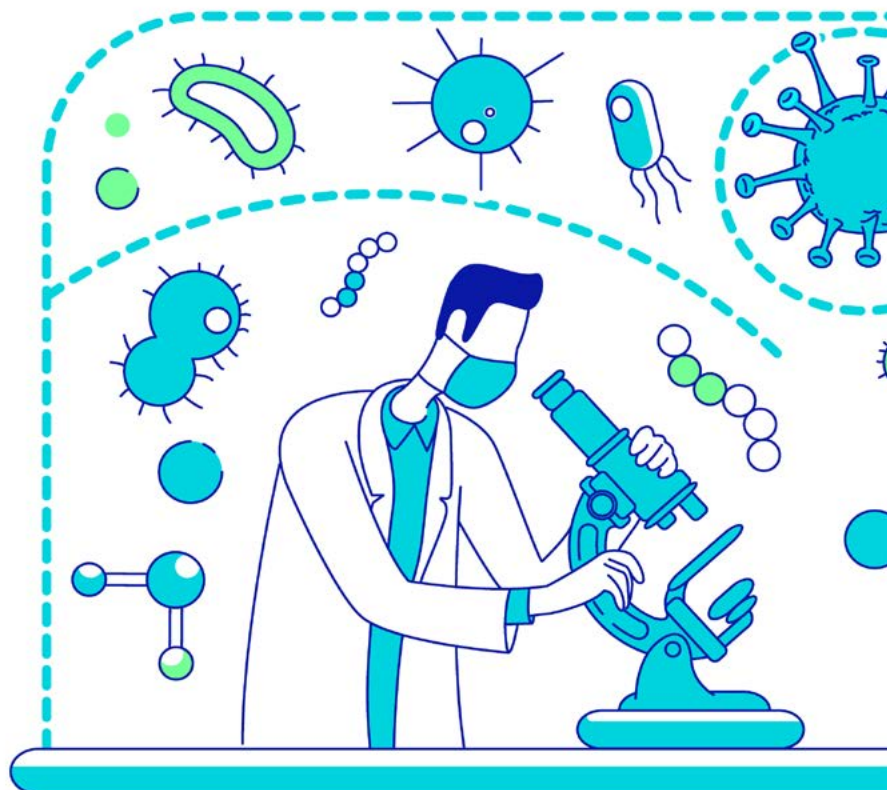
Daño miocárdico, comorbilidad y mortalidad por COVID	
PRESENCIA DE DAÑO MIOCÁRDICO Y COMORBILIDAD (SEGÚN ÍNDICE DE CHARLSON, IC)	Mortalidad a 30 días
SIN DAÑO MIOCÁRDICO Y COMORBILIDAD BAJA (IC < 4 PUNTOS)	10,1%
CON DAÑO MIOCÁRDICO Y COMORBILIDAD BAJA (IC < 4 PUNTOS)	28,3%
SIN DAÑO MIOCÁRDICO Y COMORBILIDAD ALTA (IC ≥ 4 PUNTOS)	36,1%
CON DAÑO MIOCÁRDICO Y PRESENCIA DE COMORBILIDAD ALTA (IC ≥ 4 PUNTOS)	48,6%

TANTO LA AFECTACIÓN CARDIACA COMO LA PRESENCIA DE COMORBILIDADES SE HAN ASOCIADO A UNA MAYOR MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

el SARS-CoV-2 entra a las células por medio del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), surgió en la comunidad científica cierta preocupación en relación al posible riesgo de eventos adversos que podría acarrear el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o antagonistas de los receptores de aldosterona (ARA-II), fármacos de uso frecuente en pacientes con hipertensión arterial, y cuyo uso deriva en un aumento de los receptores ACE2 en las células (10).

Sin embargo, ningún estudio clínico en humanos ha demostrado una asociación de estos fármacos con peores resultados. De hecho, la ACE 2 aumenta los niveles de angiotensina 1-7, que tiene efectos antifibróticos, antiproliferativos y antiapoptóticos, por lo que su mayor expresión podría tener un efecto global beneficioso. En cualquier caso, hasta la fecha no hay evidencia clínica fehaciente que demuestre un resultado favorable ni perjudicial del uso de estos fármacos. La recomendación »

LOS RESULTADOS DE FUTUROS ESTUDIOS, ASÍ COMO EL DESARROLLO DE NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN NOS AYUDARÁN A COMPRENDER MEJOR LA INTERACCIÓN ENTRE DIABETES, ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2, ESPECIALMENTE DE CARA A OFRECER UNA MEJOR ATENCIÓN Y NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS



» unánime de las principales sociedades científicas es, por tanto, no suspender estos fármacos en pacientes en los que están indicados.

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y DIABETES.

Los pacientes con diabetes o enfermedad cardiovascular son un colectivo especialmente vulnerable. Al igual que el resto de población, deben seguir las recomendaciones preventivas generales como el lavado frecuente de manos, uso de mascarilla y evitar en la medida de lo posible la exposición al virus. No obstante, hay que hacer hincapié en el mantenimiento de los hábitos de vida saludables y el ejercicio físico, que es de vital importancia en el control tanto de la glucemia como de las complicaciones a corto y largo plazo de la diabetes. Las medidas de confinamiento pueden tener efectos deletéreos en el control glucémico, especialmente si las personas dejan de realizar ejercicio aeróbico regular. Además, el confinamiento en domicilio evita la exposición a la luz solar

y puede generar hipovitaminosis D, que es un factor de riesgo para la resistencia a la insulina. El estrés y los cambios en la rutina diaria pueden afectar asimismo a la dieta y llevar a conductas de alimentación inapropiadas.

Por otra parte, la menor accesibilidad al sistema sanitario (por saturación de este o por restricción de desplazamientos, entre otras causas), es un reto al que nos enfrentamos tanto pacientes como médicos y que no debe impedir la realización de un adecuado seguimiento clínico. La implementación de programas de telemedicina, la monitorización y el uso de glucómetros o sistemas de monitorización continua de glucosa en domicilio y la educación al paciente, capacitándole a tomar decisiones de forma independiente, son pilares vitales en el manejo de la diabetes en estas circunstancias.

CONCLUSIONES

La COVID-19 no afecta sólo al sistema respiratorio, sino que es una enfermedad multisistémica que puede tener manifes-



taciones a varios niveles. La afectación cardiovascular es frecuente y, en caso de darse, asocia un peor pronóstico. Aún no está claro si los pacientes con diabetes o enfermedad cardiovascular asocian un mayor riesgo de contraer la infección por COVID-19. No obstante, en caso de contraer la enfermedad, las interacciones entre las múltiples patologías pueden ocasionar manifestaciones más graves de

la enfermedad.

Los resultados de futuros estudios, así como el desarrollo de nuevas líneas de investigación nos ayudarán a comprender mejor la interacción entre diabetes, enfermedad cardiovascular y la infección por SARS-CoV-2, especialmente de cara a ofrecer una mejor atención y nuevas alternativas terapéuticas. **D**

BIBLIOGRAFÍA

1. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [cited 2020 Sep 8]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 May;109(5):531–8.
3. 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*. 2020 Aug;14(4):535–45.
4. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Aug;14(4):303–10.
5. Yan, Y., Yang, Y., Wang, F., Ren, H., Zhang, S., Shi, X., Yu, X. and Dong, K., 2020. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(1), p.e001343. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001343.
6. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2020 Sep;34(9):107637.
7. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020 08;126(10):1443–55.
8. Lorente-Ros, A., Monteagudo Ruiz, J., Rincón, L., Ortega Pérez, R., Rivas, S., Martínez-Moya, R., Sanromán, M., Manzano, L., Alonso, G., Ibáñez, B. and Zamorano, J., 2020. Myocardial injury determination improves risk stratification and predicts mortality in COVID-19 patients. [published online ahead of print, 2020 Jun 26]. *Cardiol J*. 2020;10.5603/CJ.a2020.0089. DOI: 10.5603/CJ.a2020.0089
9. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020 Aug 1;116(10):1666–87.
10. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Am Heart Assoc*. 2020 07;9(7):e016219.