

Diabetes, factor de riesgo en la infección por COVID-19

Dr. Jaime Villena Chávez¹

Muy buenas noches. Agradezco a la Academia Nacional de Medicina por la invitación. Mi homenaje al Dr. Roger Guerra-García, maestro nuestro y de muchas generaciones de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, un propulsor permanente de la investigación científica en el país. Mi homenaje también a todos los médicos del país que se están enfrentando a la pandemia de COVID-19 en todos los centros de salud, muchas veces en condiciones muy precarias, y sobre todo a aquellos que han perdido la vida en esta noble misión.

Esta es la agenda que vamos a tratar. Ya desde finales del siglo pasado, enfrentamos en el mundo dos pandemias: la pandemia de diabetes y la pandemia de obesidad. La primera afecta a 463 millones de personas en el mundo, de las cuales el 8% vive en nuestra región de Centroamérica y Sudamérica, el Perú incluido. En el Perú existe una prevalencia de diabetes de 7%, con un tercio de la población peruana, como ustedes ven en la diapositiva, en estadios de prediabetes; por lo tanto, con un alto riesgo de desarrollar la enfermedad. La forma más común de la enfermedad en el Perú y en el mundo es la diabetes tipo 2, que afecta al 97% de los diabéticos en el Perú. La diabetes tipo 1 es mucho menos frecuente, al igual que la diabetes gestacional. Siempre que hablamos de diabetes, hablamos de diabetes tipo 2 y nos preocupamos de la mortalidad cardiovascular, la retinopatía, la menor expectativa de vida. A veces nos olvidamos de que la diabetes también

condiciona una mayor frecuencia de infecciones, como ven ustedes en este registro nacional del Reino Unido. En adultos mayores y en adultos hay mayor frecuencia de infecciones, mayor frecuencia de hospitalización por infecciones, y mayor frecuencia de mortalidad por esta causa. Eso depende del control metabólico valorado por la hemoglobina glucosilada: a niveles más altos, más infecciones.

La actual pandemia ha afectado ya a 26 millones de personas hasta el 4 de setiembre del presente año, el día de hoy, con una letalidad de 3,3%. El Perú lamentablemente es el tercer país con mayores casos confirmados por millón de habitantes, y el primero en mortalidad como ya se ha mencionado anteriormente. Como señaló también el Dr. Gotuzzo, la infección por el SARS-cov-2 es multisistémica, afectando múltiples órganos en el cuerpo y entre ellos el sistema endocrino, cuya manifestación más frecuente es la hiperglicemia y la cetoacidosis. A diferencia de lo que ocurre con otras epidemias como el SARS, el MERS o la influenza H1N1, el COVID-19 no es más frecuente en el diabético que en la población general. Las series que ustedes ven en la pantalla reflejan la prevalencia de diabetes en la población. Van desde el 5,3% hasta el 28% de pacientes diabéticos infectados por COVID-19. En nuestro país, en la serie de mi hospital, Cayetano Heredia, el 22% de los afectados eran diabéticos y, en una serie más pequeña del Hospital Rebagliati, el 28%.

¹ Académico de número de la Academia Nacional de Medicina, profesor principal de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, endocrinólogo en el Hospital Cayetano Heredia, Fellow del American College of Endocrinology.

En lo que sí todos están de acuerdo es en que los pacientes con diabetes se presentan con enfermedad más grave. Así es en esta serie China, en la cual se ve que los pacientes diabéticos tienen más edad, en mayor proporción son varones, tienen mayores niveles de hipertensión sistólica y diastólica, más frecuencia de fatiga y disnea. Estos pacientes, al llegar, muestran mayor prevalencia de hipertensión, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad renal crónica, lo cual obviamente va a afectar el pronóstico. Igualmente, en un mayor porcentaje muestran enfermedad pulmonar bilateral y, en el laboratorio, van a tener mayor frecuencia de leucocitosis, de neutrofilia, de linfocitos más bajos, mayores niveles de proteína C reactiva, de procalcitonina, de creatina, de dímero D, menor saturación de oxígeno y obviamente mayor glucosa.

En todas las series analizadas y en los metaanálisis se ve que el COVID-19 tiene un peor curso clínico en el diabético complicándose 2,7 veces más en estos pacientes que en la población general. Las complicaciones son: ingreso a la UCI, admisión al hospital, enfermedad clínica severa valorada por diferentes escalas como, por ejemplo, la de la OMS o la Asociación Americana de Tórax, y se sitúan entre el 1,59% y el 2,79 % con respecto a la población no diabética. En forma similar, la mortalidad es el doble en el paciente diabético que en el no diabético, y eso también varía entre el 1,75 y el 3,64 en las diferentes series. En esta diapositiva se muestra un registro importante en Gran Bretaña, donde se analiza la diabetes por separado, diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. En ambos tipos de diabetes hay un aumento de mortalidad atribuida a COVID comparada con la mortalidad total, sobre todo con la de los 2 últimos años. La mortalidad es mayor en la diabetes tipo 1 que en la diabetes tipo 2 y que en la población general, en los diferentes grupos etarios. Entonces, ¿cuáles son los factores para mortalidad en el diabético? De acuerdo a esta serie, el ser varón, el tener más de 70 años, el ser pobre en los 3 estadios de pobreza de acuerdo a esta clasificación, el tener una etnia negra o mixta, el tener hemoglobina glicosilada más de 10%, tener una tasa de filtración glomerular menor de 60 ml/min/1,73 m², un índice de masa corporal menor de 25 o mayor de 30 Kg/m², y tener ACV o insuficiencia cardíaca previos, son los factores de mortalidad para diabetes tipo 1 y para diabetes tipo 2: Ser varón, tener más de 70 años, mayor índice de pobreza, ser de raza negra, asiática o mixta,

tener una hemoglobina glicosilada mayor de 7 %, una tasa de filtración glomerular menor de 60ml/min/1,73m², índice de masa corporal menor de 25 o mayor de 30 Kg/m², insuficiencia cardíaca, ACV o enfermedad coronaria. El uso de estatinas disminuye el riesgo de mortalidad.

En el Perú se reportó, en mayo 2020, que en los fallecidos por COVID-19, la prevalencia de hipertensión era casi el 9%, diabetes 8%, obesidad 4,3%. La letalidad de los pacientes que tenían enfermedad cardiovascular y COVID-19 era del 11% y, de diabetes mellitus, del 10%, siendo mayor cuando se tenía enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal o cáncer. Para mayo de este año, el Centro Nacional de Epidemiología ponía los siguientes factores de riesgo para mortalidad: el que tenía mayor impacto era la obesidad, la edad mayor de 60 años, la enfermedad renal, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad crónica neurológica, la enfermedad cardiovascular y la diabetes que aumentaba el riesgo en un 2,7%. En una nota de prensa reciente el Ministerio de Salud informa que el 85% de los fallecidos por COVID-19 tiene obesidad, 43% diabetes y 27% hipertensión arterial, pero no tenemos mayores especificaciones ni publicaciones al respecto. Otra de las manifestaciones que se ha visto en esta pandemia es la cetoacidosis, que es más frecuente y más severa. En este meta-análisis de 102 casos recientes, pueden ustedes ver que la mayor frecuencia de cetoacidosis está en la raza negra e hispánica y en diabetes tipo 2, a diferencia de lo que ocurre usualmente con esta complicación, que es más frecuente en la diabetes tipo 1 en el extranjero. Acá en el Perú en los hospitales públicos la tasa de cetoacidosis es mayor en diabetes tipo 2. Estos resultados a nosotros no nos sorprenden, pero lo que sí sorprende es que la mortalidad de cetoacidosis en el curso del COVID-19 es del 29%, siendo la mortalidad usual del 3%. Si la cetoacidosis se acompaña de estado hiperosmolar hiperglucémico la mortalidad sube a 67%.

Entonces, surge la pregunta ¿por qué el diabético tiene mayor mortalidad y mayores complicaciones en el curso del COVID-19? Se han postulado varios mecanismos, uno de ellos es que hay mayor afinidad para la ligación del virus a la célula y mayor eficiencia para entrar. El diabético depura el virus a menor velocidad, tiene también alteraciones en la función de los neutrófilos, menor producción de interferón y activación tardía

de los linfocitos *helper* 1 y 17, además de tener una susceptibilidad incrementada para inflamación y tormenta de citoquinas. Debemos recordar que la diabetes tipo 2 y la obesidad son condiciones de inflamación crónica de bajo grado al igual que el hígado graso y en condiciones de estrés, como ya mencionó también el Dr. Tagle. Esta respuesta inflamatoria se ve incrementada y el diabético tiene mayor proporción de comorbilidades que aumentan la mortalidad.

Aunque este aspecto ya lo mencionó el Dr. Ruiz, de todas maneras recordemos que el virus se une a los receptores ACE2 y se ha visto que los diabéticos expresan más receptores ACE2 que los no diabéticos. El virión tiene que ser incorporado a la célula a través de un endosoma, en el endosoma actúa la furina, que es una proteasa y se ha encontrado que el diabético tiene mayor cantidad de esta proteasa; por otra parte, el receptor ACE2 y la proteína S viral se glucosilan en el diabético, lo que permite que el virus entre con mayor facilidad dentro de la célula. Como también lo mencionó el Dr. Ruiz, el ACE2 lo que hace es convertir la angiotensina II, que es una hormona hipertensiva e inflamatoria, en angiotensina 1-7, que es una molécula con efecto antihipertensivo, antiinflamatorio, mejora la función endotelial, mejora la resistencia a la insulina. Cuando el virus entra se depleta ACE2, entonces angiotensina 1-7 baja y se eleva angiotensina II, evitando que se produzcan estos efectos benéficos en el organismo.

Por otra parte, el virus ingresa al árbol respiratorio, infecta el epitelio pulmonar causando la neumonía viral, lo cual puede progresar a reacción sistémica inflamatoria severa y disfunción multiorgánica, entre ellos, la injuria renal aguda; pero también el virus entra a la mayoría de los tejidos que en el diabético expresan más receptores ACE2, uno de ellos es el corazón, donde se produce lo que ya explicó también el Dr. Ruiz. Sin embargo, el virus SARS-cov-2 tiene más virulencia en el diabético, porque este tiene una función de los neutrófilos defectuosa, hay menor reclutamiento de neutrófilos al igual que una actividad disminuida de los macrófagos; por otra parte, existe menor producción de interferón gama por parte de las células *natural killer*, y las células dendríticas del diabético tienen defectos en la presentación de antígenos, de tal manera que hay una activación tardía y más severa de los linfocitos *helper* T1 y T17, causando la tormenta de citoquinas y todas las condiciones de

falla multiorgánica que ya se han descrito muy bien. Por otra parte, el virus coloniza los islotes pancreáticos. Veán ustedes en este trabajo cómo los pacientes con diabetes tipo 2 expresan más receptores ACE2 en los islotes pancreáticos que los no diabéticos. Es más, los que tienen hiperglicemia no teniendo antecedentes diabéticos también expresan más ACE2, pero, cuando la hemoglobina glicosilada sube, también se expresa la proteasa que es necesaria para la infestación del virus a la célula.

Adicionalmente, no solamente la diabetes tiene peor pronóstico, sino que desde hace 20 años sabemos que el paciente que llega al hospital y tiene hiperglucemia a la admisión, que llamamos hiperglucemia estrés, tiene mayor mortalidad tanto en la UCI como en la sala general, y la mortalidad total es mayor que en los casos de diabetes conocida o los casos con normoglucemia. Lo mismo se ha visto durante esta epidemia, nuevamente en este metaanálisis. Los pacientes con diabetes tienen complicaciones 1,5 veces más frecuentes; con todo, si uno desagrega a los que tienen ya diagnóstico previo de diabetes de los que desarrollan la diabetes al momento de la infección, estos últimos tienen un riesgo 2,6 veces mayor comparado con los que ya tenían diabetes, cuyo riesgo es 1,24 veces mayor. Más aún, por cada 36 miligramos que sube la glucosa, el riesgo aumenta en 15% y, en los casos que debutan con diabetes durante la infección, el riesgo aumenta en un 63%.

¿Por qué es esto? Porque el paciente que tiene hiperglucemia al momento del ingreso al hospital tiene mayor cifra de presión arterial sistólica y diastólica, tiene mayor frecuencia respiratoria, menor saturación de oxígeno, menor PaFi, tiene más reacción inflamatoria a juzgar por los niveles de proteína C reactiva, de interleucina 6 y de procalcitonina C; a nivel hematológico tiene más leucocitosis, más linfopenia, menor hemoglobina y menor número de plaquetas y, a nivel de la expresión de daño tisular, tiene mayores niveles de dímero D, TGP, troponina T y de lactato. Lo que se ha visto en este estudio es que los pacientes que desarrollan hiperglicemia al momento del ingreso al hospital tienen menor sobrevida que aquellos que no son diabéticos o que aquellos que tienen antecedentes previos de diabetes. Y la sobrevida va a estar en relación a los quintiles de glucosa, pues esta va a ser peor en el quintil superior que en los que están en el primero.

¿Por qué la hiperglicemia aguda daña? Daña porque satura la cadena fosforilativa produciendo estrés oxidativo, lo cual activa vías inflamatorias, hay mayor producción de factor nuclear *kappa beta* y mayor actividad de proteína quinasa C, de proteína activada por mitógenos, lo que va a ocasionar disfunción endotelial, actividad inflamatoria, activación de plaquetas, actividad procoagulante, antifibrinolítica, disfunción mitocondrial, disturbio de electrolitos, y de la reacción ácido base del organismo y clínicamente eso se va a traducir en insuficiencia renal aguda, polineuropatía, requerimiento de ventilación prolongada, mayor requerimiento de transfusiones, sepsis e infección de heridas, isquemia, infarto del miocardio, compromiso hemodinámico y arritmias.

Entonces, ¿podemos hacer algo para alterar el curso complicado de COVID-19 en la diabetes? Lo que se ha visto es que, con un adecuado control metabólico, sí se puede lograr. Ustedes ven, en esta diapositiva nuevamente, la mayor gravedad del cuadro por COVID-19 en los pacientes con diabetes, mayor mortalidad, menor sobrevida; pero, cuando uno logra controlar la glucosa durante la hospitalización en promedio a 115 mg/dl, va a bajar la mortalidad a 0,13, el síndrome de estrés respiratorio a 0,41, la injuria cardíaca a 0,21 y la injuria renal a 0,22; o sea, sí es posible mejorar el pronóstico con un adecuado control metabólico, como se desprende de este estudio chino, en el cual se compara el curso de la enfermedad en 952 pacientes diabéticos tipo 2 vs 6 000 que no lo eran y se ve que la mortalidad era mayor. Sin embargo, aquellos que tuvieron una glucemia durante la hospitalización entre 70 y 180 mg/dl tuvieron menor mortalidad que aquellos que tuvieron glucemias por encima de 180 mg/dl; aquellos que tenían mejor control glucémico tenían menores niveles de interleucina 6 y más linfocitos que los que no estaban controlados; tenían menores niveles de proteína C reactiva, de neutrófilos y de lactato deshidrogenasa que los que tuvieron mal control metabólico durante la hospitalización. La sobrevida de los mal controlados era apenas de 0,14. Entonces, cuando el diabético está bien controlado con una glucemia menor de 180 mg/dl durante la hospitalización, su sobrevida es casi 99%; en cambio, si la glucosa está por encima de 180 mg/dl, la tasa de mortalidad va a ser del 11%.

¿Qué podemos hacer para prevenir el COVID en los pacientes diabéticos? En primer lugar, en la casa,

optimizar la terapia antidiabética, que el paciente se controle la glucemia y las cetonas, favorezca los hábitos saludables, minimice la exposición al virus con el uso de mascarillas, lavado de manos y el distanciamiento prudente, que continúe con sus medicamentos antihipertensivos, estatinas y aspirina. Obviamente el desarrollo de las vacunas va a ser mucho más efectivo, al igual que si se desarrolla un sistema de quimioprofilaxis pre y post exposición.

Cuando el paciente ya tiene COVID-19, ha sido infectado y está asintomático, puede quedar en la casa o en un centro de aislamiento, debe mantener su terapia usual para la diabetes y monitorizar su glucosa y cetonas. Si el paciente está sintomático, pero no grave, puede quedar en casa con un monitoreo estricto de la saturación de oxígeno, continuar con su terapia usual, pero se aconseja discontinuar los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, que son unas nuevas medicinas para la diabetes porque pueden producir cetoacidosis en condiciones de estrés. Si el paciente está sintomático y es hospitalizado, se suspende la terapia oral y se empieza con insulina en múltiples dosis. Y si el paciente está grave, tiene que ingresar a la unidad de cuidados intensivos, donde recibirá insulina en infusión o en múltiples dosis. El manejo de las comorbilidades es igual al de los no diabéticos, deben mantener su terapia antihipertensiva, estatinas, aspirina, se debe prevenir la infección bacteriana, debe indicarse anticoagulación en los casos que así lo requieran. Los corticoides también han demostrado beneficios en la sobrevida de los pacientes y no hay ningún reparo ni contraindicación para el uso de estas drogas en los diabéticos, siendo cuestión de ajustar la infusión de la insulina. Respecto a los antivirales y los inmunomoduladores, en la actualidad hay incertidumbre acerca de su utilidad.

Por otra parte, lo que se ha visto durante la pandemia es la aparición de nuevos casos de diabetes tipo 1, sobre todo en niños. Por ejemplo -y este es un registro de la parte noroccidental de Londres, donde se han visto 12 casos nuevos durante la pandemia, un incremento del 80%-, lo característico, lo notorio es que el debut ha sido con cetoacidosis en un 70% de los casos, siendo severa la cetoacidosis en 52% de ellos. Esto no es usual en el extranjero. Los pacientes debutan con cetoacidosis en un 10 o 20%; por lo tanto, los autores señalan que se debe estar alerta a la aparición de diabetes tipo 1 en niños, ya que hay reportes de su ocurrencia como brotes

localizados, como ocurrió en esta parte de la ciudad de Londres. Es por eso que, a iniciativa del Kings College de Londres y la Universidad de Monash en Australia, se ha creado un registro mundial para anotar y reportar todos los casos de diabetes que aparecen durante la epidemia del COVID-19.

Entonces, la relación del COVID-19 con la pandemia de la diabetes, es una relación “no santa”, como titulaba el editorial reciente de una revista de la especialidad, porque es bidireccional. El SARS-Cov-2 daña la célula beta pancreática, produce la tormenta de citoquina y eso puede hacer que el paciente llegue al hospital con hiperglucemia, puede empeorar el control metabólico del paciente que ya tiene diabetes, o puede producir diabetes *de novo*. Estas tres formas de presentación, aunadas a la obesidad, a la inflamación, a la actividad procoagulante, al desarrollo de cetoacidosis o síndrome hiperosmolar hiperglucémico, a la edad avanzada de los pacientes, a la presencia de comorbilidades o a la enfermedad renal van a producir un peor desenlace, tanto en lo referente a complicaciones como a mortalidad.

Para concluir, podemos decir que los pacientes con diabetes o hiperglucemia al momento de la admisión tienen enfermedad clínica más severa, más porcentaje de complicaciones y mayor mortalidad. Una mayor virulencia, alteraciones de los neutrófilos, desregulación del sistema inmune y mayor número de comorbilidades pueden explicar el curso clínico más grave de COVID-19. El adecuado control metabólico previo y la terapia insulínica intensiva durante la infección mejoran el pronóstico. Tenemos que estar alerta porque es probable que se presenten nuevos casos de diabetes luego de la pandemia de COVID-19. Les agradezco su atención.

Preguntas y comentarios

Moderador Dr. Víctor Morales

Vamos pasando a continuación a la ronda de preguntas y respuestas. Voy leyendo las preguntas conforme han ido llegando. Al Dr. Tagle, “Compromiso gastrointestinal y hepático en la infección por COVID”, preguntan: ¿Por qué el 9% de pacientes COVID no presenta síntomas? Pregunta general.

Dr. Martín Tagle

Es una pregunta un poco difícil de contestar, así como ¿por qué muchos pacientes son asintomáticos y transmiten la enfermedad? Es una enfermedad nueva en la cual hay muchos interrogantes, muchas cosas que no sabemos, pero esa es la estadística, eso es lo que se reporta sobre los pacientes asintomáticos. Solamente todos sabemos que están replicando el virus en su sistema digestivo igual que en el respiratorio pero, así como no presentan ni tos ni fiebre, tampoco presentan diarrea ni dolor abdominal. Así dicen las estadísticas. Pero hay que recalcar lo que es más importante que eso, y yo diría más bien al revés ¿Por qué algunos pacientes tienen síntomas digestivos solamente? Y eso son los pacientes de los que tenemos que tener más cuidado y más índice de sospecha, más que de los asintomáticos.

Moderador Dr. Víctor Morales

Una segunda pregunta. ¿Los pacientes con clínica digestiva contagian por más tiempo que los pacientes con clínica solo respiratoria?

Dr. Martín Tagle

Hay que recalcar que el hecho de que estos pacientes tengan más tiempo excreción de RNA viral en heces no significa que contagien por esa vía, o sea, no se sabe todavía si ese virus es viable, viable para contagiar, contaminar agua y contaminar a otras personas vía fecal oral. Sí es un hecho conocido que excretan más tiempo el virus y que su estancia hospitalaria es más prolongada, pero de allí a que sean más contagioso, eso no lo ha demostrado ninguno de los estudios que hemos presentado, no son necesariamente más contagiosos.

Moderador Dr. Víctor Morales

Interesante. Tercero: ¿Se ha determinado durante cuánto tiempo puede eliminarse el virus por las heces?

Dr. Martín Tagle

Bueno, todos los estudios que hemos presentado, tanto en China como en Europa, demuestran que por lo menos de 3 a 4 semanas, incluso después de que se ha terminado ya la carga viral en las vías respiratorias, se sigue encontrando RNA varias semanas después, 2 o 3

semanas después de haberse detectado la negatividad. Eso se ha demostrado en niños y adultos, pero –insisto– no significa que estos pacientes son más contagiosos, solamente que tienen estos restos virales en las heces. Está por determinarse si es o no infeccioso por esa vía.

Moderador Dr. Víctor Morales

Otra pregunta: ¿En los pacientes con hígado graso existe evidencia de relación con el COVID?

Dr. Martín Tagle

Sí, por supuesto. Lo hemos expuesto. El hígado graso es un marcador que acompaña inicialmente a la obesidad. El Dr. Villena y el Dr. Ruiz Mori han hecho hincapié en que el síndrome metabólico es un factor clave en la morbilidad y la mortalidad, y el hígado graso es un acompañante universal de estas condiciones del síndrome metabólico. Entonces, el hígado graso sí es un factor de riesgo, porque casi siempre los pacientes con hígado graso son pacientes que tienen obesidad o síndrome metabólico. Entonces, sí, el hígado graso es un factor importantísimo ahí.

Moderador Dr. Víctor Morales

¿Existen casos reportados de contagio por contacto con heces?

Dr. Martín Tagle

No. Como hemos señalado, como hemos recalado, realmente existen heces detectadas y virus detectados en objetos alrededor de los pacientes, en las heces; todos los reportes dicen lo mismo, pero contagio documentado no existe. No existe hasta el momento que yo tenga conocimiento ninguna demostración de contaminación oral fecal, no existe. Es importante recalcarlo.

Dr. Eduardo Gotuzzo

Yo quisiera insistir, Dr. Enrique, que esa expresión es muy importante para comentar, o sea, que el hecho de aislar, digamos, un PCR o un virus hasta ahora no se ha demostrado en ningún estudio epidemiológico que tenga rol de transmisión. Por eso es que hasta ahora no hay ninguna publicación que apunte las posibilidades que eso sea una fuente. Eso se ha visto en varias enfermedades. Uno elimina un fragmento de virus o un virus inactivo, como ha pasado en zika, en la orina,

en el semen, por varias semanas y meses, pero en ningún caso hubo ese contagio y es importante insistir en eso para que quede claro que hasta ahora no se ha demostrado una transmisión oral fecal de esa condición. Lo que se sabe es que es una transmisión respiratoria.

Dr. Martín Tagle

Incluso se ha detectado en semen el virus. Eso quiere decir que hay una vía hematológica, un ciclo hematológico muy importante ahí.

Dr. Eduardo Gotuzzo

Sí, es uno de los santuarios que se sacó, igual que el cerebro, la próstata. Son santuarios de virus que incluso desaparecen y puede quedar parte de este virus allí. Eso se ha visto en varias enfermedades, y eso también hay en COVID.

Moderador Dr. Víctor Morales

Bien. Al Dr. Enrique Ruiz, “Compromiso cardiovascular e infección por COVID” ,han preguntado: ¿Cuál de los antihipertensivos puede recomendar en primera intención en este caso? ¿Los IECAs o los ARA II?

Dr. Enrique Ruiz

En realidad, lo que se trata de recalcar es que el paciente hipertenso, que está recibiendo inhibidor de la ECA o un ARA II y desarrolla COVID, no debe abandonar el tratamiento, pero lo que no se ha tratado de demostrar o decir es que los pacientes hipertensos deberían pasar a usar un inhibidor de la ECA o ARA II si es que hacen el COVID-19. Ese no es el sentido. Si nosotros tenemos a un paciente hipertenso que desarrolla la hipertensión arterial, lo que tenemos que ver es cuál es la fisiopatología para poder buscar cuál es la droga más adecuada en ese paciente hipertenso. No todos los hipertensos responden muy bien, por ejemplo, a inhibidores de la ECA o ARA II. Si tenemos un hipertenso con mucha actividad adrenérgica, la droga de elección podrían ser los beta bloqueadores. Estamos diciendo que los inhibidores de la ECA y los ARA son buenos, pero eso es para un grupo determinado de pacientes, depende de su fisiopatología. Se buscará la droga adecuada o diuréticos o beta bloqueadores, ARA II, calcioantagonistas o inhibidores de la ECA. Eso es lo que, digamos, debemos hacer ante un paciente hipertenso: ver la fisiopatología y buscar la droga

adecuada de acuerdo a esa fisiopatología. Pero, si a un paciente hipertenso que desarrolla el COVID en algún momento se le dijo que deje de tomar sus inhibidores de la ECA o sus ARA II porque le hace más daño, ahí es donde viene la observación: que no abandone el tratamiento porque más bien va a obtener el beneficio que se está observando.

Moderador Dr. Víctor Morales

Bien. Otra pregunta: ¿Los suplementos de Omega 3 servirían de ayuda para un paciente con COVID en sus complicaciones sobre todo a nivel cardiovascular?

Dr. Enrique Ruiz

En realidad, en referencia a los fármacos que se usan en las dislipidemias, hay un trabajo que los cita incluso como un factor de comorbilidad. Fue un trabajo en Estados Unidos sobre una población de Nueva York, y en este trabajo aparece el factor de dislipidemia, pero aparece no tanto porque la dislipidemia, tan igual como la hipertensión, propicie que el virus ingrese. Lo que pasa es que la dislipidemia en Estados Unidos es algo muy frecuente y, por frecuencia, pueden encontrar esta comorbilidad en estos pacientes que desarrollan COVID-19. Hay un trabajo que fue publicado a fines de mayo en donde, entre otras cosas, se mencionaba que las estatinas habían demostrado (o, mejor dicho, se había observado) que había cierto beneficio, pero los mismos autores dijeron que esto es solamente un comentario, y no podemos iniciar por este trabajo una conducta.

Es cierto que las estatinas tienen ciertos beneficios, pero que las estatinas le vayan a dar una protección al paciente no está demostrado. Hay un trabajo en Israel en relación a los fibratos, tratando de explicar un poco el metabolismo de lípidos, y que eso podría ayudar a que el virus se reproduzca más, pero en realidad ha sido solamente un trabajo que no ha sido replicado. En realidad, no hay un beneficio en estos pacientes, pero la recomendación es: si tenemos a un paciente que está usando una estatina y desarrolla el COVID, pues debe seguir tomando la estatina si es que no hay contraindicación. Si no hay interacción medicamentosa y lo puede hacer, debe seguir utilizándolo, pero no existe una evidencia científica clara que avale el que le vaya a ofrecer una mejoría.

Moderador Dr. Víctor Morales

Una pregunta para el Dr. Villena: ¿Qué causaría la diabetes *de novo* en los pacientes con COVID-19?

Dr. Jaime Villena

Eso está en investigación. Hay pacientes en los que, obviamente, el virus desenmascara un estado prediabético. El paciente puede haber tenido glucosa alterada en ayunas, puede haber tenido intolerancia a la glucosa sobre todo en diabetes tipo 2, y en el momento de la enfermedad se hace evidente. Lo otro es que se observa que se están presentando casos más severos de cetoacidosis que los usuales y cuadros más graves de hiperglicemia. Entonces, como mencioné en mi exposición, el virus entra a los islotes pancreáticos. El diabético expresa más receptores ACE2 en los islotes pancreáticos y, conforme aumenta la hiperglicemia, se expresa también mayores niveles de proteasas. Es probable que el virus tenga un efecto citotóxico en la células Beta, y es por eso que se ha creado el Registro Mundial para analizar estos casos post COVID-19, que es una tarea acerca de la cual ya habló el Dr. Gotuzzo al inicio, que tenemos que ver las consecuencias post pandemia.

Moderador Dr. Víctor Morales

Preguntan aquí con preocupación: ¿Cómo podemos ayudar a pacientes con prediabetes e hipertensión? Con esta pandemia se aumenta la ansiedad en este tipo de pacientes.

Dr. Jaime Villena

En los casos de prediabetes, generalmente lo primero es mejorar los estilos de vida del paciente. Basta con una pérdida de peso de 5% o 10% para evitar el desarrollo de diabetes, y eso hay que explicárselo muy bien a los pacientes. Acá no se trata de perder 30 40% de peso, sino 5 o 10% con una actividad. Durante el periodo de cuarentena pudo haberse hecho en casa: el caminar, el trotar en el mismo sitio, hacer ejercicios de flexión, y lo otro es disminuir la cantidad de calorías que uno consume. Como les digo, una disminución del 10 al 20% del tamaño de las porciones es suficiente. En los pacientes que tienen una curva de intolerancia a la glucosa, se puede añadir también metformina, sobre todo si son adultos jóvenes entre 40 y 60 años.

Moderador Dr. Víctor Morales

Una pregunta dirigida al Dr. Villena: Hace un momento mencionó un medicamento que se usa en diabetes, el cual recomendó dejar de usar.

Dr. Jaime Villena

Cuando los pacientes están sintomáticos no graves, y si están graves con mayor razón, hay que discontinuar preventivamente los inhibidores de los cotransportadores tipo 2 de sodio/glucosa, que son las glifozinas. Estas son drogas que aumentan la excreción urinaria de glucosa, producen glucosuria. Son muy buenas drogas, por ejemplo, para detener la progresión de la enfermedad renal, la insuficiencia cardiaca y para mejorar los eventos cardiovasculares, pero se describen casos de cetoacidosis en algunos pacientes que las consumen. Están indicados en diabetes tipo 2, pero se recomienda por precaución discontinuarlas, aunque debemos señalar que estas drogas también tienen un efecto antiinflamatorio. Actualmente hay un estudio clínico sobre pacientes con COVID-19 a los cuales se les está dando dapaglifozina para ver si esto altera también el curso clínico de la infección durante la diabetes. Pero, como regla general, si el paciente está sintomático o va a ser hospitalizado, se suspenden los antidiabéticos orales y es preferible tratarlos con insulina.

Moderador Dr. Víctor Morales

Muy bien. Una pregunta para el Dr. Villena también: ¿Qué medicamentos se consideran contraindicados en la terapia de la diabetes en medio del COVID?

Dr. Jaime Villena

Bueno, ninguno, porque el paciente con diabetes debe recibir el mismo soporte que el paciente no diabético. Si hay que darle corticoides hay que hacerlo, porque lo que el endocrinólogo, el internista o la persona que esté en UCI va a hacer es regularle la glucosa con insulina, ya sea en infusión o múltiples dosis subcutáneas durante el día. Realmente, no hay contraindicación. Estando el paciente bajo cuidado médico, ningún medicamento que el paciente requiera debe dejar de usarse. Lo que sí, vuelvo a repetir, hay que discontinuar es la terapia oral, hay que discontinuar los inhibidores SGLT2 y también la metformina, porque uno no puede predecir el curso del paciente. Acuérdense de que la metformina no se debe usar si el paciente tiene daño renal. Los

pacientes pueden hacer daño renal en el curso de su hospitalización o puedan requerir estudios contrastados. La metformina es una muy buena droga pero, cuando se usa con contraste radiológico, puede aumentar el riesgo de la nefropatía por contraste. Entonces, en general, cuando el paciente está hospitalizado hay que suspender la metformina, los inhibidores SGLT2 y mejor usar insulina. Pero para otros fármacos como los corticoides o los vasopresores no hay ninguna contraindicación.

Moderador Dr. Víctor Morales

Tenemos una última pregunta al Dr. Tagle: He visto un caso de una pancreatitis aguda en una paciente adulta mayor con COVID. ¿Es un hallazgo frecuente en la literatura?

Dr. Martín Tagle

El COVID es una enfermedad tan ubicua y tan difundida que vamos a ver las patologías de todas las especialidades presentándose con COVID. Aparte de que puede ser un hallazgo, no está muy descrita la pancreatitis causada por COVID, pero sí puede haber un paciente con pancreatitis que, además, se contagie con COVID. Si la pancreatitis es leve, no hay ningún problema, pero, si la pancreatitis es severa, el cuadro podría ir peor porque la pancreatitis severa justamente es un cuadro que se caracteriza por una tormenta de citocinas también. Lo que pone mal a una paciente con pancreatitis es la necrosis peripancreática y esto, a su vez, determina una tormenta de citocinas también. Si el paciente adquiere el COVID, tal vez podría ser una mezcla muy peligrosa y el paciente puede tener mucho más morbimortalidad. Cualquier paciente crítico, un paciente cirrótico o un paciente con enfermedad severa de cualquier índole, cuando adquiere el COVID y este COVID pertenece a ese porcentaje pequeño que va a la severidad, a ese paciente con pancreatitis hay que vigilarlo muy de cerca y darle el manejo adecuado, sobre todo con apropiada hidratación para evitar la hipoperfusión pancreática y la necrosis. Pero no es de las manifestaciones gastrointestinales del COVID y la pancreatitis no está reportada.

Moderador Dr. Víctor Morales

Otra pregunta: ¿Cuál es el pronóstico en los pacientes con anomalías congénitas cardíacas y COVID?

Dr. Enrique Ruiz

No hay trabajos en relación a ese tipo de situaciones. Si vemos la cardiopatía congénita más frecuente, que son los CIV, la comunicación interventricular, si es que son de importancia clínica, estos deben haber sido cerrados en edad temprana. Prácticamente, la cardiopatía congénita que no se repara y que llega a la adultez es el CIA. Las comunicaciones auriculares generalmente no necesitan ser cerradas. Ahora que hay intervencionismo se podrían cerrar, pero generalmente los CIA por su comportamiento no van a tener mayor tipo de complicaciones. Eso sería dentro de las cardiopatías congénitas acianóticas. Dentro de las cianóticas, el Fallot lógicamente se corrige a determinada edad, de tal forma que en la adultez ellos no deberían tener mayor tipo de complicaciones. Del punto de vista cardiovascular, la parte hemodinámica de una cardiopatía congénita se debe mantener estable en presencia del COVID.

Moderador Dr. Víctor Morales

Podría hacer un pequeño comentario muy corto. Cuando estamos hablando de la hepatitis viral, es muy importante recalcar algo. Ahora que ya están mucho más difundidos y se sabe que los corticoides prolongan -digamos, mejoran- la sobrevida de los pacientes críticos de acuerdo a estudios recientes, es muy importante que, aunque las transaminasas sean mínimamente elevadas, un paciente que entra a UCI con un perfil de hepatitis B, si se queda 2 a 3 semanas, un uso de corticoides en dosis altas y prolongado puede exacerbar en él una hepatitis fulminante; incluso un anti-core positivo, aunque sea antígeno de superficie negativo, si tiene anti-core, también tiene posibilidades de reactivar la hepatitis. Entonces, debemos estar pendientes, pues ya hay fármacos (tenofovir, entecavir), que se pueden dar profilácticamente, si es que el paciente tiene un anti-core positivo para prevenir una exacerbación de hepatitis fulminante en un portador asintomático, por más normales incluso que sean las transaminasas al ingreso. Eso era lo que quería comentar.

Moderador Dr. Víctor Morales

Interesante. Van surgiendo más preguntas. En caso de COVID en etapa aguda o postaguda, ¿pueden generar cuadros de desregulación de presión arterial en el paciente que nunca ha hecho presión arterial alta?

Dr. Enrique Ruiz

Viendo los estudios del SARS-COV-1, en este estudio al que se ha hecho un seguimiento de 12 años se ha visto un porcentaje muy pequeño de pacientes que logran desarrollar hipertensión arterial post COVID. Es un grupo que no tiene significación, se ve que hay alteraciones en la glucosa, hay alteraciones de los lípidos, pero que el paciente desarrolle hipertensión arterial, no. Lo que sí se ve es que, en las etapas agudas, desde el punto de vista cardiovascular -y eso es un dato que debemos tener en cuenta- los pacientes desarrollan una taquicardia sinusal que es desproporcionada a los cuadros febriles, desproporcionada a la hipoxia. A veces uno trataba de explicar que estos pacientes hacen taquicardia porque están con temperatura, porque están haciendo un problema de insuficiencia respiratoria; pero lo que se veía era que la frecuencia cardiaca era desproporcionada, mantenían frecuencias de 120 a 130 o por encima de este valor para temperaturas de 38.5°C.

Lo que se ha visto, en el seguimiento de los pacientes, es que incluso los pacientes terminan siendo dados de alta y mantienen la taquicardia sinusal incluso hasta por 3 meses. No se sabe si esto va a ser un marcador de pronóstico para otras situaciones, no se sabe, pero hacen taquicardia sinusal y se mantienen con frecuencias a veces de 110. Ya la persona prácticamente está dada de alta, pero hace cualquier actividad y se cansa, se fatiga porque mantiene frecuencias altas. Lo que se piensa es que hay un problema de una disautonomía vegetativa a nivel del sistema nervioso y por eso es que estos pacientes desarrollan ese aumento de frecuencia cardiaca alta. Más bien las bradiarritmias que se ven en estos pacientes son bradiarritmias que después del alta duran probablemente menos de una semana y desaparecen. Eso sí se ha visto y se ha estudiado en relación al SARS-COV-1, y acá en el SARS-COV-2 se está evidenciando. Pero, en relación a que los pacientes vayan a desarrollar hipertensión por el mismo SARS-COV como tal, no se podría explicar, porque el proceso de este cuadro infeccioso es algo agudo y la hipertensión arterial generalmente es un proceso crónico.

Moderador Dr. Víctor Morales

Tenemos la última pregunta. Se refiere a un paciente con pancreatitis aguda postcolangiopancreatografía retrógrada endoscópica, CPRE. ¿Se constituye como un paciente vulnerable al COVID19?

Dr. Martín Tagle

Si, eso tiene relación con la pregunta anterior. Una pancreatitis -ya sea inducida por un procedimiento de colangiopancreatografía retrógrada, ya sea por colédocolitiasis, por drogas, por alcohol, la causa que fuera- supone un paciente crítico de todas maneras. Y, si ese paciente adquiere COVID, es un paciente con mayor riesgo de morbilidad, es un paciente que va a estar hospitalizado de todas maneras. Como es de conocimiento de todos, todo paciente que se hospitaliza ahora tiene que tener una prueba de COVID, y esto sería un problema. Un paciente complicado por un procedimiento es una complicación iatrogénica, y encima, si tiene COVID, tiene que ir a un piso COVID, es un paciente de mucho riesgo, médico legal para empezar, y también porque muchas veces, si la indicación de la CPRE no ha sido muy clara y ha sido un procedimiento con indicación cuestionable, es un problema legal y un problema también médico. La moraleja es que ese procedimiento debe hacerse solamente con fines terapéuticos y muy bien indicados. Ya no está aceptada la colangiografía retrograda endoscópica solamente con fines de diagnóstico o para ver qué está pasando. Por eso ya tenemos métodos no invasivos como la colangiografía por resonancia magnética. Tenemos que evitar la CPRE, que es un procedimiento que en 4 ó 5% puede causar pancreatitis en las mejores manos y ser de intención exclusivamente terapéutica y muy bien indicada; ahora bien, si tenemos la mala suerte de que ocurre pancreatitis, pues hay que

manejarla precozmente, con muy buena hidratación como señalaba hace un momento.

Moderador Dr. Víctor Morales

Muy bien. Podemos ir terminando y cerramos esta ronda de preguntas. Pasamos al final. El AN Dr. Agustín Iza Stoll, vicepresidente de la Academia Nacional de Medicina y presidente del Comité Organizador de las III Jornadas Científicas Regionales de esta Academia va a dirigir un mensaje final, clausurando así la jornada. El Dr. Iza, como bien sabemos, es vicepresidente y académico de número de la Academia Nacional de Medicina, médico especialista en Medicina Interna y Oncología, profesor principal de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, fue Fellow del National Institute of Health en los Estados Unidos y en el Departamento de Enfermedades Cardiorrespiratorias del Instituto de Investigación Walter Reed en Washington DC, fue jefe de Medicina Interna del Hospital de la FAP, de la Clínica Benavides y de la antigua Clínica Delgado, fue vicedecano del Colegio Médico del Perú en el periodo 2004 - 2005, presidente de la ASPEFAM y del CONAREME, fue decano de la Facultad de Medicina y rector de la Universidad Científica del Sur de 2008 a 2009. Invitamos al Dr. Iza, presidente del Comité Organizador de las III Jornadas, a dar su mensaje y clausurar las jornadas.