

ARTÍCULO ORIGINAL

Marcadores de riesgo en pacientes diabéticos con infección por SARS-CoV-2

*Risk markers in diabetic patients with SARS-CoV-2 infection*Trovero, Bianca^{1*}; Villalba, Silvia María²; Collino, César Juan Gerardo^{1,3}; Baroni, María Verónica^{4,5}; Luján, Pablo Rodrigo⁶¹Servicio de Laboratorio, Hospital G. Rawson, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Córdoba, Argentina.²Servicio de Guardia, Departamento de Clínica Médica, Hospital G. Rawson, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Córdoba, Argentina.³Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.⁴Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos Córdoba, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.⁵Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.⁶Laboratorio de Bioquímica Clínica, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina.

*Contacto: Trovero Bianca; Servicio de Laboratorio, Hospital G. Rawson, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Bajada Pucará 2025 (C.P. 5000). Córdoba, Argentina; biancatrovero@gmail.com

Resumen Introducción: la diabetes mellitus es un factor de riesgo para el desarrollo de la infección por coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2). Objetivos: analizar parámetros de laboratorio que puedan ser considerados como factores de riesgo para una evolución desfavorable de la infección y de esta manera, lograr un manejo adecuado de la enfermedad para obtener resultados favorables en su evolución. Materiales y métodos: se incluyeron 131 pacientes diabéticos con diagnóstico de COVID-19 que fueron admitidos para internación. Se los agrupó en relación con otras comorbilidades y de acuerdo con la severidad de la infección. Se extrajeron los datos del laboratorio de ingreso de los siguientes parámetros: recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y linfocitos; glucemia; ferritina; dímero D; proteína C reactiva; procalcitonina; presión parcial de oxígeno y hemoglobina glicada. Para el análisis, se realizó una prueba *t de Student* y un análisis de la varianza, al igual que uno de componentes principales para evaluar la severidad de la infección y comorbilidades, con las diferentes variables. Resultados: en la enfermedad severa, las concentraciones de ferritina, proteína C reactiva y procalcitonina fueron significativamente mayores que en la enfermedad moderada ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,01$, respectivamente); no así para el resto de los analitos. Un recuento de linfocitos más elevado se asoció al desarrollo de enfermedad moderada. Conclusiones: los pacientes diabéticos que presentan recuentos de linfocitos más bajos, con concentraciones de ferritina y proteína C reactiva más elevadas tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa, independientemente del control glucémico.

Palabras clave: severidad, COVID-19, diabetes mellitus, ferritina, procalcitonina, proteína C reactiva, linfocitos, hemoglobina glicada.

Abstract Introduction: Diabetes mellitus is a risk factor for the development of coronavirus infection, which causes severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2). Aim: To analyze laboratory parameters that can be considered as risk factors for an unfavorable progression of the infection and, thus, to achieve an appropriate disease management and obtain favorable results in its progression. Materials and methods: A total of 131 diabetic patients with COVID-19 diagnosis who had been admitted to hospital were included. Patients were divided into groups according to other comorbidities and infection severity. At admission, laboratory data of the following parameters were collected: white blood cell, neutrophil and lymphocyte counts; glycemia, ferritin; D-dimer; C-reactive protein, procalcitonin, partial pressure of oxygen and glycosylated hemoglobin. For the analysis, a Student's t-test and a variance test were performed. An analysis of the main components was performed to evaluate the severity of the infection and comorbidities with the different variables. Results: Patients with severe disease presented significantly higher ferritin, C-reactive protein and procalcitonin concentrations than those with moderate disease ($p < 0.05$; $p < 0.05$; $p < 0.01$; respectively), but not for the rest of the parameters. A higher lymphocyte count was associated with the development of moderate disease. Conclusions: Diabetic patients with lower lymphocyte counts and higher ferritin and C-reactive protein concentrations have a higher risk of developing severe disease, regardless of the glycemia control.

Key words: severity, COVID-19, diabetes mellitus, ferritin, procalcitonin, C-reactive protein, lymphocytes, glycosylated hemoglobin.

Introducción

La manifestación de infección por un virus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) ha provocado enfermedades respiratorias generalizadas y muertes desde las primeras apariciones, en el año 2002, del SARS-CoV en China, con una tasa de mortalidad del 10 %.¹ En el año 2012, otro coronavirus, causante del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV), fue descubierto en Arabia Saudita, con una tasa de mortalidad del 35 %.² En diciembre de 2019, se reportan en Wuhan, Hubei, China una serie de casos de neumonía [algunas de ellas graves] de causa desconocida y con semejanzas clínicas con las neumonías virales.³ Del tracto respiratorio se aísla un nuevo coronavirus al que se denomina SARS-CoV-2 por su similitud filogenética con el virus SARS-CoV, y a la enfermedad que causa [enfermedad por coronavirus], *COVID-19*. Esta nueva enfermedad se disemina rápidamente en diferentes regiones del mundo, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara como pandemia esta nueva entidad el 11 de marzo de 2020.⁴ El nombre *COVID-19* se toma de las iniciales del inglés [CoronaVirus Disease-2019] y el número 19 representa el año en que se identificó el primer caso en el mundo.

La COVID-19 ha mostrado una presentación clínica muy variable, desde una infección asintomática hasta una enfermedad grave con alta tasa de mortalidad.⁵ Los síntomas pueden incluir fiebre, cefalea, disnea, tos, mialgias generalizadas, astenia, adinamia y, en algunos casos, pérdida del gusto u olfato. En su mayoría, los pacientes presentan síntomas leves, pero algunos pueden desarrollar complicaciones graves como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fallo multiorgánico e hipercoagulación, que eventualmente, pueden conducir a la muerte.⁶

Desde el inicio de la pandemia se observó un pronóstico desfavorable relacionado con la edad y las condiciones clínicas preexistentes como hipertensión (HTA), enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad y diabetes mellitus (DM), con una tendencia a una evolución adversa en las personas con estas condiciones asociadas.⁵⁻⁹

Una serie de factores podrían contribuir, en los pacientes que cursan con DM, a que se incremente el riesgo de un pronóstico desfavorable, si desarrollan COVID-19. Las personas

Tabla I. Clasificación de pacientes según la escala de progresión de la OMS.

Enfermedad moderada	Enfermedad severa
<ul style="list-style-type: none"> • Sin oxigenoterapia • Oxígeno cánula • Oxígeno máscara 	<ul style="list-style-type: none"> • ARM • VNI • CAFO

► OMS, organización mundial de la salud; ARM, asistencia respiratoria mecánica; VNI, ventilación no invasiva; CAFO, cánula de alto flujo de oxigenoterapia.

afectadas con DM y/u obesidad, generalmente, tienen una respuesta inmune innata alterada, caracterizada por un estado de inflamación crónica de bajo grado¹⁰, que puede conducir a una alteración sistémica a través del aumento de lectina [adipocina proinflamatoria] y la disminución de adiponectina [adipocina antiinflamatoria].¹¹⁻¹⁴ La hiperglucemia en combinación con la inflamación crónica podría contribuir a una respuesta inmune anormal, al debilitar la función de las células T, además de a un mayor riesgo de hipercoagulabilidad, hiperinflamación y “tormenta de citoquinas”, generando mayores complicaciones en la evolución y el resultado de la COVID-19. La “tormenta de citoquinas” se define como una concentración plasmática elevada de citoquinas causada por un síndrome hiperinflamatorio conocido como *linfocitosis hemofagocítica secundaria* (SHLH)¹⁵, que se caracteriza por presentar fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia. Un proceso similar ocurre en las personas obesas, las cuales tienen una inmunidad innata alterada que se manifiesta por una mayor producción de diversas citoquinas proinflamatorias.¹⁵ Además, las respuestas de las células B y T se debilitan en pacientes obesos, situación que se exagera en los que padecen además DM.¹⁷

La evidencia científica señala que el estado de hiperglucemia, independientemente de la DM, hace que las personas sean más proclives a infecciones, así como a mayores complicaciones hospitalarias.¹⁸⁻²⁰ De la misma manera, la hiperglucemia ha representado un pronóstico desfavorable en las personas

Tabla II. Tabla de contingencia de características basales relacionadas con COVID-19.

	SIN APP	HTA	OBESO	OBESO HTA	Totales
MOD	12 (8,85) ^a	10 (11,51) ^a	17 (13,73) ^a	19 (23,91) ^a	58
SEV	8 (11,15) ^a	16 (14,49) ^a	14 (17,27) ^a	35 (30,09) ^a	73
Totales	20	26	31	54	131

► MOD, enfermedad moderada; SEV, enfermedad severa; SIN APP, sin patologías previas; HTA, hipertensión arterial; OBESO, obesidad; OBESO HTA, obesidad e hipertensión arterial. Afuera del paréntesis se consignan los resultados observados y entre paréntesis los esperados.

Tabla III. Comparación de los parámetros de laboratorio según severidad por COVID-19.

	Enfermedad moderada	Enfermedad severa	p ^c
GB (x109/L) ^a	8,93 ± 3,17	9,39 ± 3,45	0,43
N (x109/L) ^a	7,08 ± 3,14	7,63 ± 3,5	0,35
L (x109/L) ^a	1,32 ± 0,65	1,22 ± 0,6	0,39
N/L ^b	5,58 [4,14 – 7,93]	6,16 [5,22 – 8,12]	0,22
HbA1c (%) ^a	9,8 ± 2,6	10 ± 2,7	0,67
Gluc (mg/dl) ^a	244,9 ± 133,1	246 ± 138,5	0,96
PCR (mg/L) ^a	115,04 ± 72,17	150,77 ± 115,64	< 0,05 (*)
pO ₂ (mmHg) ^b	66,8 [63,2 – 70,9]	62,3 [57,8 – 68,0]	< 0,03 (*)
FRT (ng/mL) ^b	1079,8 [653,6 – 1640,0]	1269,4 [822,4 – 2045,5]	< 0,05 (*)
dD (ng/mL DDU) ^b	216 [176 – 279]	283 [230 – 346]	0,08
PCT (ng/mL) ^b	0,11 [0,07 – 0,13]	0,16 [0,11 – 0,27]	< 0,01 (**)

► ^aResultados expresados en términos de medias con sus respectivos desvíos estándar. ^bResultados expresados en términos de medianas con sus respectivos intervalos de confianza [95%]. GB, glóbulos blancos; N, neutrófilos; L, linfocitos; N/L, relación neutrófilos / linfocitos; HbA1c, hemoglobina glicada; Gluc, glucosa; PCR, proteína C reactiva; pO₂, presión parcial de oxígeno; FRT, ferritina; dD, dímero D; PCT, procalcitonina. ^cRepresenta el valor “p” obtenido para la diferencia entre enfermedad moderada y severa. (*)Valor considerado estadísticamente significativo. (**)Valor considerado estadísticamente muy significativo.

afectadas por la COVID-19, más allá del estado de la DM.²¹ Estos datos también fueron observados en infecciones anteriores de SARS-CoV, donde la hiperglucemia y la presencia de DM fueron predictores independientes de mortalidad.²² En el mismo sentido, pero teniendo en cuenta el valor de hemoglobina glicada (HbA1c), se observó que, a medida que esta aumenta, el riesgo de muerte por COVID-19 es mayor.²³

La evidencia científica demuestra que el SARS-CoV-2 se une a las células diana a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) expresada en células epiteliales de pulmón, intestino, riñón y vasos sanguíneos.^{24,25} En pacientes con DM tratados con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y bloqueadores de los receptores de la angiotensina I (ARA I), se incrementa notablemente la expresión de ACE 2; a su vez, a la HTA también se le imparte tratamiento con inhibidores de ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARB). En consecuencia, el incremento en la expresión de ACE2 en pacientes con DM y/o HTA tratados con dichos medicamentos facilitaría la infección por SARS-CoV-2.

Se ha demostrado que la HTA, la obesidad y la DM son factores de riesgo independientes para el desarrollo de la enfermedad por COVID-19 y, en conjunto, podrían hacer una sinergia resultante en un mal pronóstico de esta afección. A su vez, los niveles de glucemia mal controlados de los pacientes diabéticos también podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad por COVID-19. En función de estos antecedentes, en este trabajo, se estudió la asociación entre los niveles de HbA1c y la evolución de esta enfermedad. Además, se evaluaron las asociaciones entre los diferentes antecedentes patológicos personales (APP) como HTA y obesidad con el aná-

lisis de los parámetros de laboratorio que son considerados como factores de riesgo para una progresión desfavorable de la infección, y de esta manera, poder aportar herramientas objetivas para un mejor manejo de la enfermedad y la consecuente obtención de mejores resultados en su evolución.

Materiales y métodos

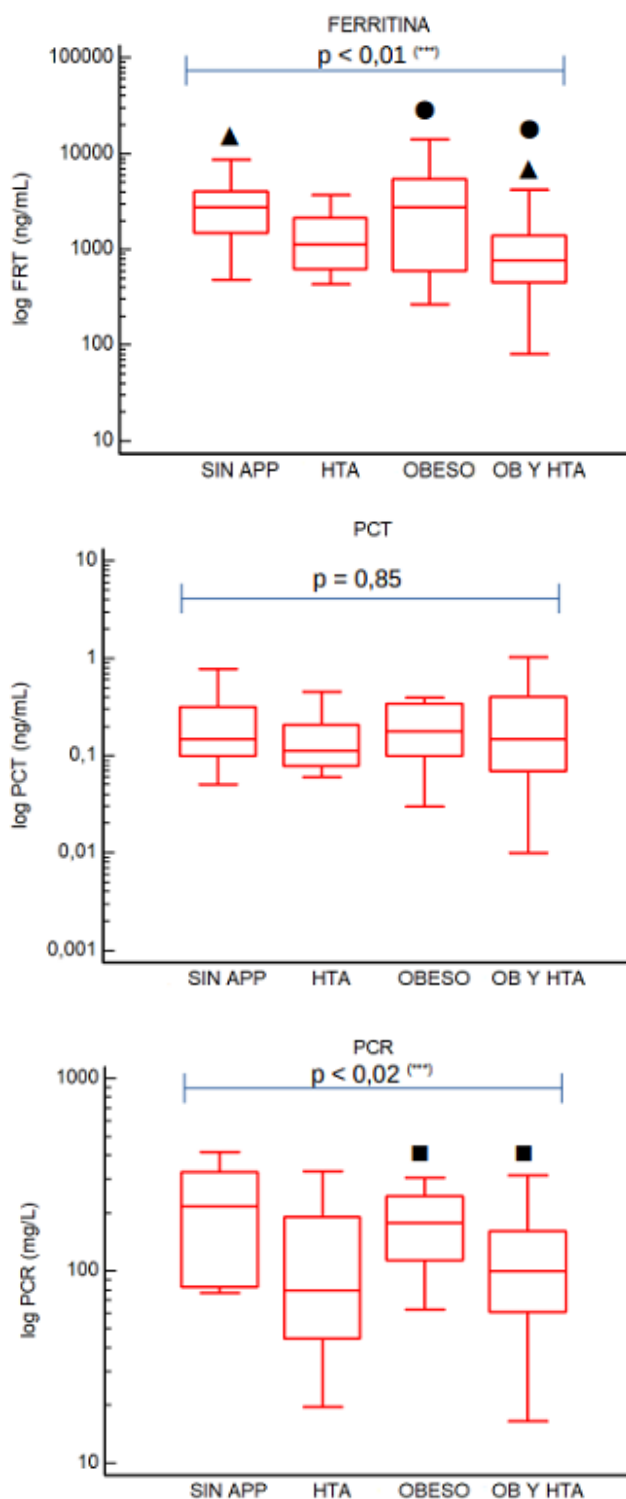
Población

Se realizó un trabajo analítico, observacional, retrospectivo y transversal de 131 pacientes adultos con infección por SARS CoV-2, los cuales fueron admitidos en el Hospital Rawson de Córdoba entre el 1 de octubre de 2020 y el 30 de junio de 2021. Los pacientes fueron diagnosticados de acuerdo con la guía provisional de la OMS para COVID-19.²⁶ Para el diagnóstico, se realizó la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (rt-PCR) y la inmunocromatografía de flujo lateral (prueba rápida de diagnóstico *in vitro* para la detección cualitativa).²⁶⁻²⁷

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que fueron admitidos en la unidad hospitalaria e ingresaron a salas de internación, que poseían DM como patología previa. Se obtuvieron los datos previos de las historias clínicas, relacionados con APP, parámetros de laboratorio y evolución, transcurridas cuarenta y ocho horas de internación. Se excluyeron del mismo aquellos pacientes que presentaron comorbilidades como enfermedad renal crónica, virus de la inmunodeficiencia humana y enfermedades oncológicas debido a que estas patologías se caracterizan por presentar niveles elevados de los parámetros de laboratorio de interés para este estudio, lo cual podría generar interferencias en los resultados de los análisis realizados.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la grave-

Figura 1. Parámetros de laboratorio, expresados como transformación logarítmica entre los cuatro grupos de enfermedad severa.



► HTA, hipertensión arterial; OBESO, obesidad; OB Y HTA, obesidad e hipertensión arterial; SIN APP, sin patologías previas; log, transformación logarítmica de los datos por diferencias de varianzas entre los distintos grupos ($p < 0,05$); FRT, ferritina; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; ▲ representa la diferencia entre dos grupos ($p < 0,05$).

dad de la enfermedad por COVID-19, según la escala de progresión de la OMS, en: enfermedad moderada (MOD) o enfermedad severa (SEV) (Tabla I).²⁸ Por otra parte, se los agrupó de acuerdo con otros APP diferentes de la DM en cuatro grupos distintos: sin otras patologías (SIN APP), con hipertensión arterial (HTA), con obesidad (OBESO) y con obesidad y HTA (OBESO HTA).

Variables a estudiar

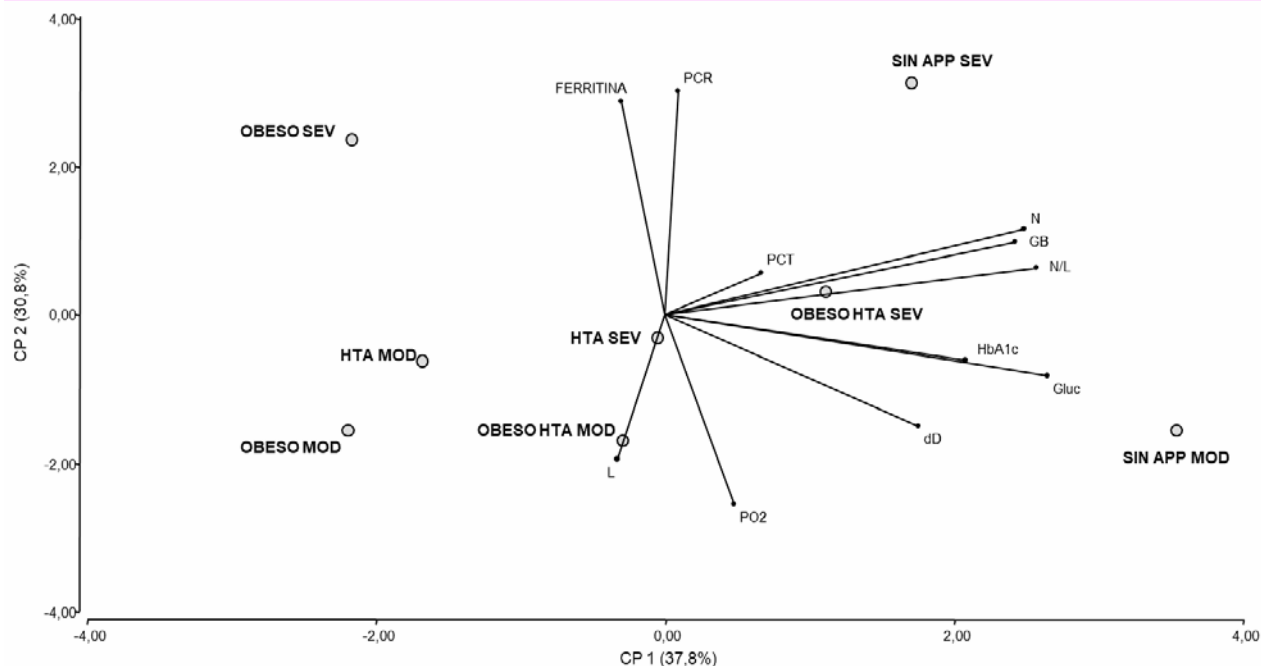
Se extrajeron de los pacientes incluidos en el estudio, al momento de ingreso, los siguientes parámetros de interés: recuento de glóbulos blancos (GB), recuento de neutrófilos (N), recuento de linfocitos (L), relación neutrófilos/linfocitos (N/L), glucemia [Gluc], proteína C reactiva [PCR], dímero D (dD), procalcitonina (PCT), ferritina (FRT), presión parcial de oxígeno (pO₂) y hemoglobina glicada (HbA1c). Para la determinación de los parámetros sanguíneos de rutina, GB (láser MAPSS), N (láser MAPSS) y L (láser MAPSS), se utilizó el analizador hematológico CELL-DYN Ruby (Abbott). Los parámetros bioquímicos, Gluc (hexocinasa/glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), PCR (inmunoturbidimetría), dímero D (inmunoturbidimetría) y HbA1c (enzimático, certificado por el Programa Nacional de Estandarización de la Glicohemoglobina [NGSP]), fueron cuantificados en el analizador automatizado ARCHITECT c4000 (Abbott). En el caso de los parámetros de inflamación, PCT (quimioluminiscencia) y FRT (quimioluminiscencia), se utilizó el analizador ARCHITECT i2000SR (Abbott). Por último, para la determinación de pO₂ (potenciometría), se utilizó el analizador de gases de Cobas b 221 (Roche).

Todas las variables de interés fueron monitoreadas bajo la estrategia de control de calidad interno y externo desarrollados en nuestro laboratorio. El control interno fue realizado con controles de calidad comerciales, pertenecientes a los respectivos fabricantes, excepto Gluc y HbA1c, que fueron monitoreadas con controles de calidad de Bio-Rad Laboratories. En el caso del control externo de calidad, el laboratorio participa en el ECAT (*External Quality Control of diagnostic Assays and Tests, Netherlands*) para el control del dD y en el Programa Internacional "Buenos Aires" de Aseguramiento Externo de Calidad en Análisis Clínicos (ProgBA-CEMIC, Argentina), para el resto de los analitos.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron en términos de medianas con sus respectivos intervalos de confianza y en términos de medias con sus respectivos desvíos estándar. Para la comparación de dos variables con distribución normal se utilizó la prueba *t de Student* y en el caso de las variables que no presentaron distribución normal, se utilizó el test de Mann-Whitney. Para la comparación de más de dos grupos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) con un p-valor $< 0,05$. Para estos análisis, se utilizó el *Software MedCalc 10.2.0.0*.

En la búsqueda de los parámetros de laboratorio que mejor representen una evolución desfavorable de la enfermedad por COVID-19 en pacientes con DM, resultó de gran importancia evaluar la asociación entre los pacientes diabéticos (agrupa-

Figura 2. Biplot de correlación entre variables y antecedentes patológicos.

► SEV, enfermedad severa; MOD, enfermedad moderada; SIN APP, sin patologías previas; HTA, hipertensión arterial; OBESO, obesidad; OBESO HTA, obesidad e hipertensión arterial; HbA1c, hemoglobina glicada; Gluc, glucosa; GB, glóbulos blancos; N, neutrófilos; L, linfocitos; PCR, proteína C reactiva; pO₂, presión parcial de oxígeno; N/L, relación neutrófilos / linfocitos; FRT, ferritina; dD, dímero D; PCT, procalcitonina.

dos por APP y severidad por COVID-19) con los diferentes parámetros de interés de laboratorio mediante el análisis de componentes principales (ACP). El software utilizado fue *Infostat 2020*.

Resultados

De los 131 pacientes incluidos en el estudio, 73 desarrollaron SEV por COVID-19 y 58 desarrollaron MOD (Tabla II). Del análisis de la tabla de contingencia surge un estadístico igual a 5,57 que, al compararlo con el valor $\chi^2_{0,05,1} = 3,84$, indica que las comorbilidades influyen en la severidad de la COVID-19 ($p < 0,02$). Del análisis de los valores, se desprende que HTA y OBESO HTA, serían comorbilidades que favorecen el desarrollo de SEV.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas para los niveles de PCT, pO₂, PCR y FRT ($p < 0,01$; $p < 0,03$; $p < 0,05$; $p < 0,05$, respectivamente) en el grupo con SEV, en comparación con el grupo con MOD (Tabla III).

Por otra parte, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas de las medias de FRT y PCR ($p < 0,01$ y $p < 0,02$, respectivamente) en al menos dos de los grupos separados por los diferentes APP que desarrollaron SEV. A su vez, al realizar la comparación por pares de grupos según APP, se obtuvo que la media de FRT del grupo OBESO Y HTA fue diferente de la del grupo OBESO y SIN APP, respectivamente ($p < 0,05$, para ambos casos). En el caso de PCR la media del grupo OBESO Y HTA fue diferente de la del grupo OBESO ($p < 0,05$). En el caso

de PCT, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos separados por APP con SEV ($p = 0,90$) (Figura 1).

El gráfico biplot obtenido del ACP ilustra la relación entre los diferentes APP y la severidad con las variables de laboratorio estudiadas (Figura 2). Como se puede observar, la varianza de todo el conjunto de la muestra ($n = 131$) fue el 68,6% de la varianza total, explicada por el componente principal 1 (CP1) y el componente principal 2 (CP2). El CP1 explica el 37,8% de la variabilidad de las muestras. A partir del análisis de este componente, podemos decir que los pacientes diabéticos sin APP y con desarrollo de MOD y SEV estarían caracterizados por los altos niveles de Gluc, HbA1c, N/L, GB y N. El CP2 representó más del 30% de la varianza total y permitió la separación de los pacientes principalmente de acuerdo con la severidad de COVID-19 (SEV y MOD), sin tener en cuenta los APP. A partir del análisis del CP2 y de los autovectores correspondientes, podemos decir que FRT y PCR se encuentran asociadas a SEV. Por otra parte, se encontró asociación entre los valores absolutos de L y pO₂ en los pacientes que desarrollaron COVID-19 MOD.

Discusión

Múltiples mecanismos fisiopatológicos pueden respaldar la asociación entre DM y la severidad de la infección por SARS-CoV-2. El sistema inmune innato comprometido debido a la hiperglucemia crónica, el estado proinflamatorio caracterizado por una respuesta de citoquinas inapropiada y exagerada y la

hipercoagulabilidad protrombótica subyacente se han visto implicados en esta asociación.^{29,30} En los individuos con DM tipo 2, obesidad y HTA, se observan mecanismos que provocan daño y remodelación vascular asociados a estrés oxidativo, inflamación y un estado protrombótico.³¹ En nuestro trabajo, encontramos que la mayor prevalencia de comorbilidades en diabéticos fue la enfermedad cardiovascular seguida por la obesidad, lo cual es similar a lo descrito en trabajos precedentes.^{31,32} Además, la HTA resultó ser un factor de riesgo para el desarrollo de SEV ($p < 0,02$), ya que se observaron más casos severos que los esperados en los pacientes con HTA y con HTA OBESO (Tabla II). Esto podría deberse al uso de inhibidores de ECA en pacientes con HTA, ya que estas drogas aumentan el número de receptores ACE 2, que son los que se unen a SARS-CoV-2.^{24,25}

Con respecto al metabolismo glucémico, a través del estudio de la HbA1c no encontramos asociación para el desarrollo de una enfermedad severa por COVID-19 ($p = 0,67$). En este sentido, similares resultados fueron observados en otro estudio que revela la falta de asociación entre los niveles de HbA1c (incluso con valores mayores que 9 %) y mortalidad.³³ En contraste con nuestros resultados, otras investigaciones afirman que el riesgo se incrementa a partir de un valor de HbA1c de 7,5%^{23,24}, sin embargo es necesario remarcar que estos trabajos tienen en cuenta el valor de HbA1c del último año, situación que podría distorsionar la interpretación de dichos resultados al no considerar lo que recomiendan las asociaciones internacionales como la Asociación Americana de Diabetes (ADA) sobre la frecuencia en el monitoreo de la HbA1c (cada tres a seis meses).³⁵ Otro estudio revela que los pacientes que contraen esta infección y presentan niveles más altos de HbA1c podrían progresar a un nivel más alto de severidad, sin embargo, describen que la infección en sí misma también puede conducir a un aumento en el nivel de HbA1c.³⁶

La síntesis de FRT está regulada por citoquinas en varios niveles (transcripcional, postranscripcional y traduccional) durante el desarrollo, la diferenciación celular, la proliferación y la inflamación. La expresión de FRT también está regulada por estrés oxidativo, hormonas, factores de crecimiento, segundos mensajeros, hipoxia e isquemia. La hiperferritinemia se asocia con afecciones inflamatorias graves como sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica (MODS) y síndrome de activación de macrófagos (MAS)³⁷; este último es una parte crucial para el desarrollo de la tormenta de citoquinas. Con respecto a los niveles de algunos biomarcadores séricos relacionados con la inflamación como FRT y PCR, está descrito que se encuentran elevados en los pacientes con DM, en comparación con los que no padecen esta patología.³⁸ Estos resultados indican que los pacientes con DM son proclives a desarrollar un proceso inflamatorio más severo que, eventualmente, conduce a un progreso más desfavorable de la infección por SARS-CoV-2. En nuestra investigación, hallamos que en los pacientes diabéticos que desarrollaron SEV, los marcadores de inflamación como PCR, PCT y FRT, estuvieron más elevados que en los que desarrolla-

ron MOD ($p < 0,05$, en los tres casos). Aunque desde el punto de vista del análisis multivariado, PCT no aporta de manera significativa a la discriminación entre MOD y SEV, no podemos inferir si los valores elevados se asocian al estado hiperinflamatorio propio de la enfermedad por COVID-19 o a una coinfección bacteriana, ya que no contamos con la información sobre el tratamiento con antibióticos previo a la primera consulta ni con la fecha de inicio de los síntomas. Con respecto a los pacientes con DM que evolucionaron a SEV, encontramos que los valores de FRT y PCR fueron más bajos en los que tenían obesidad y HTA, en comparación con los que tenían solo obesidad o no presentaban otra comorbilidad ($p < 0,05$). Esta situación podría deberse al número limitado de pacientes incluidos en este trabajo debido a que el número de la población SIN APP fue escaso.

En algunos estudios, describen que los pacientes que desarrollan neumonía por SARS-CoV-2, especialmente aquellos con neumonía grave, poseen recuentos de linfocitos significativamente reducidos.⁵ Otra investigación describe que el recuento absoluto de L en sangre periférica de pacientes con DM que cursan la COVID-19 es significativamente más bajo que en los pacientes no diabéticos que cursan esta infección.³⁵ En este trabajo, encontramos que los recuentos absolutos de L estuvieron más elevados en los pacientes que desarrollaron MOD respecto de los que evolucionaron a SEV, lo que podría indicar que la alteración de la respuesta humoral y celular favorecería el desarrollo de SEV.

Podemos concluir en nuestro trabajo que los pacientes con DM que presenten recuentos de linfocitos bajos, con concentraciones de FRT y PCR elevadas tienen mayor riesgo de desarrollar una SEV por COVID-19, independientemente de un control inadecuado de glucemia. Estos resultados encontrados resultan de gran utilidad para el personal médico en el manejo y tratamiento de la infección y son una contribución significativa para intentar evitar complicaciones y evoluciones desfavorables en estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Revised U.S. surveillance case definition for severe acute respiratory syndrome (SARS) and update on SARS cases United States and worldwide, December 2003. Cdc.gov. 2003 [citado el 16 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5249a2.htm>
2. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. Who.int. [citado el 16 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers>
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):727–33.
4. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [citado el 16 de Marzo del 2021]. Who.int. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497–506.
6. 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):1775–6.
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for

- mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054–62.
8. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA InternMed*. 2020; 180(7):934–43.
 9. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18):1708–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
 10. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr*. 2016; 7(1):66–75.
 11. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, et al. Obesity, fat mass and immune system: Role for Leptin. *Front Physiol*. 2018; 9:640.
 12. Andrade-Oliveira V, Câmara NOS, Moraes-Vieira PM. Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. *J Diabetes Res*. 2015; 2015:681612.
 13. Bremer AA, Jialal I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. *J Obes*. 2013; 2013:393192.
 14. Faber DR, de Groot PG, Visseren FLJ. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev*. 2009; 10(5):554–63.
 15. Bioquímico S-C, Bioquímicos De Importancia P. Org.ar. Disponible en: https://cofybcf.org.ar/src/img_up/25062020.1.pdf
 16. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol*. 2020; 57(6):759–64.
 17. Magdy Beshbishy A, Hetta HF, Hussein DE, Saati AA, C Uba C, Rivero-Perez N, et al. Factors associated with increased morbidity and mortality of obese and overweight COVID-19 patients. *Biology (Basel)*. 2020; 9(9).
 18. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia*. 2007; 50(3):549–54.
 19. Suaya JA, Eisenberg DF, Fang C, Miller LG. Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0-64 years with and without diabetes in the U.S. *PLoS One*. 2013; 8(4):e60057.
 20. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011; 364(9):829–41.
 21. Alahmad B, Al-Shammari AA, Bennakhi A, Al-Mulla F, Ali H. Fasting blood glucose and COVID-19 severity: Nonlinearity matters. *Diabetes Care*. 2020; 43(12):3113–6.
 22. de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, de Albuquerque Borborema ME, de Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4):597–600.
 23. 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.
 24. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel Coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020; 94(7).
 25. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017; 125(Pt A):21–38.
 26. Who.int. [citado el 16 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330861/9789240001237-spa.pdf>
 27. Emergencies Preparedness. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Who.int. World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2-infection-using-rapid-immunoassays>.
 28. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020 [citado el 16 de marzo de 2021]; 20(8):e192–7.
 29. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, Mok TYW, Lee S, Chu SYY, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2003; 58(8):686–9.
 30. Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, Ghazy AA, Altibi AMA, Dat LM, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *RevMed Virol [Internet]*. 2018; 28(3):e1977.
 31. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M, et al. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: Results of the SARS-RAS study of the Italian society of hypertension: Results of the SARS-RAS study of the Italian society of hypertension. *Hypertension*. 2020; 76(2):366–72.
 32. de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, de Souza FD, Rodacki M, et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *DiabetolMetabSyndr*. 2020; 12(1):75.
 33. Rastogi A, Dogra H, Jude EB. COVID-19 and peripheral arterial complications in people with diabetes and hypertension: A systematic review. *Diabetes MetabSyndr*. 2021; 15(5):102204.
 34. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020
 35. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28 Suppl 1:S4–36.
 36. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 164(108214):108214.
 37. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Medicine*. 2013; 11:185.
 38. 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; e3319.