

REVISIONES

DIABETES MELLITUS Y SU IMPACTO EN LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2.

Jorly Mejia-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. ²Servicio de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”. Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(3): 122-132.

RESUMEN

La diabetes mellitus es un importante factor de riesgo que agrava la infección por el SARS-CoV-2, el virus responsable del COVID-19. Esta diabetes, caracterizada por la hiperglucemia, se asocia a una mayor susceptibilidad a las infecciones, incluida la COVID-19, ya que induce alteraciones en el sistema inmunitario que favorecen la replicación viral, aumentando la gravedad de la enfermedad. Se ha observado que la hiperglucemia eleva la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2, el principal receptor utilizado por el virus para entrar en las células. Este aumento de la expresión puede facilitar la infección en los pacientes diabéticos. Además, la inflamación crónica que acompaña a la diabetes mellitus amplifica la respuesta inmunitaria a la infección, que puede contribuir a las tormentas de citoquinas, un fenómeno asociado a las formas graves de COVID-19. Los productos finales de la glicación y sus receptores desempeñan un papel importante en la invasión viral de las células huésped. Por lo tanto, la interrelación entre diabetes mellitus y COVID-19 subraya la necesidad de seguir investigando los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, en busca de nuevas terapias que puedan mitigar la gravedad de la enfermedad en este grupo vulnerable. El objetivo de esta revisión fue determinar el impacto de la diabetes mellitus sobre la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

Palabras claves: Diabetes mellitus; COVID-19; infección por SARS-CoV-2; hiperglucemia; respuesta inmunitaria.

DIABETES MELLITUS AND ITS IMPACT ON THE SEVERITY OF SARS-COV-2 INFECTION.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a major risk factor that exacerbates SARS-CoV-2 infection, the virus responsible for COVID-19. This type of diabetes, characterized by hyperglycemia, is associated with increased susceptibility to infections, including COVID-19, as it induces alterations in the immune system that promote viral replication, thereby increasing disease severity. It has been observed that hyperglycemia elevates the expression of angiotensin-converting enzyme 2, the primary receptor used by the virus to enter cells. This increased expression can facilitate infection in diabetic patients. Furthermore, the chronic inflammation accompanying diabetes mellitus amplifies the immune response to infection, which can contribute to cytokine storms, a phenomenon associated with severe forms of COVID-19. Advanced glycation end-products and their receptors play a significant role in viral invasion of host cells. Therefore, the interrelationship between diabetes mellitus and COVID-19 underscores the need for continued research into the underlying pathophysiological mechanisms, in search of novel therapies that can mitigate disease severity in this vulnerable group. The aim of this review was to determine the impact of diabetes mellitus on the severity of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: Diabetes mellitus; COVID-19; SARS-CoV-2 infection; Hyperglycemia; Immune response.

Artículo recibido en: diciembre 2024. Aceptado para publicación en: julio 2025.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5433-7149.

LISTA DE ABREVIATURAS.

Ang (1-7): Angiotensina (1-7)
CD147: Glicoproteína CD147.
CID: Coagulación intravascular diseminada.
COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019.
DM: Diabetes mellitus.
ECA2: Enzima convertidora de angiotensina 2.
EG: Glicoproteína de envoltura.
ERO: Especies reactivas del oxígeno.
FNT- α : Factor de necrosis tumoral- α .
GS: Glicoproteína de espiga.
HAG: Glicoproteína acetil esterasa de la hemaglutinina.
HMGBl: Proteínas de alta movilidad del grupo 1.
IL: Interleucina.
IL-1 β : Interleucina-1 β .
IL-6: Interleucina 6.
IL-18: Interleucina-18.
MERS-CoV: Virus del síndrome respiratorio de Oriente Medio.
MG: Glicoproteína de membrana.
NETs: Trampas extracelulares liberadas por neutrófilos.
NF- κ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.
NLRP3: Inflamasoma NLRP3.
PFG: Productos finales de la glicación.
PFGA: Productos finales de glicación avanzada.
proIL-1 β : Precursores de la interleucina-1 β .
proIL-18: Precursores de la interleucina-18.
RAGE: Receptores para productos finales de glicación avanzada.
RTT: Receptores tipo Toll.
S100: Proteínas S100.
SARS: Síndrome respiratorio agudo severo.
SARS-CoV: Virus del síndrome respiratorio agudo severo.
SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo.
SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda.
SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.
TM: Trombomodulina.
TMPRSS2: Proteasa transmembrana de serina.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus, un género que incluye al virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y al virus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). La alta capacidad del SARS-CoV-2 para causar enfermedades graves se atribuye a una combinación de factores, incluyendo su capacidad de infectar eficientemente células humanas y evadir respuestas inmunitarias¹⁻³. La severidad de la enfermedad COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, se ve agravada por la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus (DM), hipertensión, enfermedades cardiovasculares y pulmonares¹.

La DM, caracterizada por hiperglucemia resultante de déficits en la secreción de insulina o en la utilización de la glucosa, se asocia a un mayor riesgo de infecciones, incluyendo COVID-19¹. Estudios previos han demostrado que la hiperglucemia es un factor pronóstico independiente de morbilidad y mortalidad en pacientes con SARS y MERS^{2,3}. En el contexto de COVID-19, la DM exacerba la severidad de la enfermedad y aumenta la mortalidad.

Varios mecanismos podrían explicar esta asociación. La hiperglucemia crónica induce alteraciones en el sistema inmunitario, favoreciendo la replicación viral y aumentando la susceptibilidad a infecciones. Además, la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), el receptor principal para la entrada del SARS-CoV-2 en las células huésped, se encuentra elevada en tejidos de pacientes diabéticos. Esta mayor expresión de ECA2 podría facilitar la infección por el virus⁴.

Otro factor relevante es la tormenta de citocinas, una respuesta inflamatoria descontrolada asociada a formas graves de COVID-19. La hiperglucemia crónica contribuye a una regulación deficiente del metabolismo de la glucosa, que puede exacerbar la respuesta inflamatoria y aumentar la producción de citocinas. Los productos finales de la glicación avanzada (PFGA), moléculas altamente reactivas formadas por la unión de carbohidratos a proteínas, también podrían desempeñar un papel en la patogénesis de la COVID-19 en pacientes diabéticos, al promover la inflamación y el daño tisular⁵. El objetivo de esta revisión fue determinar el impacto de la diabetes mellitus sobre la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2 Y SEVERIDAD DE LA COVID-19 EN DIABÉTICOS.

Las glicoproteínas de espiga (SG) del SARS-CoV-2 se unen al receptor de la ECA2 en la superficie de diversas células humanas, incluyendo las epiteliales pulmonares, pancreáticas, renales,

intestinales y vasculares⁶. Esta interacción, mediada por el dominio S1 de la SG, permite la entrada del virus en la célula huésped. La proteasa transmembrana serina 2 facilita este proceso al escindir la SG, lo que aumenta su afinidad por ECA2⁷.

La ECA2, además de ser el receptor del SARS-CoV-2, desempeña un papel crucial en la regulación de la tensión arterial al convertir la angiotensina II en angiotensina (1-7)⁸. La unión de la SG viral a ECA2 bloquea esta actividad enzimática, que conduce a un desequilibrio en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), favoreciendo la vasoconstricción, la inflamación y la fibrosis tisular. Por el contrario, la Ang (1-7) ejerce efectos vasodilatadores y antiinflamatorios a través del receptor Mas, contribuyendo a la homeostasis cardiovascular⁹. La figura 1 ilustra esquemáticamente la interacción entre la SG del SARS-CoV-2, ECA2 y los efectos resultantes en el SRAA.

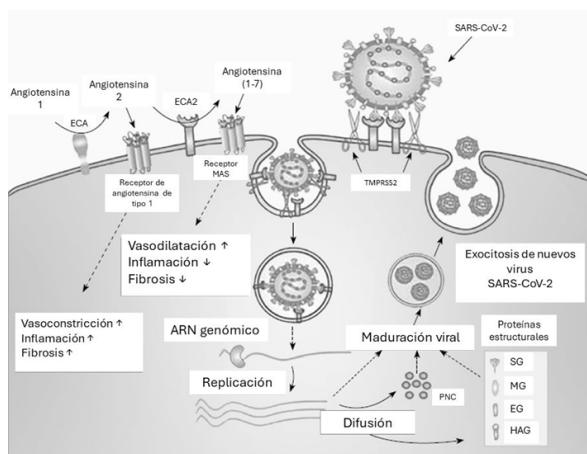


Fig. 1. Mecanismos de ingreso del SARS-CoV-2 y el papel de la enzima convertidora de angiotensina (Adaptado de Sarkar y col., 2021)¹. [ECA: enzima convertidora de angiotensina; ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2; TMPRSS2: proteasa transmembrana de serina; SG: glicoproteína de unión adherente; MG: glicoproteína de membrana; EG: glicoproteína de envoltura; HAG: glicoproteína acetil esterasa de la hemaglutinina].

La expresión de la ECA2 en pacientes diabéticos es un tema complejo y aún no del todo resuelto. Algunos estudios sugieren una disminución de la expresión de ECA2 en pacientes con nefropatía diabética, posiblemente debido a procesos de glicación^{10,11}. Sin embargo, otros estudios han encontrado un aumento de la expresión de ECA2 en tejidos como el pulmón de pacientes diabéticos con COVID-19¹².

La administración de inhibidores del SRAA, como los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II, ha demostrado aumentar la expresión de ECA2 en modelos animales¹³. Esta observación llevó a la hipótesis de que los pacientes con comorbilidades como DM e hipertensión que tomaban estos fármacos podrían ser más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 debido a una mayor expresión de ECA2¹⁴. Sin embargo, estudios clínicos a gran escala no han encontrado una asociación clara entre el uso de inhibidores de la ECA2 y bloqueadores de los receptores de angiotensina II con un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 o una peor evolución de la enfermedad. De hecho, ensayos clínicos aleatorizados sugieren que el tratamiento continuo con estos fármacos en pacientes con COVID-19 no empeora los resultados clínicos^{15,16}.

DIABETES MELLITUS E INFECCIÓN POR SARS-COV-2.

La expresión de la ECA2 en el páncreas es un tema de debate. Algunos estudios han detectado ECA2 en los islotes pancreáticos, particularmente en las células β , sugiriendo un posible tropismo del SARS-CoV-2 por estas células¹⁷. Sin embargo, otras investigaciones han encontrado expresión de ECA2 en otras regiones del páncreas, como el epitelio ductal y los vasos sanguíneos, pero no en las células α y β ¹⁸. Estas discrepancias pueden atribuirse a factores metodológicos como la especificidad de los anticuerpos utilizados, la preparación de las muestras y la sensibilidad de las técnicas de detección.

La GS del SARS-CoV-2 puede unirse al receptor ECA2 presente en los islotes pancreáticos, lo

que puede dañar la masa celular de estos y, consecuentemente, disminuir la producción de insulina. Esta interacción viral podría explicar el aumento significativo en la incidencia de DM en pacientes hospitalizados por COVID-19, con algunos estudios reportando que más del 50% desarrolla DM durante su estancia hospitalaria. Además, se ha observado que un porcentaje considerable de pacientes recuperados de infecciones respiratorias agudas por coronavirus pueden desarrollar DM de novo años después¹⁹.

Los resultados de un metanálisis sugieren que aproximadamente el 14% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 desarrollan DM por primera vez²⁰. Asimismo, la severidad de la DM preexistente tiende a empeorar en estos pacientes, lo que se traduce en aumento en las dosis de fármacos hipoglucemiantes, especialmente insulina^{21,22}. Este incremento en la necesidad de insulina podría estar relacionado con el estrés fisiológico y la inflamación asociados a la infección por SARS-CoV-2, que exacerban la insulinoresistencia.

RESPUESTA INMUNITARIA ALTERADA AL SARS-COV-2 EN DIABETES.

La estrecha relación evolutiva entre el metabolismo y el sistema inmunológico ha dado lugar a una interdependencia profunda. En la DM tipo 2 esta relación se manifiesta en alteraciones inmunológicas significativas, como cambios en los niveles de citoquinas, la composición leucocitaria y un aumento de procesos inflamatorios como la fibrosis y la apoptosis²³. El estrés celular crónico asociado a la DM tipo 2, caracterizado por estrés oxidativo, acumulación de lípidos y proteínas mal plegadas, exacerba aún más estas respuestas inflamatorias.

Por otro lado, la infección por SARS-CoV-2 desencadena una respuesta inmunitaria vigorosa, con un aumento en la infiltración de células inflamatorias en el pulmón y una producción excesiva de citoquinas. En pacientes con DM tipo 2, esta respuesta inflamatoria preexistente se ve amplificada, lo que puede conducir a un daño

tisular más severo y a complicaciones como la tormenta de citoquinas²⁴. La combinación de la inflamación crónica asociada a la DM tipo 2 y la respuesta aguda al SARS-CoV-2 puede explicar la mayor severidad de la enfermedad en estos pacientes.

RESPUESTA INFLAMATORIA EXAGERADA.

En la mayoría de los casos, una respuesta inmunitaria coordinada y eficaz elimina la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, el daño directo a las células alveolares y endoteliales causado por el virus puede desencadenar una muerte celular inflamatoria conocida como piroptosis. Este proceso se asocia a la activación del inflamasoma NLRP3, que conduce a la liberación de citoquinas proinflamatorias como interleucina (IL) IL-1 β e IL-18 (figura 2). Los inflasomas son complejos proteicos intracelulares que se ensamblan en respuesta a diversos estímulos, tanto de origen externo (como patógenos) como interno (como componentes celulares dañados), amplificando así la respuesta inflamatoria²⁴.

Una minoría de pacientes desarrolla una respuesta inmunitaria descontrolada que culmina en síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fallo multiorgánico y, en ocasiones, la muerte. Esta respuesta hiperinflamatoria, conocida como "tormenta de citoquinas", se caracteriza por niveles elevados de interleucinas (IL-17, IL-22, IL-6), factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) y otras citoquinas. Esta desregulación inmunitaria se acompaña de linfopenia, disfunción de las células T y alteraciones en la diferenciación de las células Th17, que favorece la infiltración de neutrófilos y macrófagos en los tejidos²⁵.

Las concentraciones elevadas de IL-6 se han correlacionado con la severidad del SDRA en pacientes con COVID-19. Esta estrecha asociación ha impulsado el desarrollo de terapias dirigidas a inhibir la IL-6, como el tocilizumab²⁶. Además de la respuesta inflamatoria exacerbada, muchos pacientes con COVID-19 desarrollan coagulación

intravascular diseminada (CID), una condición caracterizada por la formación de coágulos sanguíneos en pequeños vasos sanguíneos. Esta puede complicar significativamente el curso de la enfermedad y contribuir al daño multiorgánico. Aunque el tratamiento con heparina de bajo peso molecular ha demostrado ser beneficioso en algunos casos, la CID puede persistir y requerir terapias adicionales²⁷. En conjunto, estos hallazgos subrayan el papel central de la respuesta inflamatoria descontrolada en la patogénesis del SDRA en pacientes con COVID-19. La hiperactivación del sistema inmunitario, caracterizada por la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias y alteraciones en la coagulación, contribuye significativamente a la severidad de la enfermedad.

Para comprender la desregulación inmunitaria observada en la COVID-19, es fundamental considerar la biología de los murciélagos, reservorios naturales de numerosos virus ARN, incluyendo SARS-CoV-1 y MERS. A pesar de albergar estos patógenos, los murciélagos presentan una notable tolerancia viral, lo cual se atribuye, en parte, a una inmunidad innata altamente especializada²⁸. Su extraordinaria longevidad y capacidad de vuelo sostenido requieren mecanismos homeostáticos eficientes, incluyendo una regulación precisa de la respuesta inflamatoria. En los murciélagos, la activación del inflammasoma NLRP3 y la subsiguiente producción de IL-1 β e IL-18, típicamente asociadas con una inflamación intensa, se encuentran atenuadas tras la infección viral²⁹. Esta modulación de la respuesta inflamatoria permite a los murciélagos controlar las infecciones virales sin desencadenar un daño tisular excesivo³⁰. Comparativamente, en humanos, una respuesta inflamatoria descontrolada, caracterizada por una activación excesiva del inflammasoma NLRP3 y producción excesiva de citoquinas, contribuye significativamente a la severidad de la COVID-19.

La inflamación, parte integrante de la respuesta inmunitaria innata, es una respuesta inmunitaria inmediata a una infección o lesión. La hiperglucemia desencadena múltiples vías de

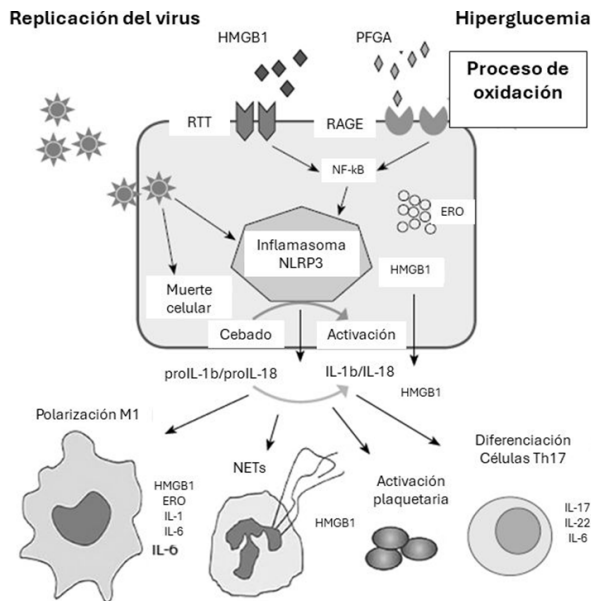


Fig. 2. Mecanismos del Eje RAGE en la infección por SARS-CoV-2 en individuos diabéticos (Adaptado de De Francesco EM et al., 2020)³⁰. [HMGB1: Proteínas de alta movilidad del grupo 1; PFGA: Productos finales de la glicación; RTT: Receptores tipo Toll; RAGE: Receptores para productos finales de glicación avanzada; NF-κB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; ERO: Especies reactivas del oxígeno; proIL-1 β /proIL-18: Precursores de la interleucina-1 β y la interleucina-18; IL-1 β /IL-18: interleucina-1 β /interleucina-18; NETs: trampas extracelulares neutrófilos].

señalización que conducen a la inflamación crónica, la secreción de citoquinas, la muerte celular y otras complicaciones asociadas a la DM. Los niveles elevados de glucosa en sangre provocan la secreción descontrolada de interferón- α , otras citoquinas proinflamatorias y quimiocinas³⁰. Al mismo tiempo, se reduce la producción de factores antiinflamatorios como IL-4 e IL-10. Las concentraciones de TNF α en pacientes con DM tipo 1, de IL-6 en pacientes con DM tipo 2 y de IL-8 tanto en pacientes con DM tipo 1 como tipo 2 están aumentadas en comparación con pacientes sin DM³¹. Las concentraciones circulantes de citoquinas, proteína C reactiva, amiloide A sérico y fibrinógeno están elevadas

en la DM2. La evidencia indica que los mediadores inflamatorios se secretan en concentraciones superiores en pacientes con DM y otras comorbilidades infectadas por virus³².

Las concentraciones séricas de algunos factores proinflamatorios como la IL-6, la ferritina, la proteína C reactiva y el dímero D son anormalmente más elevadas en pacientes con COVID-19 y DM en comparación con pacientes sin DM. Además, las concentraciones elevadas de ferritina activan el sistema mononuclear fagocítico, una parte integral de la tormenta de citoquinas²¹. Los pacientes diabéticos son más propensos a su desarrollo, que finalmente conduce a graves complicaciones de la infección por COVID-19. En los pacientes no diabéticos, la sobreproducción de factores inflamatorios debida a la infección por SARS-CoV-2 está controlada³³.

INFLAMACIÓN, RECEPTORES DE PRODUCTOS FINALES DE LA GLICACIÓN Y DIABETES: UNA CONEXIÓN ESTRECHA.

Los receptores para productos finales de glicación avanzada (RAGE) y sus ligandos podrían desempeñar un papel fundamental en la patogénesis de la neumonía por COVID-19 y del SDRA, especialmente en pacientes con DM. Las concentraciones elevadas de PFGA en pacientes con hiperglucemia promueven la unión a los RAGE, que desencadena una cascada inflamatoria y contribuye al desarrollo de complicaciones vasculares crónicas, incluyendo la disfunción endotelial^{34,35}. Esta vía podría exacerbar la respuesta inflamatoria en pacientes con COVID-19 y DM, agravando la enfermedad.

La expresión de los RAGE varía según el tipo celular y el estado inflamatorio del tejido. Aunque se ha descrito una expresión basal de RAGE en la membrana basal de las células epiteliales alveolares tipo I, su papel en la adhesión y morfología de estas células en el intercambio gaseoso aún requiere mayor investigación y su función en este contexto aún no está completamente explicada³⁶. En contraste, en células como las endoteliales, musculares

lisas y vasculares, neuronas y células inmunitarias, la expresión de RAGE es inducible y se incrementa en respuesta a estímulos inflamatorios y a la presencia de sus ligandos.

Los RAGE pueden formar complejos oligoméricos que se activan y estabilizan al unirse a diversos ligandos, incluyendo los PFGA³⁷. En pacientes con DM, la interacción entre PFGA y RAGE se ve exacerbada, contribuyendo a la inflamación crónica y al desarrollo de complicaciones vasculares (figura 2)³⁴. La hiperglucemia aumenta la producción de ligandos RAGE, lo que induce la replicación viral y la activación de la señalización RAGE. Como resultado, se produce activación del inflammasoma, cuya función es permitir la síntesis de citoquinas. Las citocinas y la secreción pasiva de proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1) provocan una respuesta inmunitaria descontrolada, abriendo el camino a una tormenta de citoquinas. Además de los PFGA, los RAGE reconocen otras moléculas proinflamatorias como HMGB1 y las proteínas S100. Estas moléculas, al unirse a los RAGE y a otros receptores como los receptores tipo Toll, amplifican la respuesta inflamatoria, favoreciendo el reclutamiento de células inmunitarias y la producción de citocinas³⁸. Esta compleja red de interacciones moleculares subyace a la patogénesis de diversas enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo la DM.

La hiperglucemia induce un aumento en la producción de ligandos que, al unirse a los RAGE, estimulan la replicación viral y activan el inflammasoma NLRP3 y la posterior síntesis de su proteína. Ante un estímulo inflamatorio, el inflammasoma NLRP3 se ensambla y activa, desencadenando la conversión de la pro-IL-1 β en su forma activa, IL-1 β . Esta citocina, junto con otras como el FNT- α , induce una respuesta inflamatoria exacerbada, caracterizada por la activación de macrófagos, la formación de trampas extracelulares liberadas por neutrófilos (NETs) y la diferenciación de linfocitos Th17. Además, la hiperglucemia promueve la liberación pasiva de HMGB1, que amplifica la respuesta inflamatoria al unirse a los RAGE y a otros receptores. La combinación de una respuesta

inflamatoria descontrolada y la disfunción endotelial preexistente en pacientes diabéticos favorece el desarrollo de CID, contribuyendo a la severidad de la enfermedad³⁸.

LIGANDOS DE LOS RECEPTORES DE PRODUCTOS FINALES DE LA GLICACIÓN Y SU PAPEL EN LA LESIÓN PULMONAR AGUDA.

Los RAGE desempeñan un papel crucial en la exacerbación de la neumonía en pacientes con DM. Estudios en modelos animales han demostrado que ratones diabéticos infectados con bacterias Gram negativas presentan una mayor mortalidad asociada a una respuesta inflamatoria exacerbada desencadenada por la hiperglucemia. El bloqueo farmacológico de RAGE en estos modelos ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia, lo que subraya la importancia de esta vía en la patogénesis de la neumonía en el contexto de la DM³⁸.

La HMGB1, un potente mediador inflamatorio, también se activa en respuesta a la hiperglucemia y desempeña un papel clave en la inflamación pulmonar, especialmente en pacientes con DM. En modelos animales, la HMGB1 induce la inflamación pulmonar a través de la activación de los RAGE, que resulta en la activación del inflamasoma NLRP3 y el aumento de la producción de IL-1 β ³⁹. Además, la unión de HMGB1 a RAGE afecta negativamente la diferenciación de las células T helper 17, las cuales contribuyen al desarrollo de enfermedades autoinmunes e inflamatorias⁴⁰. Estos hallazgos sugieren que la interacción entre HMGB1 y RAGE constituye una vía central en la patogénesis de la SDRA en pacientes con DM.

Las concentraciones de RAGE se correlacionan positivamente con la severidad del SDRA y aumentan el riesgo de mortalidad, mientras que su disminución se asocia con una mejor evolución de la enfermedad³⁶. Por lo tanto, la monitorización de las concentraciones de RAGE y sus ligandos podría ser una herramienta útil para la evaluación pronóstica de pacientes con SDRA.

Los ligandos de RAGE también desempeñan un papel crucial en la coagulopatía asociada al SDRA al estimular la activación plaquetaria y la formación de trombos^{41,42}. La lesión vascular resultante induce la liberación de mediadores inflamatorios, que, junto con la hiperglucemia, promueven la formación de NETs⁴³. Estas estructuras compuestas por ADN, histonas y proteínas antimicrobianas contribuyen a la propagación de la inflamación y a la trombosis microvascular. Además, las NETs pueden ser una fuente de HMGB1, un potente mediador inflamatorio que aumenta la permeabilidad vascular^{44,45}.

En el contexto de la infección por SARS-CoV-2, la disfunción endotelial es una característica distintiva. El virus infecta directamente las células endoteliales, causando una endotelitis caracterizada por daño celular y hemorragia⁴⁷. Esta disfunción endotelial, exacerbada por la presencia de comorbilidades como la DM, facilita la formación de trombos y la progresión de la enfermedad. Los RAGE, al unirse a diversos ligandos liberados durante el proceso inflamatorio, amplifican la respuesta inflamatoria y contribuyen al daño tisular, convirtiéndose en un objetivo terapéutico potencial en pacientes con SDRA y COVID-19⁴⁸. Además de unirse al receptor ECA2, la GS del SARS-CoV-2 también interactúa con la glicoproteína CD147⁴⁷. Esta última es una proteína multiligando que se expresa en diversos tipos celulares, incluyendo neumocitos tipo II, células inmunitarias, endoteliales y plaquetarias. Su expresión y función se ven moduladas por la hiperglucemia, lo que sugiere una posible conexión con la vía de señalización de los RAGE⁴⁹.

El CD147 participa en la producción de ácido hialurónico, un componente de la matriz extracelular que desempeña un papel proinflamatorio y protrombótico en la neumonía por COVID-19⁵⁰. La hiperglucemia induce la glucosilación de CD147, que aumenta la actividad de enzimas que degradan la matriz extracelular y debilita las uniones intercelulares, facilitando así la entrada del virus en las células huésped.

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS.

Estos hallazgos plantean interrogantes sobre la mejor estrategia terapéutica para pacientes con DM y COVID-19. Si bien un control glucémico estricto se asocia con mejores resultados y menor mortalidad en general⁵¹, se requiere una mayor investigación para determinar si los niveles plasmáticos de proteínas como los PFG, el RAGE, la HMGB1 y las proteínas S100 se ven afectados de manera diferencial por el tratamiento insulínico en pacientes con DM y COVID-19, y si estos marcadores podrían predecir la evolución clínica de estos pacientes.

La relevancia de estudiar esta vía metabólica radica en que las concentraciones de RAGE son más elevadas en pacientes diabéticos en comparación con individuos no diabéticos, y que disminuyen con un control glucémico intensivo⁵². Sin embargo, en otros estudios, las concentraciones de RAGE se han asociado con complicaciones micro y macrovasculares, así como con mayor mortalidad, sin mostrar una clara relación con el tratamiento insulínico⁵³. Estos hallazgos sugieren una compleja interacción entre el control glucémico, las concentraciones de RAGE y la evolución clínica de los pacientes con DM, tanto en condiciones basales como en el contexto de infecciones como la COVID-19.

Los resultados obtenidos sugieren que el RAGE podría ser un objetivo terapéutico prometedor en pacientes con DM y COVID-19. Varias estrategias farmacológicas podrían dirigirse a este eje:

- *Inhibidores directos de RAGE*: La azeliragon, un inhibidor oral de RAGE, podría prevenir su interacción con sus ligandos³⁰.
- *Fármacos que modulan la señalización de RAGE*: Algunos fármacos ya aprobados, como la metformina, las estatinas y los inhibidores de la ECA, podrían tener efectos beneficiosos al modular la vía de señalización de RAGE³⁰.
- *Inhibición de ligandos de RAGE*: La cloroquina, utilizada en el tratamiento de la

COVID-19, suprime la liberación de HMGB1, un potente ligando de RAGE. Asimismo, los anticoagulantes como las heparinas de bajo peso molecular pueden inhibir la interacción de RAGE con HMGB1 y otras moléculas proinflamatorias⁵⁴.

- *Heparinas de bajo peso molecular*: La heparina 2-O,3-O-desulfatada y la enoxaparina pueden inhibir la interacción entre el RAGE y la HMGB1. Además, algunas heparinas de bajo peso molecular pueden inhibir la interacción de RAGE con otras moléculas proinflamatorias, como las calgranulinas S100⁵⁵.
- *Anticuerpos monoclonales*: Estudios en modelos animales han demostrado que la neutralización de HMGB1 mediante anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6 protege contra el daño pulmonar, incluso en el contexto de infecciones virales como la influenza⁵⁶.
- *Bloqueo de vías de señalización*: El bloqueo de la acción de la trombomodulina (TM) podría ser una opción terapéutica adicional, ya que está involucrada en la respuesta inflamatoria mediada por RAGE. La TM inhibe la interacción entre HMGB1 y el RAGE, lo que ha sido demostrado en modelos animales de SDRA⁵⁷. Esta propiedad antiinflamatoria puede traducirse en beneficios clínicos en pacientes con sepsis, donde la administración de TM ha demostrado reducir la mortalidad⁵⁸.
- *Repleción de ECA2*: La administración de ECA2 recombinante podría ser beneficiosa en las etapas iniciales de la infección por SARS-CoV-2, ya que este receptor compite con el virus por la unión a la GS y ejerce efectos antiinflamatorios⁵⁹.

Estos hallazgos abren nuevas perspectivas para el desarrollo de terapias dirigidas al eje RAGE en pacientes con DM y COVID-19, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos y reducir la mortalidad.

CONCLUSIÓN

La DM es un factor de riesgo significativo para desarrollar complicaciones severas en caso de infección por SARS-CoV-2. Los pacientes con DM tienen una respuesta inflamatoria exacerbada ante la infección, que contribuye a un mayor daño pulmonar y a un peor pronóstico. El sistema RAGE juega un papel crucial en esta respuesta inflamatoria exagerada. Al modular este sistema, se podría reducir la severidad de la enfermedad en pacientes con COVID-19 y DM. La coexistencia de DM y COVID-19 plantea un gran desafío clínico. Es necesario profundizar en la investigación para comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y desarrollar nuevas terapias dirigidas al RAGE.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sarkar S, Das D, Borsingh Wann S, Kalita J, Manna P. Is diabetes mellitus a wrongdoer to COVID-19 severity? *Diabetes Res Clin Pract* 2021;178:108936. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108936.
- Férez-Bonelo KM, Iriarte-Durán MB, Giraldo O, Parra-Lara LG, Martínez V, Urbano MA, Guzmán G. Clinical outcomes in patients with diabetes and stress hyperglycemia that developed SARS-CoV-2 infection. *Biomedica* 2024;44:73-88. doi: 10.7705/biomedica.7095.
- Banik GR, Alqahtani AS, Booy R, Rashid H. Risk factors for severity and mortality in patients with MERS-CoV: Analysis of publicly available data from Saudi Arabia. *Viral Sin* 2016;31:81-84. doi: 10.1007/s12250-015-3679-z.
- Klauss PHA, Hi EMB, Bianchi CCR, Ruiz AU, Barros MFCB, Silva BMD, Moretto TL, Soriano FG, Curi R, et al. Evaluation of COVID-19 cases treated in the intensive care unit in a coastal city hospital during the pandemic. *Braz J Med Biol Res* 2024;57:e14301. doi: 10.1590/1414-431X2024e14301.
- Grasselli G, Zanfrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
- Guarienti FA, Gonçalves JIB, Gonçalves JB, Antônio Costa Xavier F, Marinovic D, Machado DC. COVID-19: a multi-organ perspective. *Front Cell Infect Microbiol* 2024;14:1425547. doi: 10.3389/fcimb.2024.1425547.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Moriyama R, Nakamura S, Mitsui I, Sugiyama M, Fukui H, Fukui H, Hagiwara T, Miyabe-Nishiwaki T, Suzuki J. Expression of SARS-CoV-2 entry molecules ACE2, NRP1, TMPRSS2, and FURIN in the reproductive tissues of male macaques. *Histochem Cell Biol* 2024;162:465-475. doi: 10.1007/s00418-024-02314-9.
- Roca-Ho H, Palau V, Gimeno J, Pascual J, Soler MJ, Riera M. Angiotensin-converting enzyme 2 influences pancreatic and renal function in diabetic mice. *Lab Invest* 2020;100:1169-1183. doi: 10.1038/s41374-020-0440-5.
- Ueno A, Onishi Y, Mise K, Yamaguchi S, Kanno A, Nojima I, Higuchi C, Uchida HA, Shikata K, et al. Plasma angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a marker for renal outcome of diabetic kidney disease (DKD) (U-CARE study 3). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2024;12:e004237. doi: 10.1136/bmjdr-2024-004237.
- Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108132. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108132.
- Drzymala A. The functions of SARS-CoV-2 receptors in diabetes-related severe COVID-19. *Int J Mol Sci* 2024;25:9635. doi: 10.3390/ijms25179635.
- Sukumaran V, Tsuchimochi H, Tatsumi E, Shirai M, Pearson JT. Azilsartan ameliorates diabetic cardiomyopathy in young db/db mice through the modulation of ACE-2/ANG 1-7/Mas receptor cascade. *Biochem Pharmacol* 2017;144:90-99. doi: 10.1016/j.bcp.2017.07.022.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
- Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, Mazza L, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G, et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:254-264. doi: 10.1001/jama.2020.25864.
- Michaels TM, Essop MF, Joseph DE. Potential effects of hyperglycemia on sars-cov-2 entry mechanisms in pancreatic beta cells. *Viruses* 2024;16(8):1243. doi: 10.3390/v16081243.
- Zhang P, Zheng CB, Liu XY, Zhang X, Huang L, Zeng X. Lymphocytes regulate expression of the SARS-CoV-2 cell entry factor ACE2 in the pancreas of T2DM patients. *Diabet Med* 2023;40(10):e15106. doi: 10.1111/dme.15106.

19. Zhou J, Wang Y, Xu R. Association of COVID-19 infection and the risk of new incident diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1429848. doi: 10.3389/fendo.2024.1429848.
20. Mohamed AH, Darraj M, Yassin A, Somaili M, Sayed A, Oraibi O, Mohrag M, Madkhali MA, Alqassimi S, et al. Prevalence and short-term clinical impacts of new-onset diabetes mellitus among patients with COVID-19 in jazan region, Saudi Arabia. *BMC Endocr Disord* 2024;24:197. doi: 10.1186/s12902-024-01724-z.
21. Ji W, Xie X, Bai G, Fan Y, He Y, Zhang L, Zhou H, Li L, Qiang D, et al. Type 2 diabetes mellitus aggravates complement dysregulation and affects cortisol response in patients with Post-COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2024;17:3849-3861. doi: 10.2147/DMSO.S480457.
22. Riahi S, Sombra LRS, Lo KB, Chacko SR, Neto AGM, Azmaiparashvili Z, Patarroyo-Aponte G, Rangaswami J, Anastasopoulou C. Insulin use, diabetes control, and outcomes in patients with COVID-19. *Endocr Res*. 2021;46:45-50. doi: 10.1080/07435800.2020.1856865.
23. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:98-107. doi: 10.1038/nri2925.
24. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
25. Elrashdy F, Redwan EM, Uversky VN. Why COVID-19 transmission is more efficient and aggressive than viral transmission in previous coronavirus epidemics? *Biomolecules* 2020;10:1312. doi: 10.3390/biom10091312.
26. Saha A, Sharma AR, Bhattacharya M, Sharma G, Lee SS, Chakraborty C. Tocilizumab: A therapeutic option for the treatment of cytokine storm syndrome in COVID-19. *Arch Med Res* 2020;51:595-597. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.05.009.
27. Samajdar SS, Sam PA, Moitra S, Ray Y, Pal J, Joshi SR, Tripathi SK. Risk benefit analysis in reference to use of LMWH in COVID-19. *J Assoc Physicians India* 2020;68:52-61.
28. Zhou P, Tachedjian M, Wynne JW, Boyd V, Cui J, Smith I, Cowled C, Ng JH, Mok L, et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:2696-2701. doi: 10.1073/pnas.1518240113.
29. Bisht P, Gallagher MD, Barrasa MI, Boucau J, Harding A, Déjosez M, Godoy-Parejo C, Bisher ME, de Nola G, et al. Abortive infection of bat fibroblasts with SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2024;121:e2406773121. doi: 10.1073/pnas.2406773121.
30. De Francesco EM, Vella V, Belfiore A. COVID-19 and diabetes: The importance of controlling RAGE. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:526. doi: 10.3389/fendo.2020.00526.
31. Wołoszyn-Durkiewicz A, Iwaszkiewicz-Grześ D, Świętoń D, Kujawa MJ, Jankowska A, Durawa A, Glasner P, Trzonkowski P, Glasner L, et al. The complex network of cytokines and chemokines in pediatric patients with long-standing type 1 diabetes. *Int J Mol Sci* 2024;25:1565. doi: 10.3390/ijms25031565.
32. Nhau PT, Gamede M, Sibiyi N. COVID-19-induced diabetes mellitus: Comprehensive cellular and molecular mechanistic insights. *Pathophysiology* 2024;31:197-209. doi: 10.3390/pathophysiology31020016.
33. Blacklaws E, Shah K, Stabler SN. Glycemic management in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: Evaluation of glycemic control and drug therapy. *Can J Hosp Pharm* 2024;77:e3553. doi: 10.4212/cjhp.3553.
34. Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE signaling in inflammatory disease. *Annu Rev Med* 2018;69:349-364. doi: 10.1146/annurev-med-041316-085215.
35. Suresh R, Mosser DM. Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology. *Adv Physiol Educ* 2013;37:284-291. doi: 10.1152/advan.00058.2013.
36. Rojas A, Lindner C, Schneider I, Gonzalez I, Uribarri J. The RAGE axis: A relevant inflammatory hub in human diseases. *Biomolecules* 2024;14:412. doi: 10.3390/biom14040412.
37. Yang H, Wang H, Andersson U. Targeting inflammation driven by HMGB1. *Front Immunol* 2020;11:484. doi: 10.3389/fimmu.2020.00484.
38. Viurcos-Sanabria R, Escobedo G. Immunometabolic bases of type 2 diabetes in the severity of COVID-19. *World J Diabetes* 2021;12:1026-1041. doi: 10.4239/wjd.v12.i7.1026.
39. Kim EJ, Park SY, Baek SE, Jang MA, Lee WS, Bae SS, Kim K, Kim CD. HMGB1 increases IL-1 β production in vascular smooth muscle cells via NLRP3 inflammasome. *Front Physiol* 2018;9:313. doi: 10.3389/fphys.2018.00313.
40. Su X, Looney MR, Gupta N, Matthay MA. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an indicator of direct lung injury in models of experimental lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297:L1-L5. doi: 10.1152/ajplung.90546.2008.
41. Wu H, Li R, Pei LG, Wei ZH, Kang LN, Wang L, Xie J, Xu B. Emerging role of high mobility group box-1 in thrombosis-related diseases. *Cell Physiol Biochem* 2018;47:1319-1337. doi: 10.1159/000490818.
42. Vogel S, Bodenstern R, Chen Q, Feil S, Feil R, Rheinlaender J, Schäffer TE, Bohn E, Frick JS, et al. Platelet-derived HMGB1 is a critical mediator of thrombosis. *J Clin Invest*. 2015;125:4638-4654. doi: 10.1172/JCI81660.
43. Zha C, Meng X, Li L, Mi S, Qian D, Li Z, Wu P, Hu S, Zhao S, et al. Neutrophil extracellular traps mediate the crosstalk between glioma progression and the tumor microenvironment via the HMGB1/RAGE/IL-8 axis. *Cancer Biol Med* 2020;17:154-168. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0353.
44. Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Shi H, Woodard W, Lezak SP, Lugogo NL, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:446-453. doi: 10.1007/s11239-020-02324-z.
45. Wang Y, Du C, Zhang Y, Zhu L. Composition and function of neutrophil extracellular traps. *Biomolecules* 2024;14:416. doi: 10.3390/biom14040416.

46. Taguchi K, Fukami K. RAGE signaling regulates the progression of diabetic complications. *Front Pharmacol* 2023;14:1128872. doi: 10.3389/fphar.2023.1128872.
47. Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP, Hufert F, Küpper JH. COVID-19 and the endothelium. *Clin Hemorheol Microcirc* 2020;75:7-11. doi: 10.3233/CH-209007.
48. González-Jiménez P, Piqueras M, Latorre A, Tortosa-Carreres J, Mengot N, Alonso R, Reyes S, Amara-Elori I, Martínez-Dolz L, et al. Endothelial biomarkers are superior to classic inflammatory biomarkers in community-acquired pneumonia. *Biomedicines* 2024;12:2413. doi: 10.3390/biomedicines12102413.
49. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, Wei D, Zhang Y, Sun XX, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:283. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x.
50. Heinzmann D, Noethel M, Ungern-Sternberg SV, Mitroulis I, Gawaz M, Chavakis T, May AE, Seizer P. CD147 is a novel interaction partner of integrin $\alpha\beta 2$ mediating leukocyte and platelet adhesion. *Biomolecules* 2020;10:541. doi: 10.3390/biom10040541.
51. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, Maggi P, Coppola N, Paolisso G, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: Can we do more on glycemic control? *Diabetes Care* 2020;43:1408-1415. doi: 10.2337/dc20-0723.
52. Chiappalupi S, Salvadori L, Donato R, RiuZZi F, Sorci G. Hyperactivated RAGE in comorbidities as a risk factor for severe COVID-19-The role of RAGE-RAS crosstalk. *Biomolecules*. 2021;11:876. doi: 10.3390/biom11060876.
53. Ingels C, Derese I, Wouters PJ, Van den Berghe G, Vanhorebeek I. Soluble RAGE and the RAGE ligands HMGB1 and S100A12 in critical illness: impact of glycemic control with insulin and relation with clinical outcome. *Shock* 2015;43:109-116. doi: 10.1097/SHK.0000000000000278.
54. Mi L, Zhang Y, Xu Y, Zheng X, Zhang X, Wang Z, Xue M, Jin X. HMGB1/RAGE pro-inflammatory axis promotes vascular endothelial cell apoptosis in limb ischemia/reperfusion injury. *Biomed Pharmacother* 2019;116:109005. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109005.
55. Shute JK. Heparin, low molecular weight heparin, and non-anticoagulant derivatives for the treatment of inflammatory lung disease. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023;16:584. doi: 10.3390/ph16040584.
56. Wang M, Gauthier A, Daley L, Dial K, Wu J, Woo J, Lin M, Ashby C, Mantell LL. The role of HMGB1, a nuclear damage-associated molecular pattern molecule, in the pathogenesis of lung diseases. *Antioxid Redox Signal* 2019;31:954-993. doi: 10.1089/ars.2019.7818.
57. Suzuki K, Okada H, Takemura G, Takada C, Tomita H, Yano H, Muraki I, Zaikokuji R, Kuroda A, et al. Recombinant thrombomodulin protects against LPS-induced acute respiratory distress syndrome via preservation of pulmonary endothelial glycocalyx. *Br J Pharmacol* 2020;177:4021-4033. doi: 10.1111/bph.15153.
58. Valeriani E, Squizzato A, Gallo A, Porreca E, Vincent JL, Iba T, Hagiwara A, Di Nisio M. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18:1618-1625. doi: 10.1111/jth.14812.
59. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, Leopoldi A, Garreta E, Hurtado Del Pozo C, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020;181:905-913.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.