

## Tratamiento de la diabetes mellitus durante la pandemia de covid-19

Patxi Ezkurra Loiola

*Medicina familiar y comunitaria. Miembro y coordinador de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud en Euskadi. Miembro del Consejo Asesor de Diabetes de la Comunidad Autónoma del País Vasco*

**Palabras clave:** *clinical management, covid-19, diabetes, SARS-CoV-2, treatment.*

### RESUMEN

El nuevo coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave es el causante de la enfermedad conocida como covid-19. Una de sus comorbilidades más frecuentes es la diabetes mellitus (DM). Las personas con DM presentan una mayor mortalidad y gravedad en el transcurso de la covid-19, aunque no un mayor riesgo de padecerla. Esta pandemia ha interrumpido la atención rutinaria a la DM. Las intervenciones a través de la telemedicina que aumentan el autocuidado y un estricto control de la glucemia y los mensajes de texto son estrategias prometedoras. Debe continuarse el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, estatinas o ácido acetilsalicílico. El tratamiento hipoglucemiante no debe interrumpirse en los casos leves; son fármacos seguros los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y en las situaciones críticas y de deshidratación la insulina. No existen evidencias ciertas sobre el tratamiento de la covid-19 en las personas con DM.

### INTRODUCCIÓN

Desde enero de 2020, nos hemos enfrentado a un brote sin precedentes de covid-19, causada por el nuevo coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), que ahora se ha convertido en una catástrofe global. Datos de los primeros meses de 2020 sugieren que la mayoría de las personas con covid-19 tienen comorbilidades; las más frecuentes son hipertensión, diabetes mellitus (DM) y enfermedades cardiovasculares. Una asociación significativa con peores resultados se observa en personas con estas comorbilidades<sup>1</sup>.

Según la evidencia disponible, las personas con DM (PCDM) no tienen una mayor propensión a la infección por SARS-CoV-21. Sin embargo, observaciones en la pandemia reciente de covid-19 son comparables a las de otras epidemias, con mayores tasas de complicaciones y mortalidad entre PCDM. Hipertensión, DM, enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular fueron las principales asociaciones con enfermedad grave (presente en el 23,7, el 16,2, el 5,8 y el 2,3 %, respectivamente, de personas gravemente afectadas por covid-19) y tasa de mortalidad (53,8; 42,3; 19,2 y 15,4 %) mayor, respectivamente, sobre personas que tuvieron la infección<sup>2</sup>.

En un metanálisis reciente sobre 16 003 pacientes con covid-19, se descubrió que la DM se asociaba significativamente con la mortalidad de covid-19 con una *odds ratio* (OR) de 1,90 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,37-2,64;  $p < 0,01$ ). La DM también se asoció con covid-19 grave con una OR de 2,75 (IC del 95 %: 2,09-3,62;  $p < 0,01$ ). La OR combinada de mortalidad o gravedad fue de 2,16 (IC del 95 %: 1,74-2,68;  $p < 0,01$ ). La prevalencia combinada de DM en pacientes con covid-19 fue del 9,8 % (IC del 95 %: 8,7-10,9 %)<sup>3</sup>.

### RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y COVID-19

Existen al menos dos mecanismos específicos que podrían desempeñar un papel en la infección por covid-19. Primero, para entrar en sus células objetivo, el SARS-CoV-2 secuestra una vía endocrina que desempeña un papel crucial en la regulación de la presión arterial, metabolismo e inflamación. La enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) se ha identificado como el receptor para la espícula de la proteína del coronavirus. La ACE2 tiene efectos protectores, principalmente, con respecto a la inflamación. La infección

por covid-19 reduce la expresión de la ACE2 induciendo daño celular, hiperinflamación e insuficiencia respiratoria.

Sin embargo, la hiperglucemia crónica es conocida por disminuir la expresión de ACE2 haciendo a las células más vulnerables al efecto inflamatorio y perjudicial del virus. Además, la expresión de ACE2 en las células  $\beta$  pancreáticas pueden conducir a un efecto directo sobre la función de las células  $\beta$ . El posible daño de las células  $\beta$  causado por el virus que conduce a la deficiencia de insulina es apoyada por la observación de colegas italianos, quienes han comunicado casos frecuentes de cetoacidosis diabética grave en el momento de la admisión al hospital. Otra observación importante de varios centros en diferentes países afectados por covid-19 es el tremendo requerimiento de insulina en pacientes con un curso grave de la infección<sup>4</sup>.

Un segundo mecanismo potencial que podría explicar el vínculo entre covid-19 y DM implica a la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), que es una diana farmacológica común en PCDM tipo 2. En estudios celulares, la DPP4 se identificó como un receptor funcional para el coronavirus *Human Coronavirus-Erasmus Medical Center* (HCoV-EMC), el virus responsable del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). Anticuerpos dirigidos contra la DPP4 inhiben la infección por parte del HCoV-EMC en las células primarias. La enzima DPP4 es una glucoproteína transmembrana de tipo II que se expresa en multitud de tejidos. Desempeña un papel importante en el metabolismo de la glucosa y la insulina, pero también aumenta la inflamación en la DM2. Si estos mecanismos son aplicables a la covid-19 y si el tratamiento de la DM con inhibidores de la DPP4 (iDPP4) influyen en el curso de la infección, se desconoce en la actualidad, pero si estos mecanismos se trasladan al SARS-CoV-2, el uso de estos agentes podría reducir las concentraciones de DPP4 y proporcionar oportunidades para el tratamiento de la covid-19<sup>5</sup>.

Se pueden presentar múltiples explicaciones fisiopatológicas que respalden la asociación entre la DM y la gravedad de la covid-19. El sistema inmunitario, la primera línea de defensa contra el SARS-CoV-2, se ve afectado en pacientes con DM no controlada. Además, la DM es un estado proinflamatorio caracterizado por una respuesta de citocina inapropiada y exagerada; esto se ha representado en pacientes con covid-19 en los que los niveles séricos de interleucina 6, proteína C reactiva y ferritina fueron significativamente mayores en pacientes con DM que en aquellos sin DM. Esto sugiere que las PCDM son más vulnerables a una tormenta de citocinas inflamatorias que finalmente conduce a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), *shock* y rápido deterioro por covid-19<sup>6</sup>. Además, los pacientes con covid-19 y DM tienen niveles más altos de dímero D que

aquellos sin DM, lo que quizá signifique una sobreactivación del sistema hemostático. En medio de un estado hipercoagulante y protrombótico ya subyacente predispuesto por la mera presencia de DM, la sobreactivación de la cascada de coagulación en la covid-19 puede conducir a complicaciones tromboembólicas fatales y eventual mortalidad<sup>6</sup>.

Un estudio reciente ha demostrado que las proteínas no estructurales del SARS-CoV-2 atacan la cadena b1 de la hemoglobina, lo que conduce a la disociación del hierro de la porfirina y afecta a la capacidad de la hemoglobina para transportar oxígeno. Aunque solo es una hipótesis, el SARS-CoV-2 podría tener una mayor afinidad para unirse a la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) que a la hemoglobina no glucosilada<sup>6</sup>.

## MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

Se aconseja a las PCDM que realicen un control de la glucosa más estricto cuando sea apropiado y factible, aunque no se ha identificado la evidencia detrás de esta recomendación (tabla 1). La atención rutinaria de la DM se verá afectada significativamente durante la pandemia actual. Los niveles de estrés y las interrupciones en la dieta y la actividad física también pueden contribuir a empeorar los resultados durante y después de la pandemia. Las intervenciones para mejorar el autocontrol o la autoeducación para la DM pueden ser limitadas en su generalización, pero las intervenciones de mensajes de texto y el autocontrol de la glucosa en sangre son las estrategias más prometedoras<sup>7</sup>.

Las PCDM tienen un mayor riesgo de enfermedad grave por covid-19. Comprender este riesgo y las mejores formas de mitigarlo es clave para permitir que los pacientes, cuidadores y profesionales de la salud tomen decisiones informadas sobre los modos de manejar a las PCDM durante la pandemia de covid-19. Una revisión complementaria evalúa la evidencia sobre los riesgos de covid-19 en PCDM. Esta revisión aborda las siguientes preguntas<sup>7</sup>:

- ¿Cómo pueden las PCDM reducir el riesgo de covid-19?
- ¿Cuál es la evidencia sobre la ansiedad por la salud y la angustia relacionada con la DM durante la pandemia de covid-19?
- ¿Cómo pueden las PCDM manejar mejor su condición en el contexto de la pandemia de covid-19?
- ¿Cómo se puede gestionar la atención de rutina de las personas con discapacidad debido a la interrupción de la atención médica y otros servicios?
- ¿Cuál es la evidencia sobre el manejo de las PCDM que se presentan con covid-19?

**Tabla 1.** Diagrama de flujo para el control metabólico y manejo de pacientes con DM tipo 1 y 2 con covid-19. Modificada a partir de Bornstein et al.<sup>4</sup>

Recomendaciones de consenso para la covid-19 y DM		
Objetivos terapéuticos	Atención primaria	Atención hospitalaria
Concentración de glucosa en plasma: 72-144 mg/dl* • HbA <sub>1c</sub> : menos del 7 % • Objetivos de MCG/MGF: → TIR (70-180 mg/dl): más del 70 % (>50 % en personas frágiles y mayores) → Hipoglucemia (<70 mg/dl): menos del 4 % (<1 % en personas frágiles y mayores)	Prevención de infecciones en DM: • Sensibilizar a las personas con DM sobre la importancia del control metabólico óptimo • Mejora de la terapia actual si es preciso • Precaución con la interrupción prematura de la terapia establecida • Utilización de modelos de telemedicina y conexiones con servicios de salud si es posible para mantener el máximo autocontrol	Monitorización de la glucosa en plasma, electrolitos, pH, cetonas en sangre o hidroxibutirato: • Indicación para la terapia de insulina intravenosa temprana en cursos graves (SDRA, hiperinflamación): manejo común de dosis muy altas de consumo de insulina

\* Las concentraciones objetivo para la glucosa plasmática más baja se pueden ajustar a 90 mg/dl en pacientes frágiles.  
 DM: diabetes mellitus; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; MCG: medición continua de glucosa; MGF: medición de glucosa flash; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; TIR: tiempo en rango.

### Reducción del riesgo de covid-19 en las personas con diabetes mellitus

Se recomienda a las PCDM que sigan una guía general sobre la reducción del riesgo, incluido el distanciamiento social y el lavado de manos. Hay pocos consejos específicos para PCDM. Una revisión narrativa (no sistemática) enfatiza la importancia del buen control glucémico durante la pandemia de covid-19, ya que puede ayudar a reducir el riesgo de infección y gravedad<sup>8</sup>. Los autores recomiendan una monitorización de la glucosa en sangre más frecuente (en personas que se monitorizan a sí mismas) y tomar las vacunas contra la gripe y el neumococo. Las PCDM con enfermedad cardíaca o renal coexistente requieren cuidados especiales para estabilizar su estado cardíaco/renal.

### Estados de ansiedad relacionados con la diabetes mellitus durante la pandemia de covid-19

Las PCDM son más propensas a problemas de salud mental que la población en general, incluida la ansiedad y la depresión. No hay evidencia directa sobre el manejo de la ansiedad o angustia relacionada con la DM durante la pandemia de covid-19. Un artículo destacado para el manejo de la DM durante las crisis humanitarias señala la importancia de las barreras psicológicas y destaca que las mujeres con DM corren un riesgo particular de no priorizar el autocuidado y la atención de la salud porque a menudo se las tiene como cuidadoras principales durante las crisis. La adherencia puede empeorar cuando las personas están angustiadas o tienen depresión y también puede empeorar durante y después de los desastres.

En la literatura general, existe evidencia mixta sobre las intervenciones para reducir la angustia relacionada con la DM. Una revisión Cochrane de 30 ensayos controlados aleatorios (ECA) ( $n = 9177$ ) no encontró ningún efecto de las intervenciones psicológicas sobre la angustia relacionada con la DM o la calidad de vida relacionada con la salud<sup>7</sup>. En contraste, otras cinco revisiones hallaron pequeñas mejoras, pero consideraron que la certeza de la evidencia era muy limitada debido a problemas con la calidad o heterogeneidad del estudio.

La gran mayoría de las intervenciones probadas en todas las revisiones involucraron el contacto cara a cara, lo cual es poco probable que sea factible en el contexto actual. Las intervenciones basadas en la web pueden ser posibles, pero una revisión sistemática de 16 ECA de intervenciones psicológicas basadas en la web para mejorar el bienestar en las PCDM no encontró diferencias significativas en la depresión o la angustia al realizar un metanálisis de nueve estudios<sup>7</sup>.

### Autoeducación/manejo de la diabetes mellitus en el contexto de la pandemia de covid-19

Debido a la naturaleza emergente de la pandemia, hay poca información sobre qué herramientas de autogestión o autoeducación son efectivas en el contexto específico de covid-19. La guía de Diabetes UK sugiere que las PCDM sigan su «rutina actual», que incluye controlar los pies diariamente, mantener una dieta saludable y mantenerse activas. También advierte contra el almacenamiento de medicamentos y suministros y observa que las garantías de la bomba de insulina que vencen pronto se extenderán o que la compañía proporcionará un reemplazo si es necesario en cualquier momento<sup>9</sup>.

### Evidencia de intervenciones no intensivas en recursos para optimizar el autocontrol que no requieren contacto cara a cara

Las intervenciones generalmente se dividen en cuatro categorías: mensaje de texto; aplicación de teléfono móvil; web o por internet y autocontrol de la glucosa en sangre.

#### Mensaje de texto

La evidencia sobre intervenciones basadas en mensajes de texto muestra la más prometedora de las modalidades revisadas. Esto incluye tanto intervenciones automatizadas como aquellas con aportes de profesionales de la salud. Una revisión sistemática de 13 ECA ( $n = 1164$ , DM tipo 1 y tipo 2) mostró una reducción significativa en  $HbA_{1c}$  en personas asignadas a intervenciones basadas en mensajes de texto para mejorar el control glucémico en comparación con el grupo control (diferencia media:  $-0,62\%$ ; IC del 95 %: de  $-0,82$  a  $-0,41$ ). El análisis de subgrupos encontró una reducción significativa de  $HbA_{1c}$  tanto en la DM tipo 1 como en la tipo 2. Una segunda revisión sistemática y metanálisis de intervenciones personalizadas de mensajes de texto para mejorar el autocontrol de la DM tipo 2 encontró un «efecto sustancial y significativo» sobre  $HbA_{1c}$  (efecto medio ponderado =  $0,54$ ; IC del 95 %:  $0,08-0,99$ )<sup>7</sup>.

#### Aplicación de teléfonos móviles

La evidencia en aplicaciones basadas en teléfonos inteligentes es limitada y mixta. Una revisión sistemática de 2019 y un metanálisis de la efectividad de las intervenciones de autocontrol basadas en teléfonos inteligentes para la DM tipo 2 encontraron 22 ECA ( $n = 2645$ ). Las intervenciones incluyeron educación, recordatorios, monitorización o retroalimentación, y se compararon con la atención habitual o ninguna intervención con teléfonos inteligentes. Cuando se agruparon los resultados, la intervención dio lugar a una autoeficacia significativamente mejorada (pero con altos niveles de heterogeneidad estadística), actividades de autocuidado, calidad de vida relacionada con la salud y  $HbA_{1c}$ . Otros estudios han sido menos prometedores<sup>7</sup>.

Una revisión sistemática de aplicaciones gratuitas en español para el manejo de la DM (2019; no evaluó la efectividad) encontró que la mayoría de las aplicaciones carecían de certificaciones de calidad y muy pocas proporcionaban referencias científicas. Las aplicaciones mejor calificadas fueron, principalmente, aquellas relacionadas con las tecnologías: OneTouch Reveal™, SocialDiabetes™, mySugr: App Diario de Diabetes™, Diabetes Menú™, Tactio Health™ y Diabetes:M™<sup>7</sup>.

### Intervenciones basadas en la web y en internet

La evidencia sobre intervenciones basadas en la web y en internet para mejorar el autocontrol de la DM también es limitada y mixta. Una revisión Cochrane que evaluó los efectos de las intervenciones de autocontrol basadas en webs para la DM tipo 2 encontró 16 ECA con 3578 participantes. No hubo pruebas para mejorar la depresión o la calidad de vida relacionada con la salud, pero se observaron pequeños beneficios para la  $HbA_{1c}$  (diferencia de medias del  $-0,2\%$ ; IC del 95 %: de  $-0,4$  a  $-0,1$ ; 11 ensayos,  $n = 2637$  que es poco probable que sean clínicamente significativos<sup>7</sup>.

#### Frecuencia de monitorización de la glucemia en sangre

El aumento en la frecuencia de monitorización de la glucemia en sangre muestra evidencia en la mejora del control metabólico ( $HbA_{1c}$ ) en el corto plazo (6 meses); sus efectos a los 12 meses son de pequeña magnitud. Podría decirse que los efectos a corto plazo son más relevantes en el contexto actual de pandemia. Una revisión sistemática de ECA para evaluar el impacto de la frecuencia de la monitorización de glucosa en sangre en PCDM tipo 2 encuentra que los autoanálisis de 8 a 14 veces a la semana se relacionan con un mejor control de  $HbA_{1c}$  a los 6 y a los 12 meses (a 6 meses, diferencia de medias:  $-0,46\%$ ; IC del 95 %: de  $-0,54$  a  $-0,39$ ). En una revisión Cochrane de autocontrol de la glucosa en sangre en PCDM tipo 2 que no usan insulina en comparación con la atención habitual o el control de la glucosa en orina (12 ECA,  $n = 3259$ ), un metanálisis de 9 estudios mostró una pequeña mejoría en la  $HbA_{1c}$  hasta 6 meses de seguimiento ( $-0,3\%$ ; IC del 95 %: de  $-0,4$  a  $-0,1$ ; 2324 participantes); pero el efecto fue menos seguro a los 12 meses<sup>7</sup>.

Finalmente, vale la pena considerar que la dieta y la actividad física son pilares del autocontrol de la DM. La interrupción del suministro de alimentos es una amenaza para el manejo de la DM durante las emergencias nacionales. Dentro del contexto de la pandemia actual, donde las interrupciones en el suministro de alimentos son un problema en muchos países debido a dificultades de almacenamiento y transporte, en la literatura se discute muy poco sobre este posible desafío para el manejo de la DM.

Una revisión narrativa (no sistemática) de las consideraciones clínicas para las PCDM durante la pandemia de covid-19 señala: «La atención a la nutrición y la ingesta adecuada de proteínas es importante. Cualquier deficiencia de minerales y vitaminas debe ser atendida», y también indica: «Se ha demostrado que el ejercicio mejora la inmunidad, aunque podría ser prudente tener cuidado y evitar lugares llenos de gente como gimnasios o piscinas»<sup>8</sup>.

### Entorno y consideraciones generales

La mayoría de las personas con covid-19 desarrollarán una enfermedad leve que puede gestionarse en casa de acuerdo con las directrices locales. Para las PCDM manejadas en casa, disponer de un teléfono de contacto habitual para el seguimiento por parte de los servicios de salud es crucial en el reconocimiento precoz del deterioro en el control glucémico, la detección de emergencias hiperglucémicas o el deterioro del estado clínico. Las PCDM pueden tomar terapia sintomática, incluido paracetamol/acetaminofeno, que es el agente antipirético preferido. Sin embargo, el paracetamol puede interferir con la precisión de ciertos sensores de control glucémico. El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el alivio de los síntomas, incluido el ibuprofeno, ha suscitado preocupación. Se cree que el efecto supresor sobre la respuesta inmunitaria retrasa la recuperación, mientras que la retención de sal y agua podría empeorar la clínica pulmonar. En revisiones recientes, tanto de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), no se encuentran evidencias que sugieran tener que suspender, en el contexto de la covid-19, el tratamiento con AINE en aquellas personas que los toman a largo plazo. Suspender o cambiar el tratamiento con AINE podría tener un impacto negativo en algunas personas. Se deberá valorar el riesgo de efectos adversos de los AINE, el riesgo de complicaciones de la covid-19 y la presencia de comorbilidades que aumentan el riesgo de covid-19 más grave<sup>10</sup>.

### Tratamiento de las comorbilidades en las personas con diabetes mellitus con covid-19

La terapia con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA2) es fundamental en el manejo de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la nefropatía diabética. En la actualidad, la mayoría de las organizaciones internacionales han recomendado continuar el tratamiento con IECA/ARA2, a menos que existan contraindicaciones explícitas tales como hipotensión o lesión renal aguda. Estudios retrospectivos observacionales con apareamiento por *propensity score* han evidenciado que no existe una mayor probabilidad de adquirir la covid-19 entre las PCDM que toman IECA/ARA2, que no tienen un peor pronóstico o gravedad una vez adquirida la covid-19, ni un aumento de la mortalidad<sup>11,12</sup>.

No hay evidencia clara de los riesgos asociados con continuar el tratamiento con ácido acetilsalicílico. Aunque la lesión miocárdica es una manifestación grave conocida de

la covid-19, la isquemia miocárdica aguda no se describe claramente. Si existen alteraciones de la placa aterosclerótica con un aumento de los accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos. Hasta que se disponga de más estudios, sería apropiado continuar con ácido acetilsalicílico en pacientes con indicación en prevención secundaria a menos que presenten complicaciones específicas tales como el sangrado gastrointestinal.

En la actualidad, no hay evidencia directa a favor o en contra de la continuación de estatinas en PCDM y covid-19. Hay informes preliminares de enzimas hepáticas elevadas y enzimas musculares asociadas con covid-19, aunque la enfermedad hepática grave o rabdomiólisis no son características. Por lo tanto, sugerimos una decisión individualizada considerando la indicación para el tratamiento con estatinas, así como las posibles interacciones farmacológicas con agentes antivirales<sup>11</sup>.

### Tratamiento hipoglucemiante en personas con diabetes mellitus con covid-19

La importancia de un buen control glucémico durante la pandemia de covid-19 se ha enfatizado con anterioridad. Al tratarse de una nueva infección viral, los datos son limitados y, por ello, la mayoría de las recomendaciones son consensos u opiniones de expertos que se ajustan a estrategias utilizadas en epidemias similares<sup>4,7,9,11,13</sup>. Los pacientes con covid-19 leve pueden manejarse con sus agentes hipoglucemiantes habituales siempre que puedan comer y beber satisfactoriamente (tabla 2). Las PCDM deben cumplir con los cuidados en caso de enfermedad intercurrente y con una monitorización frecuente de la glucosa capilar. Existen preocupaciones específicas en relación con el tratamiento con hipoglucemiantes cuando se usan en PCDM con covid-19. Hay ciertos subgrupos de PCDM que podrían requerir una consideración específica. Estos serían los de PCDM tipo 1 con HbA<sub>1c</sub> elevada (>10 %) y en PCDM con afectación de la función inmunitaria, que los hacen más vulnerables a cualquier enfermedad infecciosa. Estos individuos necesitarán una monitorización más intensa y mayor apoyo terapéutico para reducir el riesgo de descompensación metabólica, incluyendo la cetoacidosis metabólica, en particular para aquellos que toman inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2<sup>4,7,9,11,14</sup>.

La metformina debe suspenderse en PCDM que están hospitalizadas y gravemente enfermas, debido al riesgo de acidosis láctica. En la infección grave por covid-19, el estado hipóxico puede aumentar aún más el riesgo de acidosis láctica.

**Tabla 2.** Uso de terapia hipoglucemiante para las PCDM durante la covid-19. Modificada a partir de Bornstein et al.<sup>4</sup> y Katulanda et al.<sup>11</sup>

<b>Consideraciones y efectos metabólicamente adversos de los hipoglucemiantes en PCDM con covid-19+ o probable</b>	
<b>Metformina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La deshidratación y la acidosis láctica probablemente ocurrirán si los pacientes están deshidratados, en estado de hipoxia y con enfermedad aguda, por lo que las PCDM deben suspender el tratamiento y seguir las recomendaciones de días con enfermedad intercurrente</li> <li>• Durante la enfermedad, la función renal debe controlarse cuidadosamente debido al riesgo alto de enfermedad renal crónica o lesión renal aguda</li> </ul>
<b>iSGLT2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de deshidratación y cetoacidosis diabética durante la enfermedad, por lo que las PCDM deben suspender el tratamiento y seguir las recomendaciones de días con enfermedad intercurrente</li> <li>• Las PCDM deben evitar iniciar la terapia durante la enfermedad respiratoria</li> <li>• La función renal debe controlarse cuidadosamente para detectar insuficiencia renal aguda</li> </ul>
<b>iDPP4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estos fármacos son generalmente bien tolerados y pueden continuarse en pacientes no críticos</li> <li>• Riesgo bajo de hipoglucemia; es posible usarlos en rangos muy bajos de filtrado glomerular</li> </ul>
<b>arGLP1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es probable que la deshidratación conduzca a una enfermedad grave, por lo que se debe monitorizar a los pacientes de cerca</li> <li>• Efectos secundarios gastrointestinales y riesgo de aspiración. Se deben suspender en pacientes gravemente enfermos</li> </ul>
<b>Sulfonilureas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de hipoglucemia si la ingesta oral es pobre o con uso concomitante de hidroxicloroquina o cloroquina</li> <li>• Se deben suspender si no puede mantener la ingesta regular de alimentos orales o existe riesgo de hipoglucemia</li> </ul>
<b>Pioglitazona</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de retención de líquidos y edema; contraindicada en inestabilidad hemodinámica o hepática o disfunción cardíaca</li> </ul>
<b>Insulina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La terapia con insulina no debe detenerse. Es de elección en pacientes críticos:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Se debe alentar el autocontrol regular de la glucosa en sangre cada 2-4 horas, o monitorización continua de glucosa</li> <li>– Ajustar cuidadosamente la terapia para alcanzar las metas terapéuticas de acuerdo con el tipo de diabetes mellitus, comorbilidades y estado de salud</li> </ul> </li> </ul>

arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; PCDM: personas con diabetes mellitus.

Durante una enfermedad grave, un control más estricto de la glucosa en sangre es difícil cuando se usan sulfonilureas. Así, en las PCDM en esta situación las sulfonilureas deben reemplazarse por insulina. También se debe tener precaución si se considera el tratamiento con cloroquina debido al riesgo aumentado de hipoglucemia con ambos.

La pioglitazona es una opción menos favorable para el manejo hospitalario de PCDM con enfermedades agudas, por la retención de líquidos y el edema que ocasiona. Está contraindicada en pacientes con inestabilidad hemodinámica, o disfunción hepática o cardíaca, que puede verse en casos graves de covid-19.

Aunque no hay datos específicos sobre el uso de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 durante la infección del covid-19, es recomendable suspenderlos durante una enfermedad aguda debido al mayor riesgo de deshidratación y cetoacidosis euglucémica, así como a dificultades para mantener sin infecciones el área urogenital<sup>4,7,11</sup>.

Los iDPP4 están asociados con bajo riesgo de hipoglucemia y son relativamente seguros con filtrados glomerulares muy reducidos. Los iDPP4 añadidos a la insulina basal mejoran el control glucémico sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, incluso entre pacientes hospitalizados. Sin

embargo, es probable que tengan menor efecto terapéutico en pacientes con covid-19 grave. Mientras los pacientes con síntomas leves podrían continuar con los iDPP4, estos se deberían suspender en la enfermedad grave y reemplazarlos por insulina<sup>4,11,14</sup>.

La terapia con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 se debe interrumpir temporalmente en PCDM con inestabilidad hemodinámica (que afecta a la absorción subcutánea) y disfunción gastrointestinal (impiden una ingesta oral adecuada). El tratamiento con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 puede causar efectos secundarios gastrointestinales, predisponiendo a reducción de volumen y broncoaspiraciones.

La evidencia existente favorece a la insulina sobre otros agentes hipoglucemiantes para el control glucémico en pacientes hospitalizados. Para pacientes hospitalizados no críticos, la terapia con insulina subcutánea basal o de acción intermedia administrada una o dos veces al día, junto con bolos a la hora de comer de acción corta o rápida, es la estrategia preferida para el control de la glucemia. Para pacientes críticos, la terapia con insulina debe iniciarse con un objetivo glucémico de 140-180 mg/dl. Un control glucémico menos estricto con concentraciones de glucosa objetivo menores de 180 mg/dl son aceptables en pacientes con enfermedades

terminales, o con graves comorbilidades y en entornos de atención al paciente donde no es factible la monitorización frecuente de glucosa o la supervisión de enfermería<sup>14</sup>.

Existen situaciones más concretas en el tratamiento de PCDM, como en residencias de ancianos (tabla 3)<sup>14</sup>.

### Tratamiento específico para la covid-19 en pacientes con diabetes mellitus

Existe una serie de consideraciones generales de los tratamientos en el curso de la covid-19 (tabla 4). Una guía de práctica clínica, editada recientemente por la Canadian Medical Association, precisa que la evidencia disponible para el tratamiento de la covid-19 es indirecta (de estudios de gripe, síndrome respiratorio agudo grave y MERS) o procedente de varios estudios observacionales y ECA en pacientes con covid-19, limitados estos en tamaño de muestra y rigor, lo que permite solo recomendaciones débiles<sup>15</sup>.

**Tabla 4.** Precauciones en las PCDM con el uso de agentes terapéuticos para la covid-19. Modificada a partir de Katulanda et al.<sup>11</sup>

Tratamiento	Consideraciones para las PCDM
Cloroquina/hidroxiclороquina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoglucemia: precaución con insulina y secretagogos de insulina</li> <li>• Prolongación del intervalo QT: precaución en personas con enfermedades cardiovasculares comórbidas. Riesgo aumentado por azitromicina</li> </ul>
Lopinavir/ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperglucemia, deterioro del control glucémico</li> <li>• Interacción con estatinas: aumenta el riesgo de toxicidad hepática y muscular</li> </ul>
Corticoides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperglucemia</li> <li>• Propensión a la infección bacteriana secundaria</li> </ul>
Remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatotxicidad: precaución con estatinas y esteatosis hepática grasa preexistente</li> </ul>

PCDM: personas con diabetes mellitus.

**Tabla 3.** Escenarios y tratamiento hipoglucemiante de personas con DM en residencias de ancianos. Modificada a partir de Sinclair et al.<sup>14</sup>

Escenario clínico	Acciones que se deben realizar
Residente estable (sin covid-19)	Se debe continuar el tratamiento habitual para la DM y mantener una estrecha vigilancia de síntomas de covid-19
Residente estable (covid-19+)	Se debe continuar el tratamiento habitual para la DM, incluso si tiene poco apetito. Se requiere monitorización regular para evitar hiperglucemias $\geq 210$ mg/dl e hipoglucemias $\leq 70$ mg/dl
Residente enfermo (covid-19+ y terapia oral)	<p>Inicialmente, se deben ajustar los medicamentos hipoglucemiantes orales y realizar autoanálisis de glucemia capilar (2-4 horas):</p> <p>A. Suspender la metformina en personas con fiebre y enfermedad aguda para minimizar el riesgo de acidosis láctica</p> <p>B. Suspender los iSGLT2, particularmente en personas con diarrea y vómitos debido a un mayor riesgo de deshidratación o estados de cetoacidosis</p> <p>C. Se debe considerar agregar un tratamiento hipoglucemiante oral diferente si es necesario (por ejemplo, linagliptina)</p> <p>D. Es preciso alertar al equipo local de enfermería de DM si los niveles de azúcar continúan aumentando y permanecen por encima de 210 mg/dl, ya que el comienzo de la insulina puede ser necesario</p>
Residente enfermo (covid-19+ y terapia con insulina)	<p>Autoanálisis con mayor frecuencia (por ejemplo, 2-4 horas)</p> <p>Se debe continuar con la insulina en la dosis habitual, controlar de cerca la glucosa en sangre (cada 2-4 horas) y, dependiendo del régimen de insulina presente, ajustar la insulina hacia arriba o hacia abajo inicialmente en 2-4 unidades o según lo aconseje el equipo DM</p> <p>Se debe monitorizar cada 6 horas si la glucemia está entre 126 y 210 mg/dl</p>
Residente enfermo (covid-19+ e incapaz de ingesta oral)	<p>Se debe buscar asesoramiento del equipo local de DM</p> <p>Se debe aumentar la frecuencia de los autoanálisis de glucemia (por ejemplo, cada 2-4 h)</p> <p>Se debe reemplazar la terapia oral con un inicio de insulina análoga basal de acción prolongada en una dosis diaria de 0,15 UI/kg de peso corporal (por ejemplo, 0,15 <math>\times</math> 80 kg administrados como 12 UI 1 vez/día).</p> <p>Objetivo: mantener el azúcar en la sangre en niveles dentro del rango objetivo de 126-210 mg/dl</p>
Residente enfermo (covid-19+ con patrones de comida erráticos y fluctuaciones de su glucemia)	<p>Se debe buscar el asesoramiento del equipo de DM. Hay que aumentar la frecuencia de autoanálisis en sangre (por ejemplo, 4-6 por hora). Hay que continuar con su terapia hipoglucemiante habitual</p> <p>La insulina de acción corta se puede administrar por vía subcutánea cuando se requiere en bolos de hasta 6 UI o más dependiendo del consejo del equipo de DM. Puede administrarse cada 6 horas cuando los niveles de azúcar en la sangre son <math>\geq 270</math> mg/dl</p>

DM: diabetes mellitus; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

Dados los inevitables efectos adversos de las intervenciones, se deduce que la mayoría de los pacientes informados rechazarían el tratamiento al haber solo evidencia de muy baja calidad e incertidumbre sobre los beneficios.

En el conjunto de recomendaciones de la Canadian Medical Association, solo existe una recomendación débil a favor del tratamiento: el uso de corticosteroides en pacientes con SDRA, basado en evidencia indirecta.

El panel de expertos hizo recomendaciones con fuerza de recomendación débil en las que se sugiere no usar corticosteroides en pacientes sin SDRA, así como no se sugiere el uso de plasma convaleciente y varios medicamentos antivirales (ribavirina, umifenovir, favipiravir, lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina, interferón  $\alpha$  e interferón  $\beta$ ) que se han propuesto como posibles tratamientos para la covid-19<sup>15</sup>.

En una reciente revisión sistemática sobre el uso de corticoides en la covid-19, no hubo una reducción significativa en las muertes según el riesgo relativo (1,07; IC del 90 %: 0,81-1,42;  $I^2 = 80$  %). La duración de la hospitalización fue prolongada y el uso de ventilación mecánica aumentada. En conclusión, el empleo de corticosteroides en sujetos con infecciones por SARS-CoV-2, coronavirus del SARS y coronavirus del MERS retrasó la eliminación del virus y no mejoró de manera convincente la supervivencia, no redujo la duración de la hospitalización ni la tasa de ingreso en una unidad de cuidados intensivos o de uso de ventilación mecánica.

Un último estudio sobre el remdesivir en pacientes con covid-19 grave no se asoció con beneficios clínicos estadísticamente significativos. Sin embargo, la reducción que ha supuesto en el tiempo medio de estancia hospitalaria hasta la mejoría clínica en los tratados tempranamente requiere estudios más amplios que permitan confirmarlo<sup>15</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020;43:867-69.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
3. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020;14:535-45.
4. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:546-50.
5. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162:108125.
6. Hussain A, Bhowmik B, Do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108142.
7. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, Kinton J, Perring J, Nunan D, et al. Managing diabetes during the COVID-19 pandemic. 2020. Disponible en: URL: <https://www.cebm.net/covid-19/managing-diabetes-during-the-covid-19-pandemic/> [último acceso: 8 de abril de 2020].
8. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19. *Diabetes Metabolic Syndr Clin Res Rev* 2020;14:211-2.
9. Diabetes UK. Updates: coronavirus and diabetes. 2020. Disponible en: URL: [https://www.diabetes.org.uk/about\\_us/news/coronavirus](https://www.diabetes.org.uk/about_us/news/coronavirus) [último acceso: 20 de mayo de 2020].
10. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. 2020. Disponible en: URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19> [último acceso: 20 de mayo de 2020].
11. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama P, Yogendranathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia* 2020;1-13.
12. Zhang X, Yu J, Pan LY, Jiang HY. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *Pharmacol Res* 2020;158:104927.
13. Matthews R. Glucose control key with COVID-19 in diabetes, say experts. *Medscape* 2020. Disponible en: URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/927044> [último acceso: 20 de mayo de 2020].
14. Sinclair A, Dhatariya K, Burr O, Nagi D, Higgins K, Hopkins D, et al. Guidelines for the management of diabetes in care homes during the Covid-19 pandemic. *Diabet Med* 2020. [Online ahead of print.]
15. Ye Z, Rochwerg B, Wang Y, Adhikari NK, Murthy S, Lamontagne F, et al. Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. *CMAJ* 2020;192:E536-45.