

«Hola, Pedro»: la covid-19 y su relación con la hiperglucemia

Carlos Hernández-Teixidó

Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud San Roque. Badajoz. Rising Star de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)

Palabras clave: coronavirus, covid-19, diabetes esteroidea, hiperglucemia.

RESUMEN

Las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de infecciones bacterianas, micóticas, parasitarias y víricas. La pandemia de covid-19 nos fuerza a ampliar nuestros conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad y su relación con la diabetes.

Las necesidades de insulina en los pacientes con covid-19 son altas y conllevan un riesgo de cetoacidosis diabética para los pacientes. Las hiperglucemias analizadas en estos individuos son mayores de las previstas en comparación con otras infecciones. Entre los condicionantes clínicos de los pacientes afectado por covid-19, la hiperglucemia es capaz de predecir un empeoramiento clínico y radiológico al ingreso.

Estas hiperglucemias pueden ser desconocidas en el momento del ingreso, pero es inexacto hacer el diagnóstico de diabetes si el paciente se encuentra bajo un proceso infeccioso agudo. En caso de tratamiento con glucocorticoides, se puede diagnosticar diabetes esteroidea.

INTRODUCCIÓN

Para la medicina de familia, el seguimiento de los pacientes puede llegar a ser más estrecho que en otras especialidades. Se conoce su historia clínica personal y familiar, sus gustos, sus miedos y hasta los problemas laborales. En plena pandemia de covid-19, pequeños signos o gestos calan más hondo que de costumbre. Una herramienta como una red social puede influir de forma inesperada en un gran apoyo hacia nuestros pacientes.

«Twitter, haz tu magia.» Ese fue el final del tuit con el que pedíamos ánimo para un paciente que llevaba más de 40 días aislado. Y es que, como todos sabemos, desde diciembre de 2019 nos encontramos embebidos en una pandemia causada por un nuevo coronavirus que ha provocado la mayor crisis sanitaria y humana de los últimos tiempos. Entre los síntomas que provoca la covid-19 encontramos fiebre, tos, disnea, ageusia, anosmia, etc., pero hay un síntoma más, que a veces pasa desapercibido por todos. Se trata de la soledad.

«Tengo un paciente de 79 años que ha dado su 5.ª PCR positiva para SARS-CoV-2 después de 46 días con síntomas. Está desolado y con ganas de tirar la toalla.

Si me dejáis mensajes por aquí presentándoos, diciendo de dónde sois y mandando ánimos, se los paso. Twitter, haz tu magia.»

Pedro es un paciente que dio 5 veces positivo para coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Pasó más de 50 días aislado en un cuarto, 30 de ellos en una habitación de hospital. Sin visitas. La clínica respiratoria acabó hacia el trigésimo día de enfermedad, pero las dificultades del aislamiento continuaban, dados sus problemas de visión. Fueron más de 19 000 mensajes de apoyo los que recibió en tan solo 3 días, y el día 53 la PCR resultó negativa y pudo volver a estar con su mujer.

La manera en la que muchos comenzaban sus mensajes («Hola, Pedro») se convirtió en *trending topic* en España,

México, Colombia y Venezuela durante más de 24 horas. La noticia se extendió por más de 30 países de los 5 continentes y el paciente recibió mensajes en más de 10 idiomas. Pedro vive en un pueblo de 1400 habitantes y su historia reportó más de 5 millones de visitas. Y es que las redes sociales y los dispositivos digitales nos están ayudando enormemente a acercarnos a «los nuestros» mientras estamos alejados.

En este artículo revisaremos el caso de Pedro y sus elevadas cifras glucémicas durante el ingreso.

CASO CLÍNICO

Pedro es un paciente de 79 años, alérgico a las quinolonas, con antecedentes personales de dislipemia, cardiopatía crónica estable, fibrilación auricular paroxística, ateromatosis en bifurcaciones carotídeas sin repercusión funcional, epilepsia de buen control y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Hasta la fecha nunca se le había diagnosticado diabetes (DM); se encontraba en rango de prediabetes con una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 6,1 % hacía cuatro meses. Tiene sobrepeso, problemas de visión desde hace más de 40 años y es exfumador hace más de 30 años. Está en tratamiento con pitavastatina (4 mg), acenocumarol (4 mg), levetiracetam (500 mg), salmeterol/propionato de fluticasona (25/250 µg) y omeprazol (20 g).

A mediados de marzo de 2020 consultó por tos y expectoración blanquecina y fiebre de hasta 38,7 °C desde hacía dos días. Refería disnea ante mínimos esfuerzos. No mostraba síntomas gastrointestinales ni cefalea. En la exploración en su domicilio, presentaba un murmullo vesicular disminuido con roncus en ambos hemitórax y crepitantes en la base izquierda. Se encontraba hemodinámicamente estable con presión arterial de 126/80 mmHg y saturación de oxígeno del 90 %. Dada la exploración y el estado general, se derivó a urgencias hospitalarias para una valoración por sospecha de infección respiratoria condensante, compatible con covid-19.

En urgencias, se obtuvo una analítica, se tomó una muestra nasofaríngea para PCR y se realizó una radiografía de tórax. En la analítica se mostraba linfopenia y plaquetopenia, alteraciones en la ratio internacional normalizada y el tiempo de protrombina, un dímero D de 458 ng/ml, una presión parcial de oxígeno de 62,9 mmHg, glucemia de 255 mg/dl, proteína C reactiva de 169,6 mg/l y troponina T ultrasensible de 34,7 ng/l. Además, la PCR resultó positiva para infección por SARS-CoV-2. La radiografía de tórax mostraba una neumonía bilateral multilobar.

Se ingresó al paciente con diagnóstico de neumonía adquirida en comunidad, bilateral y multilobar por infección por SARS-CoV-2. En el tratamiento, al ingreso, contaba con 40 mg de metilprednisolona cada 12 h, 500 mg de azitromicina cada 24 h, 2 g de amoxicilina/clavulánico cada 8 h y 200 mg de hidroxycloquina cada 12 h. Durante su ingreso se fue modificando el tratamiento y se añadió lopinavir/ritonavir e interferón β I-b, previo consentimiento del paciente. La administración de metilprednisolona se modificó durante el ingreso hospitalario hasta alcanzar dosis de 20 mg cada 24 h.

Durante los cuatro días primeros de ingreso, el paciente presentó glucemias capilares basales medias de 154 mg/dl y glucemias capilares medias a lo largo del día de 295,8 mg/dl, por lo que se decidió comenzar con una pauta de insulina basal y ajuste posprandial. Las glucemias diarias fueron elevándose durante los 15 días siguientes hasta unas glucemias medias de 370,2 mg/dl, con máximos de hasta 404 mg/dl, lo que precisó un aumento a diario de la dosis de su pauta bolo-basal. Tras 19 días de ingreso, se reflejó una mejora en las glucemias: la basal media fue de 103 mg/dl y las posprandiales estuvieron en torno a 192 mg/dl. La dosis máxima de insulina que recibió fue de 40 UI de glargina y 21 UI de insulina humana de acción rápida durante 24 h.

Tras 30 días de ingreso e intentando evitar (dados los condicionantes, como la escasa visión del paciente) un aislamiento posterior domiciliario, se realizó su cuarta PCR para SARS-CoV-2, que resultó de nuevo positiva. Se dio de alta al paciente con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 y DM tipo 2 y se añadió a su tratamiento 18 UI de insulina glargina diarias y metformina en pauta ascendente hasta alcanzar 2000 mg diarios.

Debido a los condicionantes del paciente (edad, escasa agudeza visual, aislamiento durante otros 14 días, nulo entrenamiento sobre administración de insulina o hipoglucemias, etc.), desde atención primaria se decidió retirar la pauta de insulina y realizar un control de glucemias capilares. Igualmente, se decidió, dada la bibliografía hasta la fecha, suspender la metformina. Actualmente, el paciente presenta glucemias basales en torno a 102 mg/dl.

DIABETES ESTEROIDEA

El diagnóstico de DM se puede obtener mediante varias estrategias ampliamente descritas y conocidas. Para ello, el paciente debe encontrarse estable, con un régimen farmacológico mantenido y sin infecciones agudas¹. En

consecuencia, es probable que el diagnóstico aportado a nuestro paciente (DM tipo 2) no sea del todo acertado, sino que se trate de una DM inducida por los glucocorticoides administrados y el estado de infección derivado del SARS-CoV-2.

Para el diagnóstico de DM esteroidea se deben seguir los mismos criterios que para el de DM. Sin embargo, dada la fisiopatología y la hiperglucemia inducida por el fármaco, los criterios establecidos ofrecerán una baja sensibilidad diagnóstica. Las glucemias basales infravaloran la hiperglucemia secundaria a corticoides. Por otro lado, las sobrecargas orales tampoco son el método diagnóstico idóneo para ello, dado que infravalora las hiperglucemias vespertinas. En su lugar, la HbA_{1c} podría ser el adecuado siempre que se realizase sobre pacientes que mantuviesen una pauta de glucocorticoides de acción media o prolongada de más de tres meses de evolución, por lo que sería inadecuado en este caso. Por tanto, el criterio más útil para el diagnóstico sería la presencia de glucemias superiores a 200 mg/dl acompañadas de la presencia de síntomas cardinales. A la hora de decidir el tratamiento adecuado para un paciente que ha desarrollado una DM esteroidea, es necesario conocer el perfil del glucocorticoide administrado, el tiempo previsto de duración del tratamiento y el estado previo del paciente en cuanto a glucemias se refiere^{2,3}.

En el caso que comentamos, se trata de un paciente con diagnóstico de prediabetes al que se le administra un glucocorticoide con una vida media de 12-16 h cada 12 h, por lo que modifica las glucemias durante la totalidad del día. Pero el condicionante con más valor a la hora de elegir el tratamiento en este caso es que se trata de una pauta transitoria de glucocorticoides. Por ello, las medidas hipoglucemiantes ideales deben ser de inicio inmediato y con un amplio margen de acción en cuanto a su dosis. Deben ser titulables y arrojar la suficiente flexibilidad como para adaptar su acción hipoglucemiante a los cambios en la dosis de corticoides⁴. Así, el uso de antidiabéticos no insulínicos quedará relegado a las hiperglucemias leves (<200 mg/dl) en pacientes sin DM previa conocida y con pautas de glucocorticoides prolongadas y estables. En el resto de situaciones, la insulina es el tratamiento de elección por eficacia, seguridad y flexibilidad. En el caso de nuestro paciente y estando hospitalizado, una pauta basal con correcciones si se precisaban era la más adecuada².

En pacientes con glucocorticoides de acción intermedia y en monodosis matutina se puede iniciar insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) antes del desayuno. Si se trata de pacientes que reciben dos o más dosis de glucocorticoides de acción intermedia, serán de elección dos dosis de NPH,

aportando dos tercios en el desayuno y un tercio previo a la cena. En pacientes con corticoides de larga acción son preferibles los análogos de insulina de larga duración por conllevar menos riesgo de hipoglucemia⁵.

Si la dosis de glucocorticoides es prolongada en el tiempo, debemos buscar un objetivo de control para dichos pacientes. Se recomienda seguir objetivos similares a los del resto de sujetos: glucemias basales inferiores a 130 mg/dl y posprandiales menores de 180 mg/dl³. El objetivo de HbA_{1c} se adecuará a la edad y comorbilidades del paciente. Cuando la administración de glucocorticoides sea transitoria, los objetivos serán similares a los propuestos para tratar la hiperglucemia en el paciente crítico durante la hospitalización: glucemias capilares preprandiales y posprandiales inferiores a 140 y 200 mg/dl, respectivamente⁶.

La DM esteroidea y la hiperglucemia inducida por corticoides es, en conjunto, un problema frecuente y potencialmente perjudicial para los pacientes que la padecen. Sin embargo, existe una ausencia de evidencia sobre las repercusiones clínicas que derivan de ella³. En resumen, la mejor estrategia de acción es adecuar a la fisiopatología del proceso el tratamiento propuesto. En los casos en los que la dosis de glucocorticoides sea cambiante o vaya disminuyendo, deberemos entrenar a los pacientes y familiares para que realicen los ajustes necesarios o incluso suspendan el tratamiento de forma paralela a los cambios en las dosis de glucocorticoides.

DÚO HIPERGLUCEMIA-CORONAVIRUS

Las personas con DM tienen un mayor riesgo de infecciones bacterianas, micóticas, parasitarias y víricas. La pandemia de covid-19 nos fuerza a ampliar nuestros conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad y su relación con la DM. Son dos las proteínas receptoras del coronavirus que se relacionan con la vía inflamatoria y son transductores ya establecidos para varias señales metabólicas en la homeostasis de la glucosa. A saber, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)⁷.

Tanto en las personas sin DM previa como en las que tienen DM, una infección puede ser causante de glucemias elevadas y mantenidas durante el transcurso de la enfermedad. Y es que las infecciones son una condición de estrés por la que se secretan mayores cantidades de hormonas hiperglucemiantes. Sin embargo, la relación específica entre la infección por coronavirus y la hiperglucemia podría ser más incisiva que en otras infecciones.

Desde el año 2010, es conocido que otros virus, como el coronavirus que provoca el síndrome agudo respiratorio grave (SARS), son causantes de un aumento de la incidencia de DM o de un incremento de las necesidades de insulina en pacientes que ya contaban con el diagnóstico previamente⁸. Este virus no es el único relacionado con la DM. Tenemos, como ejemplo, el rotavirus, que ha demostrado una relación importante con la incidencia de DM. Tanto es así que se ha descrito una disminución de la incidencia en DM tipo 1 a raíz de la vacunación masiva en países como Australia, con un *hazard ratio* de 0,86 (intervalo de confianza del 95 %: 0,74-0,99)⁹. Una de las explicaciones que se comunican en ambos casos es la relación entre varias proteínas de membrana del virus y la inflamación seguida de la destrucción celular. En el caso del coronavirus intervienen dos proteínas receptoras, llamadas ACE2 y DPP47, y en el caso del rotavirus interviene la proteína VP7 de la superficie, que es estructuralmente similar a los autoantígenos de las células β pancreáticas implicados en el desarrollo de la DM tipo 1⁹. No obstante, los estudios para demostrar una relación similar en el caso de la covid-19 aún no han llegado.

Del mismo modo que en el caso clínico de nuestro paciente, se están describiendo glucemias muy elevadas de acuerdo con la experiencia clínica previa. Recordemos que nuestro paciente alcanzó glucemias de hasta 404 mg/dl con dosis de metilprednisolona inferiores a 40 mg diarios. En consecuencia, encontramos aumentos de las necesidades de insulina desproporcionadas, incluso para otras enfermedades infecciosas o hasta en pacientes sépticos¹⁰. En el caso de nuestro paciente, se llegaron a alcanzar 40 UI de insulina basal y 21 UI de rápida, aun tratándose de un paciente que previamente ni precisaba insulina ni tenía DM. Debido a los rápidos cambios en la condición de algunos pacientes, el riesgo de cetoacidosis diabética aumenta y, por tanto, es importante la reeducación y la modificación de las pautas de insulina si se requiere. En caso de necesidad, es fundamental introducir de manera rápida insulina en el tratamiento de los pacientes para evitar las posibles complicaciones derivadas de la hiperglucemia¹¹.

Son varios los estudios que ya relacionan la hiperglucemia con diversos condicionantes de la covid-19, incluso con un pronóstico peor. Los resultados arrojados por Iacobellis et al. demuestran que la hiperglucemia al ingreso por covid-19 es un predictor del empeoramiento radiológico y, por tanto, no se debe descuidar como parámetro evaluable¹². Otros estudios, como el de Zhang et al., demuestran que la hiperglucemia tanto en pacientes con DM como en

los que no tienen DM supone un indicador de pronóstico peor y podría prolongar el tiempo de enfermedad¹³. En dicho estudio, analizan a 166 pacientes de Wuhan, donde uno de los grupos está compuesto por pacientes con glucemias basales superiores a 126 mg/dl pero con HbA_{1c} inferiores al 6,5 %. Este grupo, por tanto, se corresponde con pacientes en los que la hiperglucemia es aguda y no han presentado hiperglucemias previamente. Al comparar este grupo de pacientes con el grupo sin DM y el grupo con DM, observan que se presentan marcadores de inflamación similares a los del grupo previamente con DM. Además, igual que este último grupo, se asocia a un pronóstico peor. Los mismos investigadores son conscientes de que el estudio es modesto, pero, aunque no pueden llegar a conclusiones de peso, muestra la necesidad de tener en cuenta la hiperglucemia en los pacientes afectado por covid-19. Concluyen que la hiperglucemia podría verse como un parámetro necesario a la hora de plantear estrategias terapéuticas intentando evitar un pronóstico peor.

COMENTARIO FINAL DEL CASO CLÍNICO

Es probable que el diagnóstico de DM tipo 2 con el que Pedro salió del hospital no sea correcto, dados los condicionantes agudos. Esta afirmación se ve reforzada por la evolución posterior con glucemias en rango de normalidad y la retirada de la insulina. La infección y los glucocorticoides influyeron en la hiperglucemia en gran medida, pero es posible que, de no haber sido una infección por coronavirus, las glucemias no hubieran sido tan elevadas. Destaca el aumento tan grande de las necesidades de insulina que presentó, pasando en menos de 30 días de no estar insulinizado a precisar más de 60 UI.

Es importante conocer y valorar el contexto de nuestros pacientes y, más si cabe, a la hora de insulinar: nuestro paciente debía pasar otros 14 días de aislamiento, tenía problemas de visión, no había recibido entrenamiento durante el ingreso en cuanto a insulinización, control o hipoglucemias, etc. Esto nos llevó a pensar que era preferible mantener unas posibles glucemias elevadas antes que sufrir una hipoglucemia. En los días posteriores al alta, Pedro fue disminuyendo sus glucemias basales desde 190 hasta 102 mg/dl, por lo que hubiera precisado un ajuste importante en las necesidades de insulina.

Cada vez conocemos más sobre la relación entre el coronavirus y su implicación en las alteraciones metabólicas; sin embargo, queda mucho camino por recorrer.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):1-207.
2. Saigi I, Perez A. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. *Semin Fund Esp Reumatol* 2011;12:83-90.
3. Pérez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-López MR, Miñambres I, Gómez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014;6:9-20.
4. Saigí I, Pérez A. Manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides. *Rev Clin Esp* 2010;210:397-403.
5. García Soidán J (coord.). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la RedGDPS. Fundación RedGDPS;2018. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/> [último acceso: 15 de mayo de 2020].
6. Lipshutz AK, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology* 2009;110:408-21.
7. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes—shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev* 2020;41:bnaa011.
8. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:193-9.
9. Perrett KP, Jachno K, Nolan TM, Harrison LC. Association of rotavirus vaccination with the incidence of type 1 diabetes in children. *JAMA Pediatr* 2019; 173:280-2.
10. 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.
11. Nakhleh XA, Shehadeh N. Glycemic control of type 2 diabetic patients with coronavirus disease during hospitalization: a proposal for early insulin therapy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318:E835-7.
12. Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermúdez LE, Bernal Mizrahi E. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-COV2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;164:108185.
13. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, et al. The clinical characteristics and outcomes of diabetes mellitus and secondary hyperglycaemia patients with coronavirus disease 2019: a single-center, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab* 2020. [Online ahead of print.]