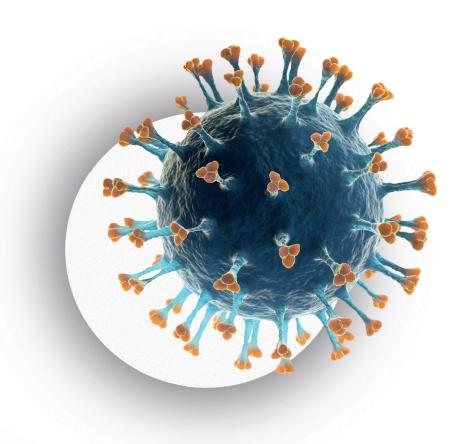
# Diabetes y COVID-19



#### Coordinador:

Alfonso Barquilla. Médico de Familia. Centro de salud de Trujillo. Cáceres.

#### **Autores:**

Javier Mediavilla. Médico de Familia. Centro de salud Burgos rural. Burgos. Sònia Miravet. Médico de familia. Equipo de Atención Primaria Martorell urbano. Martorell. Barcelona.







#### Título original

Diabetes y COVID-19

#### Coordinador:

Alfonso Barquilla. Médico de familia. Centro de Salud de Trujillo. Cáceres.

#### Autores:

Javier Mediavilla. Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural. Burgos. Sònia Miravet. Médico de familia. Equipo de Atención Primaria Martorell Urbano. Martorell. Barcelona.



Passeig de Gràcia, 101, 1.º 3.ª 08008 Barcelona euromedice@euromedice.net www.euromedice.net

Edición patrocinada por Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.

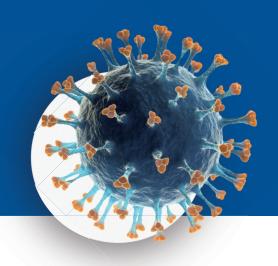
Depósito legal: B 00000-2020 ISBN: 000-00-00000-00-0

©2020. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción, sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

# Diabetes y COVID-19



#### Coordinador:

Alfonso Barquilla

Médico de familia. Centro de Salud de Trujillo. Cáceres.

#### **Autores:**

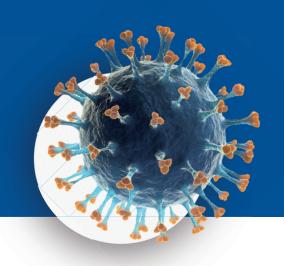
Javier Mediavilla

Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural. Burgos.

#### Sònia Miravet

Médico de familia. Equipo de Atención Primaria Martorell Urbano. Martorell. Barcelona.

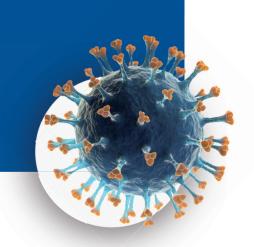
# Diabetes y COVID-19



# Índice

1. Relación entre la diabetes y la COVID-19	04
2. Fármacos utilizados habitualmente en personas con diabetes y COVID-19	09
3. La hiperglucemia en el contexto de la COVID-19	18

## 1. Relación entre la Diabetes y la COVID-19



## Relación entre la Diabetes y la COVID-19

En los últimos días del año 2019, aparecieron los primeros casos de una neumonía causada por un nuevo virus en Wuhan (China). Pronto se vio que era una enfermedad multisistémica y se la denominó COVID-19 (coronavirus disease 2019). Está ocasionada por un virus ARN perteneciente a la familia Coronaviridae (CoV) denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). A mediados de marzo de este año la Organización Mundial de la Salud declaró la existencia de una pandemia de esta enfermedad, a primeros de julio de 2020, se han sobrepasado los diez millones de casos (250.000 en España) y el medio millón de muertos en todo el mundo (cerca de 30.000 en España según los datos oficiales del Ministerio de Sanidad).

Los primeros datos de estudios observacionales, que posteriormente se han corroborado tanto en revisiones sistemáticas como en varios metanálisis, demuestran que la hipertensión arterial, la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), la obesidad y la enfermedad coronaria son las principales comorbilidades en la infección por COVID-19¹.

La DM2 se ha identificado como una de las comorbilidades más comunes en otras infecciones por coronavirus, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV). La hiperglucemia y la diabetes mellitus (DM) son predictores independientes de mortalidad por SARS<sup>2</sup>.

La obesidad se mostró como un factor de riesgo en la pandemia de gripe A/H1N1 del año 2009 tanto para padecerla como para ser afectado por las formas graves<sup>3</sup>. También se está constatando que es una comorbilidad importante asociada a los casos graves de la COVID-19<sup>4</sup>.

Sabemos que las infecciones, particularmente la gripe y la neumonía, son más frecuentes y graves en las personas mayores con DM2<sup>5-8</sup>. El riesgo de infección aumenta con los niveles de glucemia, de modo que es menor en los pacientes sin DM y se eleva en los pacientes con DM y buen control, y de manera especialmente llamativa cuando el control es deficiente<sup>9</sup>. En pacientes con SARS en 2006, Yang mostró que la presencia de DM estaba asociada con una mayor morbimortalidad y que el buen control puede ayudar a reducir el riesgo de infección y de agravamiento de la enfermedad<sup>2</sup>.

La diabetes es una de las comorbilidades más frecuentes entre los enfermos de COVID-19, pero la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 puede no ser mayor en personas con diabetes. Según varios estudios, la prevalencia de diabetes en personas infectadas con el virus es casi la misma que en la población general, incluso ligeramente inferior dependiendo de la región y las series que se analicen<sup>1,10-12</sup>. En España, en un análisis descriptivo de las características clínicas de 15.111 pacientes atendidos en 150 hospitales hasta el 30 de junio de 2020, se encontró DM en el 19,4 % de los casos 13, y en los informes del Instituto de Salud Carlos III, con datos de 149.636 pacientes con COVID-19 (PCR positivos) en España, el 16,2 % padecían diabetes<sup>14</sup> que aunque es superior a la media nacional (13,8 %), hay que considerar que la edad de estos pacientes es más elevada que la del Di@bet.es Study<sup>15</sup>. En el Reino Unido, al analizar los datos de 16.749 pacientes hospitalizados por COVID-19, se vio que padecían diabetes el 19 %<sup>16</sup>. En Estados Unidos, un estudio en la ciudad de Nueva York reveló la presencia de un 38 % de personas con DM entre los 5.700 pacientes hospitalizados por COVID-19<sup>17</sup>. Un metanálisis reciente que incluye 83 estudios, con 78.874 pacientes, realizados en China, Estados Unidos, Francia e Israel,

concluyó que la prevalencia de DM era del 14,34 %, pero en población no asiática fue del 23,34 % y en asiática del 11,6 %, y en mayores de 60 años alcanzó el 23,3 %, mientras que en menores de esa edad fue del 8,79 %<sup>18</sup>.

La DM y la glucemia no controlada se informaron como predictores significativos de gravedad y muerte en pacientes infectados con diferentes virus, incluida la gripe pandémica A 2009 (H1N1), el SARS-CoV y el MERS-CoV<sup>2,19,20</sup>. En la actual pandemia de SARS-CoV-2, los primeros estudios publicados con datos de Italia y China mostraron que los pacientes mayores con enfermedades crónicas, incluida la DM, tenían un mayor riesgo de COVID-19 grave y mortalidad, y que la presencia de DM se duplicaba en los casos graves (los que requieren ventilación mecánica o atención en unidades de cuidados intensivos) respecto a los demás<sup>10,21,22</sup>. Datos de otros estudios que recogen casos de varios países muestran que la presencia de DM aumentó el riesgo de enfermedad grave, de ingreso en unidad de cuidados intensivos y de mortalidad hospitalaria por COVID-19<sup>18,23-25</sup>. En España, según el informe del Instituto de Salud Carlos III, con datos de 192.113 pacientes hospitalizados y 20.534 fallecidos por COVID-19 (PCR positivos), el 23,2 % de los hospitalizados y el 33 % de los fallecidos padecían DM14.

#### Mecanismos a través de los cuales la diabetes aumenta la morbilidad y la mortalidad por el SARS-CoV-2

El confinamiento decretado o aconsejado en la mayoría de los países del mundo ha generado una reducción de la actividad física, una disminución de acceso al sistema sanitario, y un aumento del estrés y de las irregularidades en la alimentación que agravan la DM también en los diabéticos que no sufren COVID-19.

Se han buscado las características específicas de la relación entre la DM y la COVID-19 que expliquen su papel como aceleradores de la gravedad de esta infección y parecen estar relacionadas tanto con la disfunción inmune que aparece en todas las personas con DM como con otros aspectos relacionados con el SARS-CoV-2.

La elevación de la glucemia puede alterar la capacidad de las células inmunes de realizar la fagocitosis, por un lado, y la glicación de las inmunoglobulinas puede hacerles perder eficacia. Estas alteraciones de la fagocitosis pueden revertirse tras intervenciones intensivas de corta duración para reducir la glucemia<sup>26,27</sup>.

La DM es una afección inflamatoria crónica caracterizada por múltiples anomalías metabólicas y vasculares que pueden afectar nuestra respuesta a los patógenos. La hiperglucemia y la resistencia a la insulina promueven una mayor síntesis de productos finales de glicosilación y citocinas proinflamatorias, y estrés oxidativo, además de estimular la producción de moléculas de adhesión que median la inflamación del tejido. Este proceso inflamatorio puede componer el mecanismo subyacente que conduce a una mayor propensión a las infecciones, con peores resultados en pacientes con DM. La DM mal controlada se ha relacionado con las funciones alteradas de monocitos/macrófagos y neutrófilos8,27. Esta parece ser una de las claves, al facilitar la tormenta provocada por la liberación de citocinas durante la fase inflamatoria de la COVID-19<sup>28</sup>. La infección por SARS-CoV-2 en personas con DM posiblemente desencadena condiciones de estrés más altas, con una mayor liberación de glucocorticoides y catecolaminas, lo que lleva a un aumento de los niveles de glucosa en sangre y una variabilidad anormal de la glucosa<sup>26</sup>. Varios defectos en la inmunidad se han asociado con la hiperglucemia (alteraciones de la fagocitosis, disfunción de la activación del complemento, potenciación de la replicación viral)<sup>29</sup>. La DM provoca alteraciones estructurales en los tejidos del pulmón y la hiperglucemia favorece el aumento de niveles de glucosa en las secreciones de las vías respiratorias, aumentando la exposición a la glucosa en las células pulmonares, lo cual puede contribuir a aumentar la captación del virus y su replicación.

En la DM2 se produce también un desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, con niveles aumentados de factores de coagulación e inhibición relativa del sistema fibrinolítico. Estas anormalidades favorecen el desarrollo de un estado protrombótico<sup>30</sup>.

Por otro lado, se comprobó que el SARS podía provocar daño directo al páncreas y provocar hiperglucemia, llegando a inducir aparición de DM transitoria<sup>31</sup>.

En pacientes con COVID-19 se han encontrado graves complicaciones metabólicas de DM preexistente, incluida la cetoacidosis diabética y la hiperosmolaridad, y también se han descrito casos de DM de nueva aparición<sup>32</sup>.

La entrada viral en las células huésped es un componente fundamental de la transmisión entre especies, particularmente para los coronavirus (CoV). Tras la exposición del huésped al virus, todos los CoV, a través de una proteína Spike, se unen a las células que expresan receptores específicos. Los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se han identificado como una de las principales puertas de entrada de SARS-CoV<sup>33</sup> y SARS-CoV-2<sup>34</sup>. El SARS-CoV-2 se une a los ACE2, que se expresan ampliamente en el tracto respiratorio, el corazón, los riñones, los intestinos, las neuronas cerebrales, el endotelio de arterias y venas, las células inmunes y el páncreas<sup>35</sup>.

Un estudio realizado con organoides pancreáticos muestra como el SARS-CoV-2 podría infectar directamente las células  $\alpha$  y  $\beta$  y además desencadenar

una respuesta inmune con liberación de citocinas que también podría matar las células<sup>36</sup>. Aunque se necesitan más pruebas, el daño pancreático también puede estar presente en pacientes con COVID-19, posiblemente contribuyendo a peores resultados en sujetos con DM.

En conjunto, estas observaciones apoyan la hipótesis de un posible efecto diabetogénico de COVID-19, más allá de la respuesta al estrés bien reconocida asociada con una enfermedad grave. Sin embargo, no está claro si las alteraciones del metabolismo de la glucosa que se producen con un inicio repentino en COVID-19 grave persisten o remiten cuando se resuelve la infección.

En resumen, la morbilidad de los pacientes con DM genera complicaciones durante la epidemia de CO-VID-19, tanto por los cambios generados por el confinamiento como por mecanismos intrínsecos a la DM como la disfunción inmune generalizada, las alteraciones de la coagulación, el estado inflamatorio crónico o la afección directa del SARS-CoV-2 a las células pancreáticas.

#### **Bibliografía**

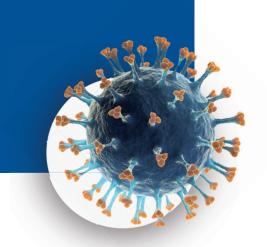
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol. 2020;109(5):531-8.
- 2. Yang K, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. Diabet Med. 2006;23(6):623-8.
- 3. Venkata C, Sampathkumar P, Afessa B. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza infection: the Mayo Clinic experience. Mayo Clin Proc. 2010;85:798-805.
- Simonnet A, Chetoun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel H, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity (Silver Spring). 2020;28(7):1195-9.
- Pearson-Stuttard J, Blundell S, Tess H, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(2):148-58.
- McDonald HI, Nitsch D, Millett ERC, Sinclair A, Thomas SL. New estimates of the burden of acute communityacquired infection among older people with diabetes mellitus: a retrospective cohort study using linked electronic health records. Diabet Med. 2014;31(5):606-14.
- Li S, Wang J, Zhang B, Li X, Liu Y. Diabetes mellitus and cause-specific mortality: a population-based study. Diabetes Metab J. 2019;43(3):319-41.
- 8. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? A minireview. Gerontology. 2013;59(2):99-104.
- 9. Critchley J, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. Diabetes Care. 2018;41(10):2127-35.
- 10. 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(6):867-9.
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e35.
- 12. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. JAMA. 2017;317(24):2515-23.
- 13. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados

- del Registro SEMI-COVID-19. Revista Clínica Española. 2020. https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003.
- 14. Informe nº 33. Análisis de los casos de COVID-19 notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España a 29 de mayo de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). Disponible en: https://www.isciii.es/.
- 15. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet. es Study. Diabetologia. 2012;55(1):88-93.
- Docherty A, Harrison E, Green CH, Hardwick H, Pius R, Norman L, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective Observational Cohort Study. BMJ. 2020 May 22;369:m1985.
- 17. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA. 2020;323(20):2052-9.
- Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020 May 29;S0939-4753(29)30207-6.
- Schoen K, Horvat N, Guerreiro NFC, de Castro I, de Giassi KS. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. BMC Infect Dis. 2019;19(1):964.
- 20. 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. Virol Sin. 2016;31(1):81-4.
- 21. Wu ZH, Tang Y, Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. Acta Diabetol. 2020 Jun 24;1-6.
- 22. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetes Metab Syndr. 2020;14:395-403.
- 23. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. J Clin Virol. 2020;127:104354.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA 2020 Mar 23. doi:10.1001/jama.2020.4683.
- 25. Lecube A, Pachón G, Petriz J, Hernández C, Simó R. Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus

- and increases after metabolic improvement. PLoS One. 2011;6(8):e23366.
- 26. Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. Diabetes Res Clin Pract. 2020;162:108118.
- 27. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. Canadian J Cardiol. 2018;34(5):575-84.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-4.
- 29. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). FEMS Immunol Med Microbiol. 1999;26(3-4):259-65.
- **30.** Dunn EJ, Grant PJ. Type 2 diabetes: an atherothrombotic syndrome. Curr Mol Med. 2005;5(3):323-32.
- 31. 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.

- Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. Diabetes, obesity and metabolism. Diabetes Obes Metab. 2020 Apr 20;10.1111/dom.14057.
- 33. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 2003;426(6965):450-4.
- 34. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol. 2020;5(4):562-9.
- **35.** Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004;203:631-7.
- 37. Yang L, Han Y, Nilsson-Payant B, Gupta V, Wang P, Duan X, et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. Cell Stem Cell. 2020;27(1):125-36.

# 2. Fármacos utilizados habitualmente en personas con diabetes y COVID-19



#### Fármacos utilizados habitualmente en personas con diabetes y COVID-19

En este apartado de la monografía vamos a intentar proporcionar orientación y recomendaciones prácticas sobre la utilización de algunos de los fármacos más habitualmente prescritos en las personas con diabetes mellitus (DM) que suelen sumar a la hiperglucemia la presencia de diversos factores de riesgo cardiovascular, y trataremos de aclarar su papel en el contexto de la enfermedad por coronavirus COVID-19 (coronavirus disease 2019).

Antes de comenzar, quisiéramos señalar que no hay datos firmes basados en la evidencia sobre los efectos diferenciales de los distintos fármacos en el curso de la COVID-19 y que aún es más lo que desconocemos que lo que sabemos, dado el poco tiempo transcurrido desde la aparición de la pandemia y la existencia de diversas controversias que muchas veces encontramos en los artículos publicados, muchos de ellos estudios observacionales publicados a veces apresuradamente y con sesgos de selección. Si a esto unimos que continuamente aparecen artículos con nuevas evidencias, trataremos de comentar lo que sabemos hoy en día y dar algunas recomendaciones sobre su uso realizadas por expertos, teniendo siempre en cuenta que estos conocimientos o recomendaciones pueden variar en un futuro.

#### Fármacos antihiperglucemiantes

#### Metformina

En diferentes artículos, como el firmado por Pal et al.¹, la metformina utilizada en hasta el 88 % de los pacientes con DM en Europa ha sido etiquetada como «sin preocupación» para su uso en pacientes infectados,

aunque en una carta al editor de Ursini et al.<sup>2</sup>, en relación con el artículo anterior, acaban informando de que, a la luz del conocimiento actual, aún no podemos determinar si tiene acciones favorables o desfavorables sobre el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-2).

Algunos artículos han sugerido que metformina puede incluso ofrecer beneficios en personas con DM evitando la entrada de SARS-CoV-2 y las secuelas perjudiciales, al provocar la activación de la enzima conversora de angiotiensina 2 (ACE2) a través de la señalización de la proteína cinasa activada por el AMP (adenosin monofosfato)³. En un pequeño análisis retrospectivo que incluyó a un total de 283 personas con DM (104 tratadas con metformina y 179 sin metformina) ingresadas en el hospital de Wuhan entre el 27 de enero y el 24 de marzo de 2020, metformina se asoció con una disminución de la mortalidad hospitalaria (3/104 [2,9 %] frente a 22/179 [12,3 %], P = 0,01)⁴.

Parece prudente seguir las recomendaciones recogidas por un panel de expertos internacionales respecto a la utilización de metformina que aconsejan su retirada si existe deshidratación y posibilidad de acidosis láctica, así como llevar un control cuidadoso de la enfermedad renal, debido al alto riesgo de lesión renal aguda o crónica<sup>5</sup>.

#### Sulfonilureas

Las sulfonilureas incrementan el riesgo de hipoglucemia y están desaconsejadas en pacientes hospitalizados con enfermedad grave.

#### Pioglitazona

La pioglitazona, al igual que metformina, es otro agente antidiabético clásico con propiedades antiinflamato-

rias pleiotrópicas<sup>6</sup> que regula al alza la expresión tisular de la ACE2, con lo que podría tener un doble papel en la COVID-19: por un lado, aumentar el riesgo de infección del SARS-CoV-2, ya que usa ACE2 como un correceptor para ingresar a las células alveolares; por otro lado, al reducir los niveles de angiotensina II, proteger contra la lesión pulmonar aguda. No hay evidencia hasta la fecha de que la pioglitazona regule al alza ACE2 en las células alveolares; más bien, hay evidencia de estudios en animales de regulación positiva de ACE2 en tejidos sensibles a la insulina, lo que podría tener un efecto protector sobre la lesión pulmonar. Además, al moderar la respuesta inflamatoria proinflamatoria exagerada del huésped, puede potencialmente reducir la hiperinflamación impulsada por el SARS-CoV-2.

Por lo tanto, y por lo que conocemos hasta el día de hoy, la pioglitazona tiene más potencial de beneficio que de daño y puede continuarse en personas con DM2 y COVID-19 leve/moderada, a menos que existan contraindicaciones específicas para su uso<sup>7</sup>.

#### Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Algunos autores han afirmado que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), a través de sus interacciones con el sitio activo de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4), pueden tener efectos inmunomoduladores y cardioprotectores que serían beneficiosos en los casos de COVID-198, y existen algunos indicios de que la enzima DPP4 puede representar un objetivo potencial para prevenir y reducir el riesgo y la progresión de las complicaciones respiratorias agudas que la DM2 puede agregar a la COVID-199.

A pesar de lo dicho anteriormente, los resultados de la inhibición de la DPP4 sobre la respuesta inmune en pacientes con DM2 son controvertidos y no se entienden completamente<sup>10</sup>, por lo que serían necesarios nuevos programas de investigación clínica epidemiológica y experimental, ya que hoy por hoy no se pueden establecer conclusiones definitivas con respecto a si los iDPP4 son beneficiosos, neutrales o dañinos en el contexto de la COVID-19<sup>11</sup>.

Los resultados de grandes ensayos que examinan la seguridad de saxagliptina, alogliptina, sitagliptina y linagliptina en humanos con DM2 con riesgo de enfer-

medad cardiovascular o renal no revelan problemas de seguridad clínicamente relevantes relacionados con infecciones o trastornos inmunes o inflamatorios<sup>12</sup>. Por lo tanto, basándonos en consensos y al tratarse de fármacos generalmente bien tolerados que producen pocos efectos secundarios, podemos mantener su uso para el tratamiento de la hiperglucemia en personas con DM y COVID-19<sup>5</sup>.

## Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Numerosos estudios preclínicos han puesto de manifiesto el potencial de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) para mejorar la inflamación sistémica, la hipoxia tisular y el estrés oxidativo, mediante regulación negativa de la expresión de adipocinas y citocinas, incluyendo la leptina y la interleucina-613. Sin embargo, dado que se han asociado con la presencia de cetoacidosis diabética, sobre todo en pacientes con DM2 de larga evolución que presentan marcada insuficiencia de célula β o pacientes con DM autoinmune durante una enfermedad intercurrente, y dado que en la COVID-19 puede aumentar la demanda de insulina e inducir fiebre, náuseas y anorexia, con la consiguiente hiperketonemia, que acentúa los síntomas gastrointestinales de la infección en un ciclo vicioso, los pacientes en riesgo deben contactar con su médico, controlar las cetonas en sangre capilar y la ingesta de carbohidratos y mantener una adecuada hidratación desde los primeros síntomas de COVID-1914.

Los iSGLT2 deben suspenderse en pacientes con formas graves de COVID-19, debido a los riesgos de acidosis láctica y cetoacidosis<sup>15</sup>, así como evitar iniciar el tratamiento durante la enfermedad respiratoria y controlar la función renal para detectar insuficiencia renal aguda<sup>5</sup>. Algunos autores señalan que, debido a la evidencia limitada, y el riesgo de deshidratación y de cetoacidosis euglucémica, es aconsejable interrumpir el uso de iSGLT2 hasta la recuperación de la enfermedad aguda o hasta que haya más evidencias disponibles<sup>16</sup>.

## Agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1

Algunos datos experimentales sugieren que los medicamentos para reducir la glucosa pueden afectar a la fisiopatología de la COVID-19. El agonista de los re-

ceptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) liraglutida demostró contrarrestar el efecto de regulación negativa de la DM sobre la expresión pulmonar de ACE2 en ratas, sin influir en los niveles de glucosa e insulina. En humanos, los arGLP1 reducen los biomarcadores inflamatorios circulantes en personas con DM u obesos, mientras que la insulina reduce estos biomarcadores en personas críticamente enfermas<sup>12</sup>.

Los arGLP1 se han estado utilizando de forma segura para el control de la glucemia en sangre en pacientes críticos y ventilados en estudios a corto plazo, pero la evidencia es insuficiente para recomendar su uso generalizado en pacientes con DM con COVID-19<sup>15</sup>.

En las personas en tratamiento con arGLP1 y con COVID-19 debemos vigilar que no se produzca deshidratación y alentar a la ingesta adecuada de líquidos y a realizar comidas regularmente<sup>5</sup>. Se debe considerar la suspensión de los arGLP1 en pacientes con enfermedad largamente prolongada y sintomatología intestinal<sup>14</sup>.

#### Insulina

La terapia con insulina debe considerarse el tratamiento fundamental para cualquier hiperglucemia persistente en pacientes hospitalizados por una infección aguda<sup>17</sup>.

En aquellos hospitalizados por COVID-19 se deberá utilizar insulina, ya que es segura, siempre que se controle regularmente el estado glucémico y se ajuste el tratamiento. Otros agentes antihiperglucemiantes deben usarse con precaución, particularmente en pacientes hospitalizados<sup>16</sup>.

La terapia con insulina no debe suspenderse en las personas con DM y COVID-19, sino alentar el autocontrol regular de la glucosa en sangre con más frecuencia, cada 2-4 horas o mediante monitorización continua de glucosa, y ajustar cuidadosamente la terapia para alcanzar los objetivos terapéuticos de acuerdo con el tipo de DM, las comorbilidades y el estado de salud<sup>5,16</sup> (tabla 1).

Tabla 1. Actuaciones para el control de la glucemia en personas con COVID-1916

Infección asintomática	Sintomático/enfermedad no grave	Enfermedad grave
Casa/cuidados hospitalarios	Cuidados hospitalarios	Unidad de cuidados intensivos
Continuar terapia habitual	Utilizar terapia habitual con precaución	La insulina es la terapia de elección en pacientes críticos
	Puede ser aconsejable discontinuar iSGLT2 y metformina si existe riesgo de deshidratación y/o acidosis láctica	Infusión intravenosa de insulina para el enfermo en situación critica
	La insulina es segura, siempre que se controle periódicamente el estado glucémico y se ajuste el tratamiento	

iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.



Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina/antagonistas de los receptores de la angiotensina

El SARS-CoV-2 es un virus que, dentro de sus mecanismos fisiopatológicos de infección para ingresar en las células huésped, tiene la capacidad de unirse al dominio del receptor transmembrana de la enzima ACE2. Esto ha llevado a debatir el papel de fármacos antihipertensivos como los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) en el contexto de la pandemia de COVID-19. Dado que de alguna manera regulan la expresión de esta enzima en el ser humano, tendrían alguna influencia en su expresión al alza en los pulmones, y con ello influirían en el pronóstico de la infección por dicho virus, de tal manera que podrían aumentar el riesgo de contagio y empeorar la clínica de la enfermedad. En sentido contrario, otros autores han sugerido que la regulación al alza de esta enzima podría reducir el daño pulmonar producido por el virus, habida cuenta de que la ACE2 convierte la angiotensina II que provoca la vasoconstricción, inflamación y fibrosis en angiotensina, que podría proteger al pulmón de una lesión aguda<sup>18</sup>.

Mehta et al.<sup>18</sup> han publicado un análisis observacional de una cohorte retrospectiva que incluyó a 18 472 pacientes sometidos a la prueba de la COVID-19, de los que un 12,4 % estaba en tratamiento con IECA o ARA II. Tras el análisis por ponderación de puntuación de la población, no se encontró una asociación significativa entre los individuos que tomaban IECA o ARA II y la positividad de COVID-19, aunque se halló una mayor probabilidad de ingreso entre aquellos pacientes con resultado positivo que tomaban IECA o ARA II, y mayor probabilidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos en aquellos que tomaban IECA, pero no se demostró en los que tomaban ARA II. No hubo diferencias entre los grupos en relación con la ventilación mecánica durante el ingreso. Sin embargo, al tratarse de un estudio observacional con mayoría de incluidos de raza blanca y de una muestra pequeña con un amplio intervalo de confianza, pueden existir factores de confusión que impidan generalizar los resultados, por lo que los autores recomendaban seguir con la medicación habitual.

Casi al mismo tiempo, se publicaron en *The New England Journal of Medicine* otros estudios observacionales sobre el mismo tema, que vienen a reforzar la idea de que tanto los IECA como los ARA II no tendrían efectos adversos en el contagio por COVID-19 ni en la evolución de la enfermedad. Ni en el artículo de Mancia et al.<sup>19</sup>, realizado en Italia y que incluyó 6.272 pacientes con COVID positivo frente a 30.759 controles, ni en el artículo de Reynolds et al.<sup>20</sup>, en individuos COVID positivo, que compara aquellos que tomaban estos tratamientos frente a los que no, ni en el publicado en *Lancet* por de Abajo et al.<sup>21</sup>, realizado en España, se ha encontrado asociación entre la medicación antihipertensiva y el incremento de positividad de COVID ni en el empeoramiento de la enfermedad.

Diversas sociedades científicas y agencias del medicamento han realizado comunicados sobre la necesidad de que los pacientes continúen el tratamiento con sus medicaciones antihipertensivas habituales, ya que no hay evidencia clínica ni científica que sugiera que los IECA y los ARA II deban dejar de tomarse debido a la COVID-19<sup>22</sup>. En la tabla 2 podemos ver la nota de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre este tema<sup>23</sup>.

#### **Estatinas**

Se ha postulado que las estatinas poseen efectos beneficiosos pleiotrópicos, incluida la inhibición de los efectos adversos debidos a un sistema renina angiotensina anómalo, como inflamación y fibrosis<sup>24</sup>. Las estatinas, al inducir la activación de la autofagia, podrían regular la replicación o degradación del virus, ejerciendo efectos protectores. Las conocidas propiedades antiinflamatorias de las estatinas, al bloquear varios mecanismos moleculares, incluidos el factor nuclear k-potenciador de la cadena ligera de las células B activadas, que es un factor de transcripción crucial que participa en una serie de afecciones fisiológicas y patológicas, incluidas la respuesta inmune, la apoptosis, la carcinogénesis y los procesos inflamatorios, y el inflamasoma NLRP-3 (los inflamasomas inducen enfermedades inflamatorias, autoinmunes y neurodegenerativas, tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, así como también trastornos metabólicos como la ateroesclerosis, la DM2 y la obesidad), podrían limitar la «tormenta de citocinas» en pacientes graves con COVID-19, lo que está relacionado con un desenlace fatal. Finalmente, la moderación de estatinas de la activación de la respuesta de coagulación también puede contribuir a mejorar los resultados de COVID-19<sup>25</sup>.

Aunque generalmente las estatinas son bien toleradas, pueden presentar efectos adversos comunes con la COVID-19. Así, pueden causar miotoxicidad en algunos pacientes. La mialgia, el aumento de la creatinafosfocinasa, la rabdomiólisis y la lesión renal aguda también se presentan en pacientes con COVID-19. Además, algunos factores de riesgo como la edad avanzada y las alteraciones hepáticas y renales son comunes entre las miopatías inducidas por estatinas y la infección por SARS-CoV-2. Por lo tanto, iniciar estatinas en pacientes con COVID-19 puede incrementar el riesgo y la gravedad de las miopatías y la lesión renal aguda. Además, la terapia con estatinas y la COVID-19 aumentan las enzimas hepáticas, que son difíciles de diferenciar entre sí, si la terapia con estatinas comienza en el episodio de COVID-19<sup>26</sup>.

A pesar de estos posibles efectos, diversos artículos publicados, como el de Dashti-Khavidaki y Khalili, recomiendan continuar la terapia con estatinas entre los pacientes con COVID-19 con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o DM. Al mismo tiempo, aconsejan el inicio de tratamiento con estatinas dirigido en pacientes con COVID-19 que muestran lesión cardíaca aguda<sup>26</sup>.

En la misma línea se posicionan otros autores que señalan que la evidencia basada en considerar la suspensión de estatinas en pacientes con COVID-19 no es fuerte y que los beneficios de las estatinas para sus indicaciones establecidas probablemente superan los riesgos inciertos en pacientes con COVID-19<sup>27</sup>, o incluso llegan a más, afirmando que el tratamiento adyuvante y la continuación de la terapia con estatinas preexistente podría mejorar el curso clínico de los pacientes con COVID-19, ya sea por su acción inmunomoduladora o previniendo el daño cardiovascular, aunque señalan que sería necesario confirmar esta hipótesis con ensayos clínicos en fase III<sup>28</sup>.

### Tabla 2. Nota de seguridad emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina y COVID-19<sup>23</sup>

Ante la aparición de algunas publicaciones que sugieren que el tratamiento con antihipertensivos del tipo IECA y/o ARA II podría ser un factor de riesgo de gravedad para pacientes hospitalizados infectados con la COVID-19 o que el tratamiento con ARA II podría actuar como factor de protección, la AEMPS recomienda:

- Los pacientes en tratamiento con medicamentos de estos grupos deben continuar con el tratamiento, sin que actualmente esté justificada su modificación
- En los pacientes con infección por COVID-19 con síntomas graves o sepsis, tanto los antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina como otro tipo de antihipertensivos deben manejarse de acuerdo con las guías clínicas, teniendo en cuenta la situación hemodinámica del paciente
- Varios estudios recientes, uno de ellos realizado en España, no observan ningún efecto de estos medicamentos sobre la gravedad de la COVID-19, por lo que se confirma la conclusión anterior de mantener estos tratamientos

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina.



La incidencia de tromboembolismo en pacientes hospitalizados con COVID-19 varió del 25 % al 53 % en algunas series retrospectivas. En una revisión sistemática realizada por Maldonado et al., se identifican tres estudios (un estudio de cohorte retrospectivo, un estudio observacional prospectivo no controlado y una serie de casos) que examinan los resultados entre los pacientes con COVID-19 que recibieron terapias antitrombóticas. Todos estos estudios incluyeron diferentes intervenciones (tromboprofilaxis con heparina no fraccionada [HNF] o heparina de bajo peso molecular [HBPM]; un protocolo intensivo de tromboprofilaxis con HBPM, antitrombina y clopidogrel; y terapia de rescate con activador de plasminógeno tisular y heparina). Los autores comentan que estos estudios son en general de baja calidad, debido a limitaciones metodológicas que incluyen protocolos de selección de pacientes poco claros, falta de informes o ajustes para las características basales de los pacientes, duración inadecuada del seguimiento e informes parciales de resultados, por lo que concluyen que la nueva evidencia sobre tromboembolismo en COVID-19 no garantiza un cambio en la orientación actual sobre tromboprofilaxis entre pacientes hospitalizados<sup>29</sup>.

En una declaración de consenso publicada recientemente en el *Journal of the American College of Cardiology*, se recomienda que la farmacoterapia en pacientes con enfermedad trombótica conocida y sin COVID-19 debe seguirse de manera similar al período anterior a la pandemia. Indica igualmente que, aunque

un documento reciente de los *Centre for disease control and prevention* (CDC) de los Estados Unidos de América señaló un mayor riesgo de COVID-19 grave en pacientes que reciben «anticoagulantes»<sup>30</sup>, no hay evidencia de que los agentes antiplaquetarios o anticoagulantes aumenten el riesgo de contraer o desarrollar eventos graves en la COVID-19<sup>31</sup>.

En pacientes con COVID-19, la Sociedad Italiana de Trombosis y Hemostasia<sup>32</sup> y la antes mencionada declaración de consenso<sup>31</sup> recomiendan la consideración de tromboprofilaxis extendida después del alta para pacientes con mayor riesgo de tromboembolismo venoso y citan evidencia insuficiente para recomendar el uso empírico de la dosis terapéutica de tromboprofilaxis con HNF o HBPM. Estas recomendaciones representan un cambio frente a las guías de 2018 de la Sociedad Americana de Hematología, en las que no se aconseja extender la tromboprofilaxis tras la salida del hospital<sup>33</sup>.

# Interacciones entre diversos fármacos utilizados en personas con diabetes y fármacos empleados en el tratamiento de la COVID-19

Es importante tener en cuenta que los pacientes con mayor riesgo de mortalidad relacionada con la COVID-19, y en quienes se debe considerar un tratamiento agresivo, también están recibiendo terapias cardiovasculares concomitantes. Por lo tanto, las interacciones farmacológicas deben tenerse en cuenta al tratar pacientes cardiovasculares con COVID-19. En la tabla 3 se muestran las posibles interacciones<sup>34</sup>.

Tabla 3. Interacciones entre diversos fármacos utilizados en personas con diabetes y fármacos empleados en el tratamiento de la COVID-19

Fármacos cardiovasculares	Lpinavir/ Ritonavir <sup>1,2,3</sup>	Cloroquina/ Hidroxicloroquina <sup>1,2,4,5</sup>	Remdesevir <sup>1,2</sup>	Tocilizumab <sup>1,2,6</sup>
Antiarrítmicos				
Amiodarona	<b>1</b>	fi	⇔	⇔
Dofetilida	<b>1</b>	⇔*	⇔	⇔
Flecainida	<b>1</b>	fi	⇔	⇔
Mexiletina	<b>1</b>	fi	⇔	⇔
Propafenona	<b>1</b>	⇔*	⇔	⇔
Anticoagulantes				
Apixabán	1	ſì	⇔	<b>U</b>
Dabigatrán	⇔ or ↓	ı	⇔	⇔
Edoxabán	1	ft	⇔	⇔
Enoxaparina	⇔	⇔	⇔	⇔
Heparina	⇔	⇔	⇔	⇔
Rivaroxabán	<b>1</b>	ſſ	⇔	$\Downarrow$
Warfarina	↓ or n	ſſ	⇔	<b>U</b>
Antihipertensivos			•	
Bloqueadores beta	î	<b>U</b>	⇔	⇔
Diltiazem/verapamilo	<b>1</b>	<b>↑</b>	⇔	⇔
Amlodipino	<b>1</b>	fì	⇔	⇔
Eplerenona	<b>1</b>	⇔	⇔	⇔
Fosinopril	1	⇔	⇔	⇔
Irbesartán/losartán	<b></b>	⇔	⇔	⇔
Espironolactona	⇔	⇔	⇔	⇔
Sacubitril/valsartán	<b>1</b>	⇔	⇔	⇔
Valsartán	<u> </u>	⇔	⇔	⇔
Antiplaquetarios				
Aspirina	⇔	<b>⇔</b>	⇔	⇔
Clopidogrel	<b></b>	⇔	⇔	<b>U</b>
Prasugrel	⇔	⇔	⇔	↓
Ticagrelor	<b>1</b>	⇔	⇔	₩
Terapias hipolipemiantes				
Atorvastatina	1 max: 20 mg	⇔	⇔	<b>#</b>
Ezetimiba	⇔	⇔	⇔	⇔
Fenofibrato	⇔	⇔	⇔	⇔
Fluvastatina	⇔	⇔	⇔	<b>U</b>
Gemfibrozil	<b>\</b>	⇔	⇔	⇔
Lovastatina	1	⇔	⇔	<b>U</b>
Pitavastatina	⇔	⇔	⇔	⇔
Pravastatina	⇔	⇔	⇔	⇔
Rosuvastatina	1 max: 10 mg	⇔	⇔	<b></b>
Simvastatina	⇔	⇔	⇔	<b>U</b>
Otros				
Digoxina	î	ſì	⇔	⇔
Ivabradina	1	⇔*	⇔	⇔
Ranolazina	1	⇔*	⇔	⇔

📕 evitar su uso; 🔛 valorar alternativas/ajustar dosis; 🔛 monitorizar; 🔛 coadministración segura; ⇔ no efectos significativos;

evitar su uso; valorar alternativas/ajustar dosis; monitorizar; coadministración segura; o efectos significativos; ît incremento del efecto; disminución del efecto. 
\*\*no hay cambios en la eficacia pero hay incremento del riesgo de alargamiento del espacio QTc. 
\*\*Referencias: (1) Liverpool Drug Interaction Group. Available at: http://www.covid19-druginteractions.org/. Accessed March 22, 2020. (2) Medscape Online, Drug Interaction Checker, New York, NY: Medscape, LLC; Accessed March 22, 2020. (3) Kaletra (lopinavir/ritonavir) [package insert]. North Chicago, IL: AbbVie Inc. 2019. (4) Aralen (chloroquine) [package insert]. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis; 2017. (5) Plaquenil (hydroxychloroquine) [package insert]. St. Michael, Barbados; 2017. (6) Actemras (tocilizumab) [package insert]. Genetech, Inc. 2013. 
Adaptada de <sup>34</sup> Dixon DL, Van Tassell BW, Vecchié A, Bonaventura A, Talasaz AH, Kakavand H, et al. Cardiovascular Considerations in Treating Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Cardiovasc Pharmacol. 2020 May;75(5):359-367.



#### **Bibliografía**

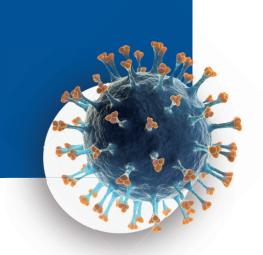
- Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? Diabetes Res Clin Pract. 2020;163:108146.
- 2. Ursini F, Ciaffi J, Landini MP, Meliconi R. COVID-19 and diabetes: Is metformin a friend or foe? Diabetes Res Clin Pract. 2020;164:108167.
- 3. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: A possible role beyond diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2020;164:108183.
- Luo P, Qiu L, Liu Y, Xiu-Lan L, Zheng JL, Xue HY, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. Am J Trop Med Hyg. 2020 May 21. doi:10.4269/ajtmh.20-0375.
- Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Momgrome G, Hopkins D, Birkenfield AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(6):546-50.
- 6. Radwan RR, Hasan HF. Pioglitazone ameliorates hepatic damage in irradiated rats via regulating anti-inflammatory and antifibrogenic signalling pathways. Free Radic Res. 2019;53:748-57.
- Jagat JM, Kalyan KG, Subir R. Use of pioglitazone in people with type 2 diabetes mellitus with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Boon or bane? Diabetes Metab Syndr. 2020;14(5):829-31.
- 8. Bassendine MF, Bridge SH, McCaughan GW, Gorrell MD. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? J Diabetes. 2020 May 11. doi:10.1111/1753-0407.13052
- 9. lacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? Diabetes Res Clin Pract. 2020;162:108125.
- Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32:391-404.
- 11. Dalan R. Is DPP4 inhibition a comrade or adversary in COVID-19 infection. Diabetes Res Clin Pract. 2020;164:108216.
- Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetesshared pathways with therapeutic implications. Endocr Rev. 2020;41(3):bnaa011.
- Koufakis T, Metallidis S, Zebekakis P, Ajjan RA, Kotsa K. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the era of COVID-19 pandemic: is the benefit to risk ratio still favorable? J Diabetes Sci Technol. 2020;14(4):745-7.
- 14. Mirabelli M, Chiefari E, Puccio L, Foti DP, Brunetti A. Potential benefits and harms of novel antidiabetic drugs during COVID-19 crisis. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(10):3664.

- 15. Orioli L, Hermans MP, Thissen JP, Maiter D, Vandeleene B, Yombi JC. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. Ann Endocrinol (Paris). 2020;81(2-3):101-9.
- Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Yogendranathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. Diabetologia. 2020 May 14;1-13.
- 17. Kosinski C, Zanchi A, Wojtusciszyn A. Diabète et infection à COVID-19 [Diabetes and COVID-19 infection]. Rev Med Suisse. 2020;16(692):939-43.
- 18. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P, et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 May 5:e201855.
- 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(25):2431-40.
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(25):2441-8.
- 21. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. Lancet. 2020;395(10238):1705-14.
- 22. ESC council. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Disponible en: https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/positionstatement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang. Consultado: 27 de junio de 2020.
- 23. Ministerio de Sanidad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI\_MUH\_FV-5-2020-Antihipertensivos-COVID-19-actualizado-10-junio.pdf?x57200. Consultado: 27 de junio de 2020.
- 24. Rodrigues Diez R, Rodrigues-Diez R, Lavoz C, Rayego-Mateos S, Civantos E, Rodriguez-Vita J, et al. Statins inhibit angiotensin II/Smad pathway and related vascular fibrosis, by a TGF-beta-independent process. PLoS One. 2010;5(11):e14145.
- 25. Rodrigues-Diez RR, Tejera-Muñoz A, Marquez-Exposito L, Rayego-Mateos S, Santos Sánchez L, Marchant V, et al. Statins: Could an old friend help the fight against

- COVID-19? Br J Pharmacol. 2020 Jun 19;10.1111/bph.15166.
- 26. Dashti-Khavidaki S, Khalili H. Considerations for statin therapy in patients with COVID-19. Pharmacotherapy. 2020;40(5):484-6.
- Kow CS. Use of statins in patients with COVID-19. QJM. 2020 May 16;hcaa172.
- 28. Castiglione V, Chiriacò M, Emdin M, Taddei S, Vergaro G. Statin therapy in COVID-19 infection. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020 Apr 29;pvaa042.
- 29. Maldonado E, Tao D, Mackey K. Antithrombotic therapies in COVID-19 disease: a systematic review. J Gen Intern Med. 2020 Jun 17:1-9.
- **30.** Centers for Disease Control and Prevention. Implementation of mitigation strategies for communities with local COVID-19 transmission. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/community-mitigation-strategy.pdf. Consultado: 23 de marzo de 2020.

- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2950-73.
- 32. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). Blood Transfus. 2020;18(3):167-9.
- 33. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. Blood Adv. 2018;2(22):3198-225.
- 34. Dixon DL, Van Tassell BW, Vecchié A, Bonaventura A, Talasaz AH, Kakavand H, et al. Cardiovascular considerations in treating patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Cardiovasc Pharmacol. 2020;75(5):359-67.

# **3.** La hiperglucemia en el contexto de la COVID-19



## La hiperglucemia en el contexto de la COVID-19

## Relación de los fármacos para la COVID-19 con los niveles de glucemia

A pesar de que no existe en la actualidad un tratamiento con evidencia robusta de eficacia antiviral o en resultados clínicos, se están utilizando varios tratamientos, ya sea de forma compasiva y fuera de ficha técnica o bien mediante protocolos de ensayos clínicos.

La cloroquina y la hidroxicloroquina (CQ/HCQ) son bien toleradas, pero existen riesgos potenciales como la prolongación del intervalo QTc (especialmente en aquellos pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o que toman conjuntamente azitromicina), hipoglucemia, efectos neuropsiquiátricos, interacciones farmacológicas y reacciones idiosincrásicas. Es necesario personalizar el tratamiento y monitorizar a los pacientes¹. La experiencia de uso con CQ/HCQ como tratamiento de la malaria, el lupus y otras enfermedades crónicas ya ha puesto en evidencia un riesgo incrementado de hipoglucemia. Su causa es multifactorial e incluye una reducción del aclaramiento de insulina, y un aumento en la sensibilidad a esta y en su secreción.

Es necesaria la búsqueda activa de hipoglucemia en aquellos pacientes que toman CQ/HCQ e incluso valorar reducir la dosis de algunos antihiperglucemiantes para evitar esta complicación aguda<sup>2</sup>.

En la tabla 1 mostramos ciertas consideraciones que se deben tener en cuenta con los fármacos usados para tratar la COVID-19 en personas con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2)<sup>3</sup>.

Tabla 1. Consideraciones del uso de agentes terapéuticos para la COVID-19 en personas con diabetes

Agente farmacológico	Consideraciones en personas con diabetes		
Cloroquina/hidroxicloroquina	Hipoglucemia: precaución, si uso de insulina o secretagogos		
Lopinavir/ritonavir	Hiperglucemia, deterioro del control glucémico		
Glucocorticoides	Hiperglucemia y susceptibilidad a infecciones bacterianas secundarias		
Remdesivir	Hepatotoxicidad: precaución, si uso de estatinas o antecedentes de hígado graso		

Adaptada de Katulanda et al.3.

#### Control de la glucemia y papel de la hiperglucemia en el pronóstico de la enfermedad

La hiperglucemia es un factor predictor independiente de morbimortalidad en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo (SARS)<sup>4</sup> debido al estado inflamatorio ocasionado, que predispone a una liberación exagerada de citocinas y al compromiso del sistema inmunológico. En la DM2 existe una mayor expresión de enzimas convertidoras de angiotensina (ACE) en tejidos como el pulmón, el hígado y el corazón, lo que podría explicar un peor pronóstico en estos pacientes comparados con las personas sin diabetes mellitus (DM), cuando la enfermedad evoluciona a fallo multiorgánico.

Existe un vínculo metabólico directo entre la infección por coronavirus y la DM2. La hiperglucemia puede conllevar más riesgo de infección secundaria y de mortalidad. En el páncreas, la unión del SARS con su receptor ACE2 produce disfunción en los islotes, reduciendo la secreción de insulina y produciendo una hiperglucemia aguda y DM2 transitoria<sup>5</sup>. Además de la hiperproducción de citocinas inflamatorias, la hiperglucemia induce cambios en la coagulación y empeora la función endotelial, aspectos que influirán en el componente de coagulación intravascular diseminada que se asocia a la COVID-19<sup>6</sup>.

En un estudio retrospectivo italiano de 85 pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital<sup>7</sup>, el 32 % de los pacientes tenía DM con unos niveles de glucosa plasmática media de 166 ± 81 mg/dl (66-423 mg/dl) y una hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) media de 7 % (5,7 % a 15,2 %). Los niveles de glucemia se relacionaron de forma independiente y más intensa como variable predictora de la imagen radiológica a partir del primer día y permanecían como el mejor predictor, incluso cuando la temperatura corporal entraba en el modelo predictivo.

Los resultados analizados en 29 pacientes con DM2 en Wuhan<sup>8</sup> muestran que existe un fallo en el manejo de la glucemia, especialmente a nivel posprandial. Los autores se plantean una serie de estrategias para optimizar el control glucémico de los pacientes con DM ingresados: disponer de historias clínicas informatizadas para consultar de forma remota y flexibilizar la disponi-

bilidad nacional de endocrinólogos como consultores, coordinación con los nutricionistas de los hospitales para establecer dietas específicas para personas con DM, pautas de ejercicio físico intrahospitalario, evaluar la ansiedad de los pacientes y realizar estudios de base fisiopatológica para entender mejor el efecto de la DM en esta enfermedad.

Klonoff et al.<sup>9</sup> establecen cuatro factores de riesgo que incrementarían la consecución de peores resultados en salud, si se comparan los pacientes enfermos de COVID-19 con y sin DM:

- 1. La susceptibilidad a la hiperglucemia con el uso de terapia corticoidea.
- 2. La monitorización de la glucosa inadecuada. En algunos hospitales se emplea la monitorización continua de glucosa para evitar el contacto repetido de los profesionales sanitarios con el paciente para determinar la glucemia capilar, aunque se realiza en el contexto de ensayos clínicos.
- 3. La falta de contacto con los profesionales sanitarios debido al confinamiento en las fases iniciales de la pandemia. El uso de programas de telemedicina y el seguimiento telefónico han permitido mejorar el control glucémico de las personas con DM2.
- 4. Discontinuación de inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) durante algunas semanas, cuando se cuestionó que el balance entre los potenciales riesgos y el beneficio de la toma de estos fármacos fuera positivo, según la evidencia clínica del momento.

En 1.122 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Estados Unidos<sup>10</sup>, la hiperglucemia o la DM ocurrieron en el 38,5 % de los casos. En este caso eran pacientes mayores, con menor tasa de filtrado glomerular, y experimentaron mayor incidencia de hipoglucemias. La mortalidad global fue del 13,5 %, aunque del 28,8 % en el subgrupo de pacientes con DM o hiperglucemia, lo que supone un aumento superior a cuatro veces el que representan los pacientes sin esta condición (6,2 %). La hiperglucemia aguda (por estrés en pacientes hospitalizados) parece ser un factor de riesgo de mortalidad independiente y tanto la estancia en el hospital como el

uso de ventilación mecánica y la mortalidad son superiores incluso en aquellos pacientes ya diagnosticados de DM.

Se ha analizado el efecto de un control glucémico intensivo en las personas con DM2 y COVID-19. En 59 pacientes hospitalizados<sup>6</sup> se determinaron parámetros inflamatorios, como la interleucina-6 (IL-6) y el dímero D, el grado de control glucémico y el uso de insulina, con el objetivo de valorar si guardaban relación con el empeoramiento de la enfermedad, el ingreso en unidades de cuidados intensivos, el uso de ventilación mecánica o la muerte. El control óptimo de la glucemia durante el ingreso se ha asociado con una reducción del riesgo de enfermedad grave y muerte en estos pacientes. En el subgrupo de pacientes en que se utilizó terapia de infusión continua de insulina y se alcanzó el objetivo glucémico de forma precoz, los parámetros inflamatorios fueron inferiores (p <0,001) y las áreas de condensación pulmonar presentaban menor densidad que en el resto de los pacientes (p <0,01). En la misma línea, en un trabajo sobre el impacto de la hiperglucemia en la terapia con tocilizumab<sup>11</sup>, se observaron niveles cinco veces superiores de IL-6 en aquellos pacientes con hiperglucemia frente a los normoglucémicos, y la significación estadística del efecto del fármaco (p <0,007) llegaba a desaparecer si se añadía este parámetro al modelo de regresión. La hiperglucemia, por lo tanto, es un predictor pronóstico de gravedad de la enfermedad.

## Atención y seguimiento de las personas con diabetes en el nuevo escenario

Es necesario conocer cómo ha podido afectar el confinamiento debido a la pandemia por la COVID-19 al control glucémico y a la aparición de complicaciones.

En un modelo predictivo¹² basado en datos de desastres naturales sucedidos hace décadas y con bastantes limitaciones, que sugieren una sobreestimación, parece ser que existiría un incremento en la HbA₁c basal a los 30 y a los 45 días del 2,26 % y del 3,68 %, respectivamente. También se produciría un aumento en las tasas de complicaciones, estimadas en el 2,8 % para la retinopatía diabética no proliferativa, en el 2,9 % para la retinopatía proliferativa y para la neuropatía periférica, en el 9,3 % para la microalbuminuria, en el 14,2 % para la proteinuria, en el 10,5 %

para la amputación de extremidades inferiores, en el 0,9 % para el infarto de miocardio, en el 0,5 % para el accidente vasculocerebral y en el 0,5 % para las infecciones.

En vida real y en estudios retrospectivos, en Italia se analizaron datos de 55 pacientes en tratamiento con bomba de infusión continua o pautas basalbolo (con una edad media de 41 años y 11 años de duración de la enfermedad) que utilizaban la monitorización continua de glucosa durante parte del período de confinamiento. Valoraron cambios del tiempo en rango (TIR) superiores o iguales al 10 % (TIR ≥10 %). No existían cambios significativos en el perfil glucémico de las personas tratadas con insulina durante los primeros 14 días de confinamiento. Posiblemente la alimentación en casa, la disminución de la carga de trabajo y la mayor dedicación de tiempo al manejo de la DM han contribuido a obtener estos resultados¹³.

En un estudio realizado en el servicio de endocrinología del Hospital Universitario de Badajoz, Beato-Víbora<sup>14</sup> seleccionó 147 pacientes con DM1 en monitorización continua de glucosa o mediante dispositivo *flash* y observó que el 62 % de los pacientes obtuvieron una mejora del TIR (70-180 mg/dl). Concluyó que no se puede demostrar que el confinamiento haya producido un deterioro en el grado de control glucémico.

Las implicaciones clínicas de esta nueva situación y otras similares que pueden acontecer en un futuro son importantes para los profesionales sanitarios que atienden a las personas con DM. Nos centraremos en tres aspectos principales<sup>15,16</sup>:

- 1. Medidas de prevención de la COVID-19 específicas para las personas con DM:
  - a. Sensibilizar a los pacientes de la importancia de mantener un buen control glucémico: monitorización más frecuente de los niveles de glucosa. El buen control glucémico disminuye las posibilidades de una segunda coinfección bacteriana. Los siguientes objetivos de control serían recomendables:
    - Niveles de glucosa plasmática entre 72 mg/dl (o 90 mg/dl si fragilidad) y 144 mg/dl (180 mg/dl si ingreso hospitalario).
    - II. HbA<sub>1c</sub> <7 %.

- III. Monitorización continua de glucosa o mediante dispositivo *flash*: TIR >70 % (y >50 % en personas frágiles) entre 70 y 180 mg/dl, tasa de hipoglucemias <4 % (<1 % si fragilidad).
- b. Estabilización de la enfermedad renal o cardíaca.
- c. Mantener una alimentación equilibrada y con una ingesta proteica adecuada.
- d. Realizar ejercicio físico.
- e. Vacunación antigripal y antineumocócica.
- f. Optimización del tratamiento farmacológico y precaución en la discontinuación prematura de fármacos antihiperglucemiantes y relacionados con otros factores de riesgo cardiovascular, como los IECA o ARA II.
- 2. Medidas en caso de infección por SARS-CoV-2 (además de las consideraciones generales para toda la población):
  - a. Monitorización continua de glucosa más frecuente. En caso de DM tipo 1, pueden requerirse bolos correccionales para mantener la euglucemia.
  - b. Revisar la toma de fármacos antihiperglucemiantes y ajustar las dosis en función de la familia terapéutica y de la evolución de la enfermedad (tal y como se expuso anteriormente, ver sección 2).

- c. Proactividad en la detección de las necesidades de las personas con DM2 mediante el uso de la telemedicina: videoconsultas y llamadas telefónicas, para evaluar no solo el control metabólico sino también su estado de salud psicosocial. Para ello son necesarias intervenciones innovadoras por parte de salud pública, como pueden ser las aplicaciones móviles, con el objetivo de atenuar la transmisión de personas asintomáticas.
- 3. Atención hospitalaria: detección de nuevos casos de DM y manejo específico en las unidades de cuidados intensivos, contando con equipos multidisciplinarios que incluyan nutricionistas y especialistas en rehabilitación<sup>17</sup>.

Las personas con DM presentan un estado de comorbilidad elevado y la coexistencia de patologías como la enfermedad renal diabética, la enfermedad cardiovascular y la fragilidad predisponen a un peor pronóstico en la evolución de la COVID-19. Es importante y necesario disponer de guías de práctica clínica<sup>18</sup> y recomendaciones de expertos basadas en la evidencia disponible hasta el momento, para poder atender a las personas con DM durante la pandemia, sobre todo en el caso de aquellos profesionales que en su práctica clínica no suelen manejar esta patología crónica.



#### **Bibliografía**

- Juurlink D. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. CMAJ. 2020;192:E450-3.
- 2. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(3):241-6.
- 3. Katulanda P, Dissanayake H, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama P, Gamage K, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. Diabetologia 2020 May 14;1-13.
- 4. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu By, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. Diabetic Med. 2006;23(6):623-8.
- 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.
- Sardu C, D'Onofrio, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? Diabetes Care. 2020;43(7):1408-15.
- lacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE, Mizrachi EB. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2020;164:108185.
- 8. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. Metabolism. 2020;107:154216.
- Klonoff DC, Umpierrez GE. Letter to the editor: COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. Metabolism. 2020;108:154224.
- 10. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic characteristics and clinical out-

- comes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. J Diabetes Sci Technol. 2020;14(4):813-21.
- 11. Marfella R, Paolisso P, Sardu C, Bergamaschi L, D'Angelo EC, Barbieri M, et al. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy n COVID-19 patients. Diabetes Metab. 2020 May 21;S1262-3636(20)30082-3.
- 12. Ghosal S, Sinha B, Majumder M, Misra A. Estimation of effects of nationwide lockdown for containing coronavirus infection on worsening of glycosylated haemoglobin and increase in diabetes-related complications: A simulation model using multivariate regression analysis. Diabetes Metab Syndr. 2020;14:319-23.
- 13. Maddaloni E, Coraggio L, Pieralice S, Carlone A, Pozzilli P, Buzzetti R. Effects of COVID-19 lockdown on glucose control: continuous glucose monitoring data from people with diabetes on intensive insulin therapy. Diabetes Care. 2020 Jun 5;dc200954.
- Beato-Víbora PI. No deleterious effect of lockdown duet to COVID-19 pandemic on glycaemic control, measured by glucose monitoring, in adults with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2020 May 12. doi: 10.1089/ dia.2020.0184.
- Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. Diabetes Metab Syndr. 2020;14:211-2.
- **16.** Bornstein S, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld A, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet, 2020;8:546-50.
- 17. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. Metabolism. 2020;107:154217.
- 18. Rayman G, Lumb A, Kennon B, Cottrell C, Nagi D, Page E, et al. Guidelines for the management of diabetes services and patients during the COVID-19 pandemic. Diabet Med. 2020;37(7):1087-9.



