

COVID-19 y diabetes mellitus

COVID-19 and diabetes mellitus

María de la Caridad Casanova Moreno^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-4778-5269>

Francisco Machado Reyes² <http://orcid.org/0000-0002-2144-2348>

Lilia T González Cárdenas³ <https://orcid.org/0000-0002-4663-8144>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Cuba.

²Policlínico Universitario “Hermanos Cruz”. Pinar del Río, Cuba.

³Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mcasanovamoreno@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El primer semestre de 2020 ha estado afectado por la expansión de una pandemia ocasionada por el virus SARS coronavirus 2, el cual origina una afección (COVID-19) que en algunos casos llega al síndrome de distrés respiratorio agudo y a la muerte.

Objetivo: Identificar la relación existente entre COVID-19 y la diabetes mellitus.

Métodos: Se realizó una revisión, utilizando bases de datos bibliográficas y buscadores. Además, se utilizó literatura de consulta obligada en el tema, así como información de sitios web oficiales gubernamentales, de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud y sociedades científicas.

Desarrollo: La COVID-19 y la diabetes representan dos devastadoras pandemias con características muy diferentes en términos de asistencia sanitaria y carga económica, debido a la presentación (aguda vs. crónica) y transmisión (transmisible vs. no transmisible), pero pueden estar mucho más relacionadas de lo que se pensaba anteriormente. En investigaciones analizadas se observa la relación entre el antecedente de diabetes mellitus y el curso evolutivo negativo en pacientes con COVID-19. Se plantea que el aumento de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) facilitaría la infección con COVID-

19. Se sugiere no usar esteroides, metformina, ni inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) durante la enfermedad y sí usar insulina.

Conclusiones: La diabetes mellitus debe considerarse como un factor de riesgo para una progresión rápida y un mal pronóstico de COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; 2019nCoV; SARS; coronavirus; diabetes mellitus.

ABSTRACT

Introduction: The first semester of 2020 has been affected by the expansion of a pandemic caused by the SARS coronavirus 2 virus, which causes a condition (COVID-19) that in some cases reaches acute respiratory distress syndrome and the death.

Objective: To identify the relationship between COVID-19 and diabetes mellitus.

Methods: A review was performed, using bibliographic databases and search engines. In addition, compulsory reference literature on the subject was used, as well as information from official government websites, the World Health Organization and the Pan American Health Organization and scientific societies.

Development: COVID-19 and diabetes represent two devastating pandemics with very different characteristics in terms of healthcare and financial burden, due to presentation (acute vs. chronic) and transmission (communicable vs. non-communicable), but they can be much more related than previously thought. Analyzed research shows the relationship between the history of diabetes mellitus and the negative evolutionary course in patients with COVID-19. Increased expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is suggested to facilitate infection with COVID-19. It is suggested not to use steroids, metformin, or sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2) inhibitors during illness and to use insulin.

Conclusions: Diabetes mellitus should be considered as a risk factor for rapid progression and a poor prognosis of COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; 2019nCoV; SARS; coronavirus; diabetes mellitus.

Recibido: 20/10/2020

Aceptado: 06/04/2021

Introducción

El primer semestre de 2020 se ha visto afectado por la expansión de una pandemia originada por el virus SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el cual produce una afección (COVID-19) que en algunos casos llega al síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y a un desenlace final fatal. Cuba no escapa de esta situación global.^(1,2)

Al término de redactar este artículo (12 de julio de 2020), la OMS informa un total de 12 millones 486 484 casos confirmados por laboratorio, y 560 814 fallecidos por esta afección.⁽³⁾

En la región de las Américas, se informan 6 millones 549 560 casos confirmados (+ 143 140), lo que representa el 52,49 % del total de casos confirmados en el mundo, con 283 693 fallecidos (+ 3 503). El país más afectado del mundo y de la región es Estados Unidos con 3 millones 247 782 casos y 565 704 fallecidos.⁽⁴⁾

En Cuba, se informan un total de 2 426 casos confirmados por laboratorio, 155 casos sospechosos hospitalizados (no acumulativo) y 87 fallecidos.⁽⁵⁾ Debido a esta situación, el gobierno adoptó una serie de medidas de enfrentamiento a la situación, lo que ha permitido que para la fecha antes mencionada, excepto la provincia La Habana, el país se encuentra en la segunda fase de la etapa de recuperación.⁽⁶⁾

La diabetes mellitus (DM) en Cuba constituye la octava causa de muerte con un total de 2 313 defunciones en 2019 para todas las edades (tasa de 20,6 por cada 100 000 habitantes). Para este mismo año se informó una prevalencia de DM de 66,7 por 1 000 habitantes. Según sexo, primó el femenino con tasa de 77,7 por 1 000 habitantes. La enfermedad se incrementó con la edad, y para ambos sexos el grupo más afectado fue el de 60-64 años con 250,9; dentro este, el sexo femenino con una tasa de 268,1, ambas tasas por 1000 habitantes. De forma general, a nivel de país, al analizar los años de vida potencial perdidos (AVPP), según principales causas de muerte y sexo por 1 000 habitantes de 1-74 años, continuó la diabetes siendo para Cuba la octava causa de AVPP con una tasa de 1,4, para ambos sexos.⁽⁷⁾

De ahí surge el interés manifiesto por el tema, con el objetivo de identificar la relación existente entre la COVID-19 y la DM.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica entre el 6 y el 12 de julio de 2020. Se efectuó la búsqueda de referencias en las bases de datos bibliográficas PUBMED/MEDLINE, THE LANCET, MEDRVIX, NATURE REVIEWS ENDOCRINOLOGY, utilizando el buscador Google Académico. Para la recuperación de la información se aplicó una estrategia de búsqueda utilizando las palabras clave y conectores COVID-19 AND diabetes mellitus; SARS-CoV-2 AND diabetes mellitus; 2019-nCoV AND diabetes mellitus; SARS AND diabetes mellitus; y coronavirus AND diabetes mellitus (filtrado por relevancia).

Además, se utilizó literatura de consulta obligada en Endocrinología y diabetes e información de sitios web oficiales gubernamentales, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud y sociedades científicas.

Para el desarrollo de la presente investigación se seleccionaron finalmente un total de 30 fuentes bibliográficas en idioma inglés y español.

Desarrollo

Los coronavirus son viejos conocidos de la humanidad, estos patógenos se caracterizan por atacar principalmente al sistema respiratorio humano; se conocían seis tipos de coronavirus con la capacidad de infectar a los humanos, de ellos, cuatro ocasionan un resfriado común y casos graves en inmunocomprometidos, los otros dos incluyen el SARS y al síndrome de Medio Oriente (MERS), los cuales causaron preocupación mundial.⁽⁸⁾

Según lo publicado por *Giralt-Herrera* y otros,⁽¹⁾ el 12 de diciembre de 2019 aparece una nueva enfermedad infectocontagiosa respiratoria en Wuhan, provincia de China. Un grupo inicial de casos fue relacionado con un mercado de mariscos en Huanan, producto del contacto de individuos con los animales vendidos en el mercado. Posteriormente, se observó que la transmisión hombre-hombre también ocurría, lo cual ocasionó que la enfermedad se expandiera rápidamente por toda China. A fines de diciembre de 2019, se informaron varios casos de neumonía viral de etiología desconocida en el hospital de Wuhan de China, un nuevo brote de coronavirus surgía, se trataba del SARS-CoV-2, responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), denominada así por la OMS, y se diseminaba por todo el mundo. Los esfuerzos por parte de los países para contener el virus y frenar su propagación fueron insuficientes y poco efectivos, así se convertiría en una emergencia de salud pública mundial, siendo catalogada como una pandemia por la OMS.

Los síntomas más frecuentes de la COVID-19 son: fiebre, tos y fatiga; otros síntomas puede ser producción de secreciones, cefalea, hemoptisis, diarrea, disnea, dolor de garganta y pueden llegar a formas graves como el SDRA.⁽⁹⁾

Las series de casos identifican sistemáticamente a la DM como un factor de riesgo del COVID-19 grave. En una rápida actualización de la literatura publicada el 28 de abril de 2020, la doctora *Vakharia*,⁽¹⁰⁾ *fellow* de endocrinología de adultos y pediátrica en Massachusetts General Hospital, analiza ese tema y la pregunta relacionada de si tener el COVID-19 hace que las presentaciones de la diabetes sean más graves; esta expresa además que en todos los estudios pertinentes realizados en China, Italia y los Estados Unidos, excepto uno, la prevalencia de la diabetes en los pacientes con el COVID-19 fue mayor que en la población general. (La mayoría de los estudios no distinguieron la diabetes de tipo 1 de la de tipo 2). Además, los pacientes con diabetes parecen tener un mayor riesgo del COVID-19 severo y de muerte. No se ha establecido ninguna relación causal.

Se sabe que la hiperglucemia es capaz de aumentar la gravedad de las infecciones virales. Según estudios *in vitro* de la influenza, también puede promover la replicación viral. Otra hipótesis es que la diabetes modula la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), el principal receptor de la superficie celular para el SARS-CoV-2.

En este artículo se resume que:

- Los datos de las observaciones indican que los pacientes con diabetes corren un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, enfermar gravemente y morir por COVID-19 que los pacientes sin diabetes.
- Aún no se ha determinado si las propiedades intrínsecas del SARS-CoV-2 interactúan con la diabetes y hacen que las presentaciones sean más severas.
- Es posible que un círculo vicioso, en el que las propiedades de virulencia del SARS-CoV-2 y el control glucémico sumamente deficiente en los pacientes con diabetes contribuyan directamente a la morbilidad y la mortalidad por COVID-19.
- No está claro si los protocolos alternativos para el control de la glucosa en sangre en pacientes críticos con COVID-19 mejorarían los resultados.

La información emergente sugiere que las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de complicaciones, incluida la muerte. Por ejemplo, las comorbilidades más distintivas de 32 no sobrevivientes de un grupo de 52 pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos con COVID-19 en un estudio en China fueron diabetes (22

%) y enfermedad cerebrovascular. Muy recientemente, un informe resumido del Centro Chino para el Control de Enfermedades de 72 314 casos en todo el país mostró una tasa de mortalidad general de 2,3 %, pero se incrementó a 10,5 % en personas con enfermedad cardiovascular y 7,3 % y 6 %, respectivamente, para personas con diabetes o hipertensión.⁽¹¹⁾

Otros estudios han mostrado que la DM se asoció con mortalidad ([Anexo 1](#)), COVID-19 grave, SDRA y progresión de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Hubo un total de 6 452 pacientes de 30 estudios. El metanálisis mostró que la DM se asoció con un mal resultado compuesto (RR 2,38 [1,88; 3,03], $p < 0,001$; I2: 62 %) y su subgrupo que comprendió la mortalidad (RR 2,12 [1,44; 3,11], $p < 0,001$; I2: 72 %), COVID-19 grave (RR 2,45 [1,79; 3,35], $p < 0,001$; I2: 45 %), SDRA (RR 4,64 [1,86; 11,58], $p = 0,001$; I2: 9 %), y progresión de la enfermedad (RR 3,31 [1,08; 10,14], $p = 0,04$; I2: 0 %). La meta-regresión mostró que la asociación con un mal resultado compuesto estuvo influenciada por la edad ($p = 0,003$) y la hipertensión ($p < 0,001$). El análisis de subgrupos mostró que la asociación fue más débil en los estudios con edad media ≥ 55 años (RR 1,92) en comparación con < 55 años (RR 3,48), y en la prevalencia de hipertensión ≥ 25 % (RR 1,93) en comparación con < 25 % (RR 3,06). El análisis de subgrupos sobre la mediana de edad < 55 años y la prevalencia de hipertensión < 25 % mostró una fuerte asociación (RR 3,33).⁽¹²⁾

El espectro clínico de COVID-19 es heterogéneo, desde síntomas leves parecidos a la gripe hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia orgánica múltiple y muerte. La edad avanzada, la diabetes y otras comorbilidades se informan como predictores significativos de morbilidad y mortalidad. La inflamación crónica, el aumento de la actividad de la coagulación, el deterioro de la respuesta inmune y el posible daño pancreático directo por SARS-CoV-2 podrían estar entre los mecanismos subyacentes de la asociación entre diabetes y COVID-19. No existe evidencia concluyente para apoyar la interrupción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueadores de los receptores de angiotensina o las tiazolidinedionas debido a COVID-19 en personas con diabetes. Se debe tener precaución ante posibles eventos de hipoglucemia con el uso de cloroquina en estos sujetos. Las estrategias terapéuticas adaptadas al paciente, el control riguroso de la glucosa y la consideración cuidadosa de las interacciones farmacológicas podrían reducir los resultados adversos.⁽¹³⁾

Estamos de acuerdo con la conclusión del doctor *Hill* y otros⁽¹¹⁾ en su comentario: COVID-19 en pacientes con diabetes, que para los pacientes con infecciones por COVID-19, la presencia de diabetes aumenta el riesgo de complicaciones médicas, incluida la muerte. Destacaron adecuadamente la importancia del control glucémico durante las infecciones por COVID-19 porque la hiperglucemia puede afectar negativamente la función pulmonar y la respuesta inmune. Proponen cuatro factores de riesgo, junto con posibles remedios, para los pacientes diabéticos con COVID-19:

1. Susceptibilidad a la hiperglucemia por la terapia con corticosteroides. Esta terapia eleva los niveles de glucosa en el 80 % de los pacientes con diabetes y en muchos pacientes sin diabetes, lo que podría aumentar el riesgo de mortalidad en las infecciones por coronavirus. Los corticosteroides no están indicados en todos los pacientes gravemente enfermos con COVID-19. Las recomendaciones de *Surviving Sepsis Campaign* sugieren el uso de corticosteroides para pacientes con ventilación mecánica en situaciones específicas en lugar de hacerlo de forma rutinaria. Si se necesitan corticosteroides, entonces los niveles de glucosa deben tratarse vigorosamente para mantener una euglucemia cercana con el objetivo de mantener una función pulmonar e inmunológica óptima
2. Inadecuada monitorización de glucosa. El control glucémico hospitalario óptimo requiere pruebas frecuentes de glucosa en sangre (BG).
3. Falta de contacto con profesionales de la salud.
4. Interrupción inapropiada de un bloqueador del receptor de angiotensina o un IECA. Un artículo reciente en *Lancet* declaró que el tratamiento de la diabetes y la hipertensión con estas clases de medicamentos "aumenta el riesgo de desarrollar COVID-19 grave y mortal". Esta declaración generó mucha cobertura de prensa, incluida una discusión en el Grupo de Interés de Centros y Programas Clínicos de la Asociación Americana de Diabetes. Es probable que muchos médicos hayan descontinuado tales medicamentos a pesar de las recomendaciones de la American College of Cardiology y la European Society of Cardiology de no hacerlo. Una revisión reciente de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con COVID-19 recomendó que para evitar el exceso de riesgo cardiovascular, estos medicamentos se deben continuar en pacientes con riesgo de COVID-19 o que están siendo evaluados para ellos.

Por lo tanto, la tendencia actual de pacientes con diabetes con COVID-19 que reciben terapia con corticosteroides para pacientes hospitalizados, monitorización de BG omitida en pacientes hospitalizados, aislamiento de médicos e interrupción inapropiada de ARB e IECA puede aumentar la morbilidad de esta infección⁽¹⁴⁾

Otro análisis en el que se incluyeron un total de seis estudios con 1 527 pacientes, demostró que proporciones de hipertensión, enfermedad cardiovascular y diabetes en pacientes con COVID-19 fueron de dos, tres y dos veces, respectivamente, mayores en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) / casos graves que en sus contrapartes no UCI / graves. Al menos el 8,0 % de los pacientes con COVID-19 sufrieron la lesión cardíaca aguda.⁽¹⁵⁾

Entre las diferentes citocinas encontradas significativas muy superior en pacientes con diabetes en comparación con aquellos sin Interleukin-6 (IL-6), que ya está aumentado en condiciones de inflamación crónica, puede jugar un papel más perjudicial en la infección por COVID-19. Apuntado a la sobreexpresión de IL-6 los efectos con un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6 o el uso de inhibidores de la Janus quinasa pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de la neumonía por COVID-19 en la diabetes. En definitiva, COVID-19 y la diabetes representan dos devastadoras pandemias con características muy diferentes en términos de asistencia sanitaria y carga económica, principalmente debido a la presentación diferente (aguda vs. crónica) y transmisión (transmisible vs. no transmisible), pero que puede estar mucho más relacionadas de lo que se pensaba anteriormente.⁽¹⁶⁾

Se necesita con urgencia estudios en ratones con la ACE2 humanizados (hACE2) y primates no humanos destinados a comprender cómo hiperglucemia, la hiperinsulinemia y los agentes hipoglucemiantes afectan patogénesis de COVID-19 y cómo la DM afecta la eficacia de vacunas, y agentes de investigación antivirales actualmente en ensayos están garantizados. Necesitamos además desarrollar nuevas formas de brindar atención a nuestros pacientes con DM mediante telesalud, control remoto monitorización de pacientes y tecnologías portátiles. Existe una necesidad urgente de investigaciones básicas y clínicas para abordar las muchas preguntas importantes y sin respuesta.⁽¹⁷⁾

La hidroxiclороquina incluso se ha utilizado como profilaxis contra COVID-19 en muchos países y el Consejo Indio de Investigación Médica (ICMR) aprobó recientemente el uso profiláctico de este medicamento en grupos de alto riesgo, incluidos los trabajadores de la salud con riesgo de infección.

Faltan estudios sólidos en humanos en el campo de COVID-19 y el uso de medicamentos antidiabéticos, sin embargo, los medicamentos antidiabéticos comúnmente recetados y las preocupaciones con respecto a su uso durante la pandemia de COVID-19 se reflejan en el [anexo 2](#). Por lo tanto, en ausencia de evidencia sólida, sería extremadamente imprudente considerar un medicamento sobre el otro. Un buen control glucémico debe ser el objetivo, sin importar qué medicamentos se estén usando. Sin embargo, teniendo en cuenta la disponibilidad generalizada y de bajo costo, la reducción moderada de hemoglobina glicosilada (HbA1c), la dosificación una vez al día y la tolerabilidad relativamente buena, la hidroxiclороquina puede ser un buen medicamento adicional durante este brote para pacientes con un control deficiente de la glucosa. Se debe investigar la presencia de retinopatía diabética y cardiomiopatía antes de recomendar hidroxiclороquina.⁽¹⁸⁾

Teniendo en cuenta el alto riesgo, las personas con DM deben tomar precauciones adicionales en medio de la pandemia de COVID-19. El estricto distanciamiento social y la correcta higiene deberían ser la norma. Un buen control glucémico

debería ser de suma importancia, pues se ha demostrado que estimula el sistema inmunitario innato. Aunque sería aconsejable seguir con la terapia en curso o intensificar esta, los médicos pueden considerar revisar la prescripción.⁽¹⁸⁾

Las personas con diabetes en particular se encuentran entre las categorías de alto riesgo que pueden tener una enfermedad grave si contraen el virus, según los datos publicados hasta ahora por los investigadores chinos, pero otras enfermedades endocrinas como la obesidad, la desnutrición y la insuficiencia suprarrenal pueden también verse afectadas por COVID-19.⁽¹⁹⁾

Otros dos pequeños estudios también realizados en la India en humanos con cloroquina e hidroxiclороquina (HCQ) en el tratamiento de COVID y ambos medicamentos en COVID-19, han mostrado una mejora significativa en algunos parámetros en pacientes con COVID-19. Teniendo en cuenta el riesgo mínimo de uso, una larga experiencia de uso en otras enfermedades, la rentabilidad y la fácil disponibilidad en toda la India, los autores proponen que estos dos medicamentos son dignos de un ensayo clínico de vía rápida para el tratamiento, y pueden considerarse cuidadosamente para uso clínico como experimental drogas, dado que HCQ ha sido aprobada para el tratamiento de la diabetes en la India, estos autores recomiendan además que debe investigarse más en diabetes y COVID-19, un subgrupo en el que se ha demostrado una mortalidad significativa.⁽²⁰⁾

Otros recomiendan que es necesario en las personas con diabetes que aún no han sido infectadas con el virus SARS-CoV-2, controlar la continuación y estricta orientación con control adecuado de la presión arterial y lípidos, además de optimizar el control glucémico, para reducir el riesgo de la enfermedad grave por COVID-19, por lo cual especifican consideraciones sobre la modalidad de tratamiento para pacientes con síntomas graves de COVID-19, por lo que recomiendan durante la enfermedad discontinuar la metformina, y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2). Destacan que suspender estos medicamentos no se recomienda profilácticamente para pacientes ambulatorios con diabetes sin ningún síntoma de infección o en la ausencia de evidencia de un curso grave de COVID-19. Además, en la actualidad, no existe evidencia convincente para sugerir que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) deben suspenderse. Es importante enfatizar que si estas drogas son discontinuadas, el tratamiento alternativo de elección, en casos en los que esta opción es factible, es la insulina.⁽²¹⁾

Considerable cuidado es requerido en el balance de fluidos, pues existe el riesgo que el exceso de líquido puede exacerbar el edema pulmonar en el severo pulmón inflamado. Además, el equilibrio de potasio necesita ser considerado cuidadosamente en el contexto del tratamiento con insulina. Como la hipocalcemia es una característica común en COVID-19 (posiblemente asociada con hiperaldosteronismo inducido por altas concentraciones de angiotensina 2) y podría ser exacerbada después del inicio de la insulina.

Diferente estudio en paciente con COVID-19 y enfermedades crónicas como hipertensión, diabetes y enfermedad coronaria sugiere que es más probable que las enfermedades cardíacas empeoren, pero con resultados mixtos para la gravedad de COVID-19. Finalmente recomendaron de los 182 artículos encontrados después de la búsqueda inicial, con la evaluación de 34 artículos de texto completo, que 1936 pacientes con COVID-19 cumplieron con todos los criterios de selección para su metanálisis y arribaron a la conclusión que no fue significativo la heterogeneidad entre estudios. Hubo correlaciones significativas entre la gravedad de COVID-19, hipertensión y enfermedad coronaria. La mayoría de los estudios en el gráfico de embudo están en la parte superior y pocas en la parte base, y son aproximadamente simétricas a izquierda y derecha. Prueba de Begg: hipertensión $Z = -0,1$; $PAGS = 1,0$, diabetes ($Z = 0,73$; $PAGS = 0,466$), enfermedad coronaria ($Z = 0,38$; $PAGS = 0,707$), todos no encontraron sesgo de publicación. Estos concluyeron que la hipertensión, diabetes y enfermedad coronaria pueden afectar la gravedad de COVID-19, lo que puede estar relacionado con el desequilibrio de la ACE2 y la tormenta de citoquinas inducida por trastornos metabólicos de glucolípidos (GLMD).⁽²¹⁾

Bello Chavolla y otros,⁽²²⁾ en un estudio realizado a 177 133 sujetos el 18 de mayo de 2020, observaron 51 633 sujetos con SARS-CoV-2 y 5 332 muertes. Los factores de riesgo de mortalidad en COVID-19 incluyen el inicio temprano diabetes, obesidad, EPOC, edad avanzada, hipertensión, inmunosupresión y enfermedad renal crónica (ERC); además observaron que la obesidad media el 49,5 % del efecto de la diabetes sobre la letalidad de COVID-19. La diabetes de inicio temprano confirió un mayor riesgo de hospitalización y la obesidad confirió un mayor riesgo de ingreso e intubación en la UCI. Su puntuación predictiva para la letalidad de COVID-19 con edad incluida fue ≥ 65 años, diabetes, diabetes de inicio temprano, obesidad, edad < 40 años, ERC, hipertensión e inmunosupresión y discrimina significativamente entre letal y no letal casos de COVID-19 (estadística $c = 0,823$).⁽²³⁾

La COVID-19 no es principalmente una enfermedad metabólica, pero el control metabólico de la glucosa, los niveles de lípidos y la presión arterial son clave en estos pacientes.⁽²⁴⁾

Otro de los avances en tema de DM y COVID-19 es hacia la era de la historia clínica electrónica (EMR), en que la mayoría de los pacientes pueden enviar mensajes a sus médicos directamente con preguntas y preocupaciones, y pueden convertirse en la forma en que se realizan las visitas de rutina si la pandemia continúa por un período prolongado.⁽²⁵⁾

De los 258 pacientes hospitalizados (63 con diabetes) con COVID-19, la mediana de edad fue de 64 años y 53,5 % eran hombres. Se identificaron diferencias en edad y sexo entre pacientes con diabetes y sin esta. Los síntomas comunes incluyeron fiebre (82,2 %), tos seca (67,1 %), polipnea (48,1 %) y fatiga (38 %). Los

pacientes con diabetes tenían leucocitos significativamente más altos y recuentos de neutrófilos y niveles más altos de glucosa en sangre en ayunas, creatinina sérica, urea nitrógeno y creatina quinasa isoenzima MB al ingreso en comparación con aquellos sin diabetes. Los pacientes con diabetes con COVID-19 tenían más probabilidades de desarrollar condición de enfermedad grave o crítica con más complicaciones en la presentación, y presentaron mayores tasas de incidencia de la terapia con antibióticos, mecánica no invasiva e invasiva ventilación y muerte (11,1 % vs. 4,1 %). El modelo de riesgo proporcional de Cox mostró que diabetes (razón de riesgo ajustada [aHR]= 3,64; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,09; 12,21) y la glucosa en sangre en ayunas (aHR= 1,19; IC 95 %: 1,08; 1,31) se asociaron con fatalidad de COVID-19, ajuste por posibles factores de confusión. Estos concluyeron que la DM se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad y un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. Por tanto, en la prevención primaria y secundaria se necesitan estrategias para los pacientes con diabetes COVID-19.⁽²⁶⁾

La evidencia disponible implica que la diabetes y la obesidad son importantes factores de riesgo que afectan clínicamente la gravedad de las infecciones por coronavirus, que incluyen SARS-CoV-2. La expresión de ACE2 dentro del páncreas exocrino y endocrino destaca la necesidad de vigilancia en consideración de si la inflamación pancreática informada en algunas personas con SARS-CoV-2, infección que puede contribuir a la exacerbación o desarrollo de diabetes en un subconjunto de enfermos agudos. En consecuencia consideran que, la pandemia actual destaca la importancia de oportunidades para continuar y expandir la prestación innovadora de atención de la diabetes, mediante el uso de dispositivos de monitoreo portátiles y comunicación regular entre personas con diabetes, y sus proveedores de atención médica.⁽²⁷⁾

Fang y otros⁽²⁸⁾ defienden la idea que los coronavirus patógenos humanos (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo [SARS-CoV] y SARS-CoV-2) se unen a sus células diana a través de la ACE2, que se expresa por las células epiteliales del pulmón, intestino, riñón y vasos sanguíneos. La expresión de ACE2 aumenta sustancialmente en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2, que son tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo I (BRA). La hipertensión también se trata con inhibidores de la ECA y BRA, lo que da como resultado una regulación positiva de ACE2.

La ACE2 también se puede aumentar con tiazolidinedionas e ibuprofeno. Estos datos sugieren que la expresión de ACE2 aumenta en la diabetes y el tratamiento con inhibidores de ACE y ARB aumenta la expresión de ACE2. En consecuencia, el aumento de la expresión de ACE2 facilitaría la infección con COVID-19. Por lo tanto, plantean la hipótesis que el tratamiento de la diabetes y la hipertensión con fármacos estimuladores de la ACE2 aumentan el riesgo de desarrollar COVID-19 grave y mortal. Si esta hipótesis se confirmara, podría generar un conflicto con

respecto al tratamiento porque ACE2 reduce la inflamación y se ha sugerido como una nueva terapia potencial para enfermedades pulmonares inflamatorias, cáncer, diabetes e hipertensión. Otro aspecto que debe investigarse es la predisposición genética a un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, que podría deberse a polimorfismos ACE2 que se han relacionado con DM, accidente cerebrovascular cerebral e hipertensión, específicamente en poblaciones asiáticas.

Resumiendo la información anterior, la sensibilidad de un individuo puede resultar de una combinación de terapia y polimorfismo ACE2. Sugieren además, que los pacientes con enfermedades cardíacas, hipertensión o diabetes, que son tratados con medicamentos que aumentan la ECA2, tienen un mayor riesgo de infección grave por COVID-19 y, por lo tanto, deben controlarse para detectar medicamentos moduladores de la ECA2, como inhibidores de la ECA o BRA. Plantean además que según una búsqueda realizada por ellos en PubMed el 28 de febrero de 2020, no encontraron ninguna evidencia que sugiera que los bloqueadores de los canales de calcio antihipertensivos aumentan la expresión o actividad de ACE2, por lo tanto, estos podrían ser un tratamiento alternativo adecuado en estos pacientes.⁽²⁸⁾

Guo y otros⁽²⁹⁾ descubrieron que los pacientes con COVID-19 sin otras comorbilidades pero con diabetes (n= 24) tenían un mayor riesgo de neumonía grave, liberación de enzimas relacionadas con la lesión tisular, respuestas inflamatorias excesivas no controladas y estado hipercoagulable asociado con la desregulación del metabolismo de la glucosa. Además, los niveles séricos de biomarcadores relacionados con la inflamación, como IL-6, proteína C reactiva, ferritina sérica e índice de coagulación, dímero D, fueron significativamente más altos ($p < 0,01$) en pacientes diabéticos en comparación con aquellos sin diabetes, lo que sugiere que los pacientes con diabetes son más susceptibles a una tormenta inflamatoria que eventualmente conduce a un rápido deterioro de COVID-19. Proyectan finalmente que sus datos respaldan la idea que la diabetes debe considerarse como un factor de riesgo para una progresión rápida y un mal pronóstico de COVID-19.

Gupta y otros⁽³⁰⁾ sostienen a decir de artículos e investigaciones consultadas por ellos que terapias no probadas y direcciones futuras en ausencia de un medicamento antiviral específico, se ha informado el uso anecdótico de medicamentos como lopinavir, ritonavir, interferón-1 β , inhibidor de la ARN polimerasa remdesivir y cloroquina. El sitio de unión al receptor 2019-nCoV tiene una fuerte afinidad con ACE2 y los inhibidores del sistema renina-angiotensina pueden tener un papel en el tratamiento de la enfermedad respiratoria grave. Se demostró en algunos estudios consultados que las nanopartículas de zinc tienen efectos inhibitorios sobre la carga viral de H1N1, aunque su efecto en COVID-19 es desconocido y no se ha probado. La suplementación con vitamina C tiene un

papel en la prevención de la neumonía y su efecto sobre las necesidades de COVID-19 necesita evaluación.

Conclusiones

La DM debe considerarse como un factor de riesgo para una progresión rápida y un mal pronóstico de COVID-19, por lo que se debe prestar más atención a los pacientes con diabetes, en caso de deterioro rápido. La ACE2 actúa como un receptor para el coronavirus 2 del SARS-CoV-2, por lo tanto, cualquier fármaco antidiabético que regule al alza ACE2 directa o indirectamente mediante la inhibición de ADAM-17 (una desintegrina y metaloproteínasa-17, una enzima que escinde e inactiva ACE2) se espera teóricamente que promueva la infección por SARS-CoV-2. Se está de acuerdo en que se están realizando esfuerzos para desarrollar una vacuna, que será una herramienta importante para contener esta terrible epidemia, pero lo más importante ahora es además del distanciamiento social, usar el nasobuco y lavarse las manos frecuentemente, y los diabéticos deben además monitorear frecuentemente los niveles de glucosa en la sangre.

Referencias bibliográficas

1. Giralt-Herrera A, Rojas-Velázquez JM, Leiva-Enríquez J. Relación entre COVID-19 e Hipertensión Arterial. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [acceso: 09/07/2020];19(2):e_3246. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3246>
2. Cubadebate.cu. Cuba frente a la COVID-19, día 12: Últimas noticias [Internet]. 2020 [acceso: 09/07/2020]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2020/07/112/cuba-frente-a-la-COVID-19-dia-12-ultimasnoticias-#.XnP0ubmcWnw>
3. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 63 [Internet]. 2020 [acceso: 09/07/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
4. PAHO. Cumulative suspected and confirmed COVID19 cases reported by countries and territories in the Americas, as of 12 Jul 2020 [Internet]. 2020 [acceso: 23/03/2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/pdfdocument-cumulative-suspected-and-confirmed-COVID-19-cases-reported-countriesand-1>
5. MINSAP. Parte de cierre del día 12 de julio de 2020 a las 12 de la noche [Internet]. 2020 [acceso: 09/07/2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/?p=4298>

6. Cubadebate.cu. Gobierno cubano amplía y extrema medidas para enfrentar la COVID-19 [Internet]. 2020 [acceso: 09/07/2020]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2020/07/12/gobierno-cubano-amplia-y-refuerza-medidaspara-enfrentar-la.COVID-19/#.XnlhGLmCWNw>
7. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2019 Cuba. La Habana: MINSAP; 2020. [acceso: 23/03/2020]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuarioestadistico-de-cuba/>
8. Aquino Canchari CR, Quispe Arrieta R, Huaman Castillon KM. COVID-19 y su relación con poblaciones vulnerables. Rev haban de cien méd [revista en Internet]. 2020 [acceso: 11/07/2020];19(0):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3341>
9. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID19) outbreak [article in press]. Journal of Autoimmunity [Internet]. 2020 [acceso: 09/07/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
10. Vakharia JD. La relación entre la diabetes y el COVID-19 es certera, pero las implicancias clínicas no están claras. Massachusetts General Hospital News May 7, 2020. [acceso: 09/07/2020]. Disponible en: <https://www.massgeneral.org/es/coronavirus/la-relacion-entre-la-diabetes-y-el-covid-19>
11. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Comentario: COVID-19 en pacientes con diabetes. Metabolism [Internet]. 2020 Mar [acceso: 09/07/2020];107:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102643/>
12. Huang I, Lim MA, Pranata R. La diabetes mellitus se asocia con una mayor mortalidad y gravedad de la enfermedad en la neumonía por COVID-19: una revisión sistemática, un metanálisis y una metarregresión. Diabetes Metab Syndr [Internet]. 2020 Abr [acceso: 09/07/2020];14(4):[aprox. 22 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162793/>
13. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 y diabetes: conocimiento en progreso. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2020 Abr [acceso: 09/07/2020];162:[aprox. 25 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144611/>
14. Klonoff DC, Umpierrez GE. COVID-19 en pacientes con diabetes: factores de riesgo que aumentan la morbilidad. Metabolism [Internet]. 2020 Abr [acceso: 09/07/2020]:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138381/Inglés>
15. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalencia e impacto de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas en COVID-19 en China. Clin Res

Cardiol [Internet]. 2020 Mar [acceso: 09/07/2020] Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00392020-01626-9>

16. Maddaloni E, Buzzetti R. COVID-19 y diabetes mellitus: revelando la interacción de dos pandemias. Diabetes Metab Res Rev [Internet]. 2020 Mar [acceso: 09/07/2020] Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/dmrr.3321>

17. Muniyappa R, Gubbi S. Pandemia de COVID-19, coronavirus, y diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]. 2020 Mar [acceso: 09/07/2020]. Disponible en:
<https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpendo.00124.2020>

18. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. 2020 Abr [acceso: 09/07/2020];163;108146:[aprox. 4 p.]. Disponible en:
<https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/action/showPdf?pii=S0168-8227%2820%2930396-X>

19. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 y enfermedades endocrinas. Una declaración de la Sociedad Europea de Endocrinología. Endocrine [Internet]. 2020 Abr [acceso: 09/07/2020];68(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7150529/>

20. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Cloroquina e hidroxiclороquina en el tratamiento de COVID-19 con o sin diabetes: una búsqueda sistemática y una revisión narrativa con una referencia especial a la India y otros países en desarrollo. Diabetes Metab Syndr [Internet]. 2020 May-Jun [acceso: 09/07/2020];14(3):[aprox.26 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102587/>

21. Chen Y, Gong X, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. MedRxiv [Internet]. 2020 Abr. DOI:
<https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20043133>

22. Bello-Chavolla OY, Bahena-Lopez JP. Predicting mortality attributable to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in México. MedRxiv [Internet]. 2020 Abr. DOI:
<https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20072223>

23. Stefan RB, Rubino F, Khunti K. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. April 23, 2020. DOI:
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)

24. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. El vínculo endócrino y metabólico de COVID-19. Nature Reviews Endocrinology [Internet]. 2020 Abr. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9>

25. Stoian AP, Banerjee Y, Rizvi AA, Rizzo M. Diabetes y la pandemia de COVID-19: cómo los conocimientos de la experiencia reciente podrían guiar la gestión futura. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 2020 [acceso: 09/07/2020]. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/met.2020.0037>
26. Zhang Y, Cui Y, Shen M, Zhang J. Comorbid Diabetes Mellitus was Associated with Poorer Prognosis in Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *MedRxiv* [Internet]. 2020 Abr. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042358>
27. Drucker DJ. Infecciones por coronavirus y diabetes tipo 2 -camino compartidos con implicaciones terapéuticas. *Endocr Rev* [Internet]. 2020 Abr [acceso: 09/07/2020]. Disponible en: <http://samin.es/wp-content/uploads/2020/04/bnaa011.pdf>
28. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. ¿Los pacientes con hipertensión y diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de infección por COVID-19? *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Abr [acceso: 09/07/2020];8(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118626/>
29. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. La diabetes es un factor de riesgo para la progresión y el pronóstico de COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Mar [acceso: 09/07/2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.3319>
30. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Consideraciones clínicas para pacientes con diabetes en tiempos de epidemia de COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020 Mar [acceso: 09/07/2020];14(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102582/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

María de la Caridad Casanova Moreno: Búsqueda bibliográfica sobre relación existente entre diabetes mellitus y COVID-19 y epidemiología de COVID-19. Redacción científica y aprobación de la versión final del artículo.

Francisco Machado Reyes: búsqueda bibliográfica sobre relación existente entre diabetes mellitus y COVID-19. Redacción científica y aprobación de la versión final del artículo.

Lilia T González Cárdenas: búsqueda bibliográfica sobre antecedentes históricos, aspectos clínicos y microbiológicos de la afección por el virus SARS-CoV-2. Redacción científica y aprobación de la versión final del artículo.

Anexo 1 - Características de los estudios incluidos

Autores	Diseño del estudio	Muestras	Masculino (%)	Edad general (Mediana Media) (años)	Hipertensión (%)	CAD/CVD (%)	DM (%)	EPOC (%)	Resultado (%)
Akabari K 2020	Observacional Retrospectivo	440 (13/427)	56,4 (61,5 vs 56,2)	48	7,9 (15,3 vs 7,7)	5,7 (15,3 vs 5,4)	7,5 (30,8 vs 6,8)	N/A	Mortalidad
Bait T 2020	Observacional Retrospectivo	127 (36/91)	63 (77,8 vs 57,1)	55 (67 vs 50)	28,3 (41,7 vs 23,1)	2,4 (5,6 vs 1,1) (CVD)	11,8 (13,9 vs 11,0)	N/A	Mortalidad
Cao J 2020	Observacional Retrospectivo	102 (17/85)	52 (76,5 vs 47,1)	54 (72 vs 53)	27,5 (64,7 vs 20)	4,9 (17,6 vs 2,4)	10,8 (35,3 vs 5,9)	9,8 (23,5 vs 7,1)	Mortalidad
Chen 2020	Observacional Retrospectivo	123 (31/92)	49 (71 vs 42)	56 (72 vs 53)	33,3 (48,4 vs 38,3)	12,2 (25,8 vs 7,6)	11,4 (19,4 vs 8,7)	4,9 (9,7 vs 3,3)	Mortalidad
Chen T 2020	Observacional Retrospectivo	274 (113/161)	62 (73 vs 55)	62 (68,0 vs 51,0)	34 (48 vs 24)	8 (14 vs 4) (CVD)	17 (21 vs 14)	7 (10 vs 4) (EPC)	Mortalidad
FuL 2020	Observacional Retrospectivo	200 (34/166)	49,5 (16,2 vs 67,7)	< 49 (5,9 vs 28,3), 50-59 (23,5 vs 27,1), 60-69 (20,6 vs 31,3), > 70 (5 vs 13,2)	50,5 (21,8 vs 12,1)	N/A	N/A	4 (50,0 vs 15,6) (EPC)	Mortalidad
LiK 2020	Observacional Retrospectivo	102 (15/87)	58 (73 vs 55)	57 (69 vs 55)	30 (47 vs 28)	4 (13 vs 2)	15 (13 vs 15)	2 (7 vs 1)	Mortalidad
Luo XM 2020	Observacional Retrospectivo	403 (100/303)	47,9 (57 vs 44,9)	56 (71 vs 49)	28 (60 vs 17,5)	8,9 (16 vs 6,6)	14,1 (25 vs 10,6)	6,9 (17 vs 3,6)	Mortalidad
Yuan M 2020	Observacional Retrospectivo	27 (10/17)	45 (47 vs 40)	60 (68 vs 55)	19 (50 vs 0)	11 (30 vs 0)	22 (60 vs 0)	N/A	Mortalidad
Zhou 2020	Observacional Retrospectivo	191 (54/137)	62 (70 vs 59)	56 (69,0 vs 52,0)	30,4 (48 vs 23)	8 (24 vs 1)	19 (31 vs 14)	3 (7 vs 1)	Mortalidad
Guan 2020	Observacional Retrospectivo	1 099 (173/926)	58,1 (57,8 vs 38,2)	47 (52,0 vs 45,0)	15,0 (23,7 vs 13,4)	2,5 (5,8 vs 1,8)	7,4 (16,2 vs 5,7)	1,1 (3,5 vs 0,6)	Grave COVID-19
Hu L 2020	Observacional Retrospectivo	323 (172/151)	51,4 (52,9 vs 49,7)	61 (65 vs 56)	32,5 (38,3 vs 25,8)	12,7 (19,2 vs 5,3) (CVD)	14,6 (19,2 vs 9,3)	1,9 (3,5 vs 0)	Grave COVID-19
Li Q 2020	Observacional Retrospectivo	325 (26/299)	51,4 (76,9 vs 49,2)	51 (65 vs 49)	24 (46,2 vs 22,1)	5,5 (19,2 vs 4,3)	9,2 (19,2 vs 8,4)	1,2 (7,7 vs 0,6)	Grave COVID-19
Liu J 2020	Prospectivo Cohorte	61 (17/44)	50,8 (58,8 vs 47,7)	40 (56 vs 41)	19,7 (35,3 vs 13,6)	1,6 (5,9 vs 0) (CVD)	8,2 (1,6 vs 4,5)	8,2 (1,6 vs 4,5)	Grave COVID-19
Liu Lei 2020	Observacional Retrospectivo	51 (7/44)	62,7 (57,1 vs 63,7)	45 (52 vs 44)	7,8 (14,3 vs 6,8)	N/A	7,8 (57,1 vs 0)	N/A	Grave COVID-19
Ma LK 2020	Observacional Retrospectivo	84 (20/64)	57,1 (60 vs 56,3)	48 (58 vs 46,5)	14,3 (20,0 vs 12,5)	6 (10 vs 4,7)	11,9 (35 vs 4,7)	6,0 (10,0 vs 4,7) (EPC)	Grave COVID-19
Qin 2020	Observacional Retrospectivo	452 (286/166)	52,0 (54,2 vs 48,2)	58 (61 vs 53)	29,5 (36,7 vs 18,1)	5,9 (8,4 vs 1,8) (CVD)	16,4 (18,5 vs 13,3)	2,6 (3,1 vs 1,8)	Grave COVID-19
Wan 2020	Observacional Retrospectivo	135 (40/135)	53,3 (52,5 vs 54,7)	47 (56 vs 44)	9,6 (10 vs 9,4)	5,2 (15 vs 1) (CVD)	8,9 (22,5 vs 3,1)	0,7 (2,5 vs 0) (EPC)	Grave COVID-19
Wang Dan 2020	Observacional Retrospectivo	143 (71/72)	51 (62 vs 40,3)	58 (65 vs 44)	25,2 (43,7 vs 6,9)	11,2 (16,9 vs 5,6)	9,1 (12,7 vs 5,6)	7,0 (9,9 vs 4,2)	Grave COVID-19
Wang Y 2020	Observacional Retrospectivo	110 (38/72)	43 (63,2 vs 33,3)	≤ 40 (53 %), 41-60 (21 %), > 60 (36 %) ≤ 40 (7,9 vs 69,4), 41-60 (21,0 vs 18,1), > 60 (71,0 vs 12,5)	20,9 (39,5 v 11,1)	N/A	13,7 (21,0 v 9,7)	5,4 (10,5 v 2,8)	Grave COVID-19
Yuan B 2020	Observacional Retrospectivo	417 (92/325)	47,5 (53,2 vs 42,8)	45 (58 vs 41)	15,1 (28,3 vs 11,4)	N/A	7,7 (17,4 vs 4,9)	1,9 (1,1 vs 2,1)	Grave COVID-19
Zhang Guqin 2020	Observacional Retrospectivo	221 (55/166)	48,9 (63,6 vs 44,0)	55 (62 vs 51)	24,4 (47,3 vs 16,9)	10 (23,6 vs 5,4)	10 (12,7 vs 9,0)	2,7 (7,3 vs 1,2)	Grave COVID-19
Zhang J 2020	Observacional Retrospectivo	140 (58 vs 82)	50,7 (56,9 vs 46,3)	< 30 (1,7 vs 4,9), 30-49 (15,5 vs 34,1), 50-69 (48,3 vs 50), ≥ 70 (34,5 vs 11,0)	30 (37,9 vs 24,4)	5 (6,9 vs 3,7)	12,1 (13,8 vs 11,0)	1,4 (3,4 vs 0)	Grave COVID-19
Liu Y 2020	Observacional Retrospectivo	109 (53 vs 56)	59 (52,8 vs 55,4)	55 (61 vs 49)	37 (21 vs 26)	6,4 (5,7 vs 7,1)	11 (20,8 vs 1,8)	3,7 (3,8 vs 3,6)	Síndrome de Distress Respiratorio Agudo
Wu C 2020	Observacional Retrospectivo	201 (84/117)	63,7 (71,4 vs 58,1)	51 (58,5 vs 48)	19,4 (27,4 vs 13,7)	4 (6 vs 2,6)	10,9 (19 vs 5,1)	2,5 (EPC)	Síndrome de distress

									respiratorio agudo
Cao 2020	Observacional Retrospectivo	198 (19/176)	51 (89,5 vs 46,9)	50,1 (63,7 vs 48,6)	21,2 (31,6 vs 20,1)	6,0 (26,3 vs 3,9) (CVD)	7,6 (10,5 vs 7,3)	N/A	Cuidado de UCI
Huang 2020	Observacional Retrospectivo	41 (13/28)	73 (85 vs 68)	49,0 (49,0 vs 49,0)	14,6 (15 vs 14)	14,6 (23 vs 11) (CVD)	19,5 (8 vs 25)	2,4 (8 vs 0)	Cuidado de UCI
Wang, Dawei 2020	Observacional Retrospectivo	138 (36 vs 102)	54,3 (61,1 vs 52,0)	56 (66 vs 51)	31,2 (58,3 vs 21,6)	14,5 (25 vs 10,8)	10,1 (22,2 vs 5,9)	2,9 (8,3 vs 1,0)	Cuidado de UCI
Feng 2020	Observacional Retrospectivo	141 (15/126)	51,1 (46,7 vs 51,6)	44 (58 vs 41)	14,9 (40,0 vs 11,9)	2,1 (6,7 vs 1,6) (CVD)	5,7 (13,3 vs 4,8)	2,8 (13,3 vs 1,6)	Progresión de la enfermedad
Liu W 2020	Observacional Retrospectivo	78 (11/67)	50 (63,6 vs 47,8)	38 (55 vs 37)	40 (18,2 vs 9,0)	N/A	25 (18,2 vs 4,5)	10 (9,1 vs 1,5)	Progresión de la enfermedad

CAD: enfermedad arterial coronaria; COVID-19: enfermedad del coronavirus 2019; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; CVD: enfermedad cardiovascular; UCI: Unidad de Cuidados intensivos; N/A: no disponible. DM: diabetes mellitus.

Fuente: Huang I, Lim MA, Pranata R. La diabetes mellitus se asocia con una mayor mortalidad y gravedad de la enfermedad en la neumonía por COVID-19: una revisión sistemática, un metanálisis y una metarregresión. Diabetes Metab Syndr [Internet]. 2020 Abr;14(4):[aprox. 22 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162793/>

Anexo 2 - Medicamentos antidiabéticos comúnmente recetados y las preocupaciones con respecto a su uso durante la pandemia de COVID-19

Medicamento antidiabético	Datos de estudios con animales	Datos de estudios en humanos	Preocupaciones por el uso durante la pandemia de COVID-19
Insulina	Reduce la expresión renal de ADAM-17 en ratones diabéticos, lo que reduce la eliminación urinaria de ACE2 y aumenta la expresión de ACE2 intrarrenal	-	No hay datos humanos que respalden un resultado deficiente
Metformina	-	-	Ninguna preocupación
Sulfonilureas	-	-	Ninguna preocupación
Pioglitazona	Regulación al alza de ACE2 en tejidos sensibles a la insulina de ratas	Regulación a la baja de ADAM-17 en músculos esqueléticos humanos	Riesgo teórico de resultados desfavorables, sin embargo, no hay datos sobre la expresión de ACE2 pulmonar humana
Liraglutida	Regula al alza la ECA2 en los tejidos cardíacos y pulmonares de ratas diabéticas	-	Riesgo teórico de resultados desfavorables, sin embargo, no hay datos sobre la expresión de ACE2 pulmonar humana
Inhibidores de SGLT-2	-	Promoción de la actividad renal de la ECA2	Riesgo teórico de resultados desfavorables, sin embargo, no hay datos sobre la expresión de ACE2 pulmonar humana
Inhibidores DPP4	Los ratones DPP4H / M desarrollan enfermedad grave con MERS-CoV DPP4i no altera la actividad de ACE2 en ratones diabéticos	DPP4i podría ejercer un papel antiinflamatorio general	Teóricamente, la modulación de DPP4 podría ayudar a compensar las complicaciones respiratorias agudas mediadas por citocinas de COVID-19
Hidroxycloroquina	-	Reducción de la carga viral en COVID-19	Puede considerarse como un fármaco complementario de tercera línea en pacientes con control glucémico deficiente

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; ADAM-17: una desintegrina y metaloproteína-17; SGLT-2: transportador de sodio-glucosa 2; DPP4: dipeptidil peptidasa 4; DPP4H/M: ratones diabéticos transgénicos que expresan DPP4 humana; MERS-CoV: síndrome respiratorio de Oriente Medio-coronavirus.

La ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) actúa como receptor del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Por lo tanto, se espera teóricamente que cualquier fármaco antidiabético que regule positivamente la ECA2 directa o indirectamente mediante la inhibición de ADAM-17 (una desintegrina y metaloproteína-17, una enzima que escinde e inactiva la ECA2) promueva la infección por SARS-CoV-2.⁽¹⁸⁾

Fuente: Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. 2020 Abr;163;108146:[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/action/showPdf?pii=S0168-8227%2820%2930396-X>