

COVID-19 en personas con diabetes: comprender las razones de los peores resultados



Matteo Apicella *, Maria Cristina Campopiano *, Michele Mantuano *, Laura Mazoni *, Alberto Coppelli, Stefano Del Prato

Desde el brote inicial de COVID-19 en China, mucha atención se ha centrado en las personas con diabetes debido al mal pronóstico en aquellos con la infección. Los informes iniciales se referían principalmente a personas con diabetes tipo 2, aunque encuestas recientes han demostrado que las personas con diabetes tipo 1 también corren el riesgo de presentar COVID-19 grave. Es probable que la razón del peor pronóstico en personas con diabetes sea multifactorial, lo que refleja la naturaleza sindrómica de la diabetes. La edad, el sexo, el origen étnico, las comorbilidades como la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y un estado proinflamatorio y procoagulativo probablemente contribuyan al riesgo de peores resultados. Los agentes reductores de la glucosa y los tratamientos antivirales pueden modular el riesgo, pero las limitaciones a su uso y las posibles interacciones con los tratamientos con COVID-19 deben evaluarse cuidadosamente. Finalmente, la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave en sí podría representar un factor de empeoramiento para las personas con diabetes, ya que puede precipitar complicaciones metabólicas agudas a través de efectos negativos directos sobre la función de las células β . Estos efectos sobre la función de las células β también pueden causar cetoacidosis diabética en personas con diabetes, hiperglucemia al ingreso hospitalario en personas con antecedentes desconocidos de diabetes y diabetes potencialmente nueva.

Lancet Diabetes Endocrinol

Publicado En línea
17 de julio de 2020
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)

* Contribuido igualmente

Departamento de Medicina Clínica y Experimental, Universidad de Pisa, Pisa, Italia.
(M Apicella MD, MC Campopiano MD, M Mantuano MD, L Mazoni MD, Prof S Del Prato MD); y Azienda OspedalieroUniversitaria Pisana, Pisa, Italia

(A Coppelli MD) Correspondencia a: Prof Stefano Del Prato, Departamento de Medicina Clínica y Experimental, Universidad de Pisa, Nuovo Ospedale Santa Chiara, 56124 Pisa, Italia

stefano.delprato@unipi.it
@SDelprato

Introducción

En diciembre de 2019, se identificó un grupo de casos de neumonía intersticial atípica causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en Wuhan, China. Tras la rápida propagación de COVID-19, la OMS el 11 de marzo de 2020 declaró a COVID-19 una pandemia mundial. Como resultado, se han adoptado medidas de contención social en todo el mundo y se han reorganizado los sistemas de atención médica para hacer frente a un número creciente de pacientes con enfermedades agudas. En el momento en que se escribió esta Revisión, se han reportado más de 12 millones de casos y más de 550 000 muertes en todo el mundo. Entre las personas con COVID-19 grave y las que murieron, existe una alta prevalencia de afecciones concomitantes que incluyen diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La tasa de mortalidad es particularmente alta en pacientes mayores, en quienes las comorbilidades son comunes.

La mayor parte de la información disponible se refiere a pacientes con diabetes tipo 2,^{1,2} y en esta revisión nos referimos principalmente a pacientes con diabetes tipo 2, a menos que se indique lo contrario. En epidemias de enfermedades anteriores, se observó un mayor riesgo de infección viral en personas con diabetes.^{3,4}

Este no parece ser el caso de COVID-19,⁵ aunque la diabetes es más común entre aquellos con COVID-19 grave. Los datos de dos hospitales en Wuhan, incluidos 1561 pacientes con COVID-19, mostraron que aquellos con diabetes (9,8%) tenían más probabilidades de requerir ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o morir.⁶ Del mismo modo, en una cohorte británica de 5693 pacientes con COVID-19 en el hospital, el riesgo de muerte fue más común en aquellos con diabetes no controlada (cociente de riesgos [HR] 2 · 36, IC 95% 2 · 18–2 · 56).⁷ Queda por aclarar por completo si el pronóstico es peor debido a la diabetes per se o a morbilidades concomitantes y factores de riesgo. Por lo tanto, esta revisión está destinada a proporcionar una evaluación sistemática de los posibles factores pronósticos en pacientes con diabetes con COVID-19.

Epidemiología

Se sabe que la diabetes confiere un mayor riesgo de infecciones. Estudios anteriores han demostrado una relación de la curva J entre HbA_{1c} y el riesgo de ser ingresado en el hospital por infecciones en general, e infecciones del tracto respiratorio en particular. Se informó un mayor riesgo de infección durante brotes previos de síndrome respiratorio agudo severo,⁸ Síndrome respiratorio del Medio Oriente,⁹ y virus de influenza H1N1;¹⁰ sin embargo, este no parece ser el caso de COVID-19. En un análisis, la prevalencia de diabetes en 1590 pacientes chinos con COVID-19 fue 8 · 2%, similar a la prevalencia de diabetes en China. Sin embargo, la prevalencia de diabetes aumentó a 34,6% en pacientes con COVID-19 grave.¹¹ En un metaanálisis de seis estudios chinos, la prevalencia de diabetes fue de 9,7% en toda la cohorte COVID-19 (n = 1527), similar a la prevalencia estimada de diabetes en China (10,9%).¹² En 146 pacientes con una edad media de 65 · 3 años ingresados en el hospital por COVID-19 en el norte de Italia, se informó una prevalencia de diabetes de 8 · 9%, ligeramente inferior a la prevalencia de diabetes en la misma región para el mismo estrato de edad (11%).¹³

La diabetes no parece aumentar el riesgo de COVID-19, aunque la diabetes es más frecuente en pacientes con COVID-19 grave (tabla 1). En un estudio retrospectivo chino, los pacientes con diabetes tenían neumonía más grave, concentraciones más altas de lactasa deshidrogenasa de lactato, α -hidroxibutirato deshidrogenasa, alanina aminotransferasa y γ -glutamyl transferasa, y menos linfocitos con un mayor recuento de neutrófilos. En el mismo estudio, un subgrupo de 24 pacientes con diabetes tuvo una mayor mortalidad en comparación con 26 pacientes sin diabetes (16,5% vs 0%).¹⁴ En un estudio de cohorte prospectivo de pacientes con COVID-19 de la ciudad de Nueva York (NY, EE. UU.), La prevalencia de diabetes y obesidad fue mayor en las personas ingresadas en el hospital que en las que no ingresaron en el hospital (34,7% vs 9 · 7% para diabetes y 39 · 5% vs

30,8% para obesidad, respectivamente).¹⁵ En un metaanálisis de

	Tipo de artículo	Población de estudio	Resultados de diabetes	Riesgo
Zhang y col. ¹	Retrospectivo	258	24%	Mortalidad 3 · 64 (1 · 08–12 · 21) *
Kumar et al. ²	Metaanálisis	16 003	9 · 8%	Enfermedad severa 2 · 75 (2 · 09–3 · 62) *
Kumar et al. ³	Metaanálisis	16 003	9 · 8%	Mortalidad 1 · 90 (1 · 37–2 · 64) *
Guan et al. ⁴	Retrospectivo	1590	N / A	Compuesto† 1 · 59 (1 · 03–2 · 45) ‡
Li y col. ⁵	Metaanálisis	1525	9 · 7%	Admisión a la UCI§ 2 · 21 (0 · 88–5 · 57) ¶
Fadini et al. ⁶	Metaanálisis	1687	N / A	Enfermedad severa 2 · 26 (0 · 98–4 · 82)
Fadini et al. ⁷	Metaanálisis	355	35 · 5%	Mortalidad 1 · 75
Petrilli et al. ⁸	Retrospectivo	5279	22 · 6%	Mortalidad hospitalaria 2 · 24 (1 · 84–2 · 73) *
Roncon et al. ⁹	Metaanálisis	1382	N / A	Admisión a la UCI 2 · 79 (1 · 85–4 · 22) *
Roncon et al. ¹⁰	Metaanálisis	471	N / A	Mortalidad 3 · 21 (1 · 82–5 · 64) *
Zhou y col. ¹¹	Retrospectivo	191	19%	Mortalidad 2 · 85 (1 · 35–6 · 05) *
Zhu et al. ¹²	Retrospectivo	7337	13%	Mortalidad 1 · 49 (1 · 13–1 · 96) ‡
Yan et al. ¹³	Retrospectivo	193	25%	Mortalidad 1 · 53 (1 · 02–2 · 3) ‡
Sardu y col. ¹⁴	Retrospectivo	59	44%	Supervivencia 0 · 172 (0 · 051–0 · 576) ‡
Yang et al. ¹⁵	Metaanálisis	4648	N / A	Enfermedad severa 2 · 07 (0 · 88–4 · 82) *
Barron et al. ¹⁶	Estudio de cohorte	61 414 470	0 · 4% de diabetes tipo 1	Mortalidad 3 · 50 (3 · 15–3 · 89) *
Barron et al. ¹⁷	Estudio de cohorte	61 414 470	4 · 7% de diabetes tipo 2	Mortalidad 2 · 03 (1 · 97–2 · 09) *

UCI = unidad de cuidados intensivos. NA = no dado. * Odds ratio (IC 95%). † Admisión en la UCI, ventilación invasiva o muerte. ‡ Relación de riesgo (IC 95%). § Calculado para 1056 pacientes (en tres de seis estudios). ¶ Ratio de riesgo (IC 95%). || Ratio de tasa (IC 95% no proporcionado).

Tabla 1: Resultados de COVID-19 según diabetes preexistente

ocho estudios,¹⁶ los pacientes con COVID-19 con diabetes tenían un mayor riesgo de ingreso en la UCI. En un estudio retrospectivo,¹³ de 191 pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital, en comparación con los sobrevivientes (n = 137) aquellos que murieron (n = 54) tuvieron una mayor prevalencia de hipertensión (23% vs 48%), diabetes (14% vs 31%) y enfermedad coronaria (1% vs 24%). En Italia, un análisis²² de 27 955 pacientes que murieron por COVID-19 mostraron una prevalencia de diabetes del 31 · 1%.

Una encuesta realizada en Inglaterra (Reino Unido)²⁶ mostró que de 23 804 pacientes con COVID-19 muriendo en el hospital, el 32% tenía diabetes tipo 2 y el 1,5% tenía diabetes tipo 1, con 2 · 03 y 3 · 5 veces más probabilidades de morir en comparación con los pacientes sin diabetes, respectivamente . En la población francesa del estudio CORONADO,²⁸ el 3% tenía diabetes tipo 1, el 88,5% tenía diabetes tipo 2, el 5,4% tenía otro tipo de diabetes y el 3,1% fueron diagnosticados al ingreso. Un estudio adicional²⁸ mostró HR ajustados con HbA_{1c} mayor que 86 mmol / mol

(10%) en comparación con HbA_{1c} 48–53 mmol / mol (6 · 5% –7 · 0%) de 2 · 19 (IC 95% 1 · 46–3 · 29) para diabetes tipo 1 y 1 · 62 (IC 95% 1 · 48–1 · 79) para la diabetes tipo 2.

En resumen, los pacientes con COVID-19 con diabetes tienen un peor pronóstico, probablemente debido al efecto concurrente de múltiples factores. En una encuesta estadounidense,²⁶ Se identificaron 33 individuos con diabetes tipo 1 con COVID-19; eran jóvenes (edad media 24,8 años [DE 17,49]), con altas concentraciones de glucosa en la presentación y cetoacidosis diabética informada en

45 · 5% de los casos. Al igual que aquellos con diabetes tipo 2, la obesidad, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares fueron las comorbilidades más comunes.

Factores pronósticos potenciales

Edad, sexo y etnia.

La edad avanzada y el sexo masculino son características epidemiológicas relacionadas con una mayor prevalencia de COVID-19 y un curso clínico más severo. En la fase inicial del brote, la mayor prevalencia de COVID-19 se produjo en personas mayores en la mayoría de las regiones del mundo, con la excepción de Corea del Sur,²⁸ donde la tasa más alta de infección confirmada por SARS-CoV-2 ocurrió en personas de 20 a 29 años. Sin embargo, recientemente se ha observado un aumento de la prevalencia en personas menores de 30 años en Florida (EE. UU.), Probablemente debido a razones sociales. En todos los demás países, la mayor prevalencia de COVID-19 ha sido en personas mayores. En una gran serie de casos de la pandemia china (72 314 casos, actualizados al 11 de febrero de 2020),²⁹ el pico de morbilidad fue en personas de 50 a 59 años. La tasa de letalidad general fue del 2 · 3%, pero aumentó hasta el 14 · 8% en individuos de 80 años o más. La prevalencia de diabetes aumenta con la edad tanto en la población general como en pacientes con COVID-19. En consecuencia, la edad promedio de los pacientes con COVID-19 con diabetes es mayor que aquellos sin diabetes. En una encuesta,²⁸ los pacientes con diabetes eran al menos 10 años mayores que los pacientes sin diabetes. Además, la edad se asoció con un mayor odds ratio (OR) de muerte en el hospital que fue similar en individuos sin diabetes (OR multivariante 1 · 09, IC 95% 1 · 07–1 · 12) y aquellos con diabetes (1 · 09, 1 · 04–1 · 15). Un estudio separado³⁰ de una población similar de pacientes con COVID-19 con y sin diabetes informaron que los sobrevivientes eran más jóvenes que los no sobrevivientes, con 70 años de edad y mayores como predictor independiente de muerte en el hospital (sin diabetes HR 5 · 87, IC 95% 1 · 88–18 · 33; diabetes HR 2 · 39, 1 · 03–5 · 56).

A pesar de la distribución general por sexo similar de las personas infectadas con SARS-CoV-2 (hombre 51%, mujer 49%), la tasa de letalidad ha sido mayor en hombres (2 · 8%) que en mujeres (1 · 7%).³⁰ Un estudio³⁷ la edad confirmada y el sexo masculino como factores de riesgo para peores resultados en COVID-19, con mayores de 80 años con un riesgo 12 veces mayor en comparación con los de 50-59 años y los hombres con el doble de riesgo que las mujeres (HR 1 · 99, IC 95% 1 · 88–2 · 10). Los grupos étnicos no blancos parecen estar en mayor riesgo según lo indicado por los recursos humanos ajustados por edad y sexo que oscilan entre 1 · 83 y 2 · 17 para los negros, asiáticos o asiáticos británicos, y las etnias mixtas en comparación con las personas blancas.³⁷ Este hallazgo confirma un informe de EE. UU. Sobre un vínculo entre las minorías raciales y los peores resultados de COVID-19. Un análisis³⁸ de una base de datos representativa del 10% de la población de EE. UU. mostró que el 33% de las personas ingresadas en el hospital con COVID-19 eran afroamericanas, a pesar de que representan el 18% de la población de la muestra. La Encuesta de la Universidad Johns Hopkins y la Comunidad Americana³⁸

informaron que en 131 condados predominantemente negros en los EE. UU., las tasas de infección y mortalidad fueron más de tres veces y seis veces más altas, respectivamente, que en los condados predominantemente blancos. En la ciudad de Nueva York, los hispanos o latinos representan el 28% de la población, pero el **34% de las muertes por COVID-19.**²⁹ En Nuevo México, los nativos americanos representan el 11% de la población, pero el 37% de los casos de COVID-19.²⁹

Es poco probable que la mayor incidencia y los peores resultados de COVID-19 informados en grupos étnicos minoritarios reflejen factores biológicos, y se deben principalmente a factores de estilo de vida y socioeconómicos. Aunque los datos totalmente ajustados para las comorbilidades aún no están disponibles, una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes y obesidad en minorías étnicas en comparación con la población blanca podría explicar en parte el mayor riesgo de malos resultados en estas poblaciones minoritarias. También es más probable que estas poblaciones estén en desventaja socioeconómica, ya que con mayor frecuencia viven en casas pobres y superpobladas y están empleadas en trabajos que requieren interacción humana con el consiguiente aumento de la exposición al riesgo de transmisión del virus. Sin embargo, en India, Pakistán y Bangladesh,³¹ Este hallazgo ha sugerido un posible efecto geográfico o climático en la propagación de la infección. Sin embargo, un cuidadoso análisis geopolítico³² considerando la latitud, temperatura y humedad solo se pudo encontrar una asociación negativa débil con la humedad relativa.

En resumen, los datos disponibles sugieren que la edad se asocia con peores resultados en COVID-19, y se puede suponer que esta relación es más fuerte en personas con diabetes por al menos tres razones. Primero, la prevalencia de diabetes aumenta con la edad para alcanzar un pico en personas mayores de 65 años. En segundo lugar, las personas mayores de 65 años tienen más probabilidades de tener una mayor duración de la diabetes y una mayor prevalencia de complicaciones diabéticas. Tercero, la diabetes y la edad avanzada a menudo se correlacionan con comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, hipertensión y obesidad.

Comorbilidades

En un análisis retrospectivo de pacientes con COVID-19,⁶⁶

los que tenían diabetes tenían una mayor prevalencia de hipertensión (56,9%), enfermedad cardiovascular (20,9%) y enfermedad vascular cerebral (7,8%) que los que no tenían diabetes (28,8%, 11,1% y 1,3%, respectivamente). Además, en los pacientes con diabetes, los no sobrevivientes tuvieron una mayor prevalencia de comorbilidades que los sobrevivientes (hipertensión 83 · 9% vs 50 · 0%; enfermedad cardiovascular 45 · 2% vs 14 · 8%; enfermedad cerebrovascular 126 · 1% vs

5 · 7%; enfermedad pulmonar crónica 12 · 9% vs 3 · 3%; y enfermedad renal crónica 6 · 5% vs 3 · 3%). En un análisis multiregresión de Cox,⁶⁶ en pacientes con diabetes pero no en aquellos sin diabetes, hipertensión (HR 3 · 10, IC 95% 1 · 14–8 · 44), enfermedad cardiovascular (1 · 87, 0 · 88–4 · 00), y

la enfermedad pulmonar crónica (2 · 77, 0 · 90–8 · 54) fueron independientes factores de riesgo para muerte en el hospital

Estos hallazgos también se observaron en 136 pacientes con diabetes de **904 pacientes con COVID-19.**²⁸ En los pacientes con COVID-19, los que tenían diabetes más comúnmente tenían hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad del sistema nervioso y enfermedad renal crónica; La enfermedad cardiovascular, la enfermedad del sistema nervioso y la enfermedad renal crónica se asociaron con el riesgo de muerte en el hospital y el mal pronóstico. En el estudio CORONADO,²⁸

una tasa de filtración glomerular estimada al ingreso al hospital de 60 ml / min por 1 · 73 m² o menos fue un predictor independiente de muerte temprana en pacientes con diabetes. El SARS-CoV-2 podría dirigirse directamente al riñón a través de una vía dependiente de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2, causando insuficiencia renal aguda y una mayor letalidad.³³

Hipertensión

La hipertensión arterial es, con mucho, la comorbilidad más frecuente observada en pacientes con COVID-19.³⁴ Se ha especulado que la alta prevalencia de la infección podría deberse al uso de inhibidores de la ECA ya que el SARS-CoV-2 se une a la ECA2 para ingresar a las células objetivo.³⁵ ACE2 se expresa en el pulmón, el corazón, el hígado, los riñones, el ileon y el cerebro y está fisiológicamente involucrado en las respuestas antiinflamatorias.³⁶

Evidencia experimental^{37,38} sugiere que los inhibidores de la ECA y los

bloqueadores de los receptores de angiotensina aumentan la expresión de la ECA2, y se propuso que estos medicamentos podrían facilitar la infección de órganos diana y promover la progresión de la enfermedad. Sin embargo, esta evidencia se obtuvo in vitro y estudios en animales. Dadas sus diferencias estructurales con ACE, ACE2 no representa un objetivo de estos medicamentos.³⁷ Además, la interacción entre los inhibidores de la ECA y el sistema renina-angiotensina es compleja y no se comprende completamente en humanos.³⁸ Se ha afirmado que el SARS-CoV-2 aumenta la expresión de angiotensina II con la posterior regulación negativa de ACE2 y la pérdida del efecto antiinflamatorio en el tracto respiratorio, lo que resulta en un engrosamiento de la pared alveolar, edema, infiltración inflamatoria y sangrado. Además, se ha sugerido un efecto favorable de los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina sobre el riesgo de neumonía adquirida en la comunidad, especialmente en poblaciones asiáticas.⁴⁰ Informes iniciales⁴¹

en 8910 pacientes con COVID-19 de 11 países no pudieron detectar una asociación entre los inhibidores de la ECA o los bloqueadores de los receptores de angiotensina y el riesgo de muerte en el hospital. Un estudio de casos y controles basado en la población⁴² de Lombardía, una región italiana particularmente afectada por la pandemia, llegó a conclusiones similares. Un estudio chino incluso mostró una tasa más baja de enfermedades graves y una tendencia hacia una respuesta inflamatoria más baja en 17 pacientes con COVID-19 tratados con inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina frente a 25 pacientes que recibieron otros medicamentos antihipertensivos.⁴² En resumen, es poco probable que los inhibidores de la ECA expliquen la asociación entre COVID-19 y la hipertensión.⁴³

Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con COVID-19 tienen una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular. ¹¹ **Se han informado casos de miocarditis aguda asociada con COVID-19 ⁴⁴ y se postuló una lesión miocárdica directa. La evidencia de lesión miocárdica es en gran medida indirecta, sin evidencia de genomas virales de muestras de biopsia miocárdica. ⁴⁵ En un informe de autopsia. ⁴⁶ Para** 23 pacientes con COVID-19, 13 mostraron manifestaciones cardíacas, junto con afectación pulmonar. Tres pacientes tenían obesidad y tenían lesión cardiomiocítica aguda multifocal sin infiltrados celulares inflamatorios, miocarditis linfocítica o pericarditis linfocítica asociada con **signos de enfermedad cardíaca crónica. En un metaanálisis ⁴⁷ de 4189** pacientes de 28 estudios observacionales, los pacientes con COVID-19 más grave tenían concentraciones de troponina más altas, lo que se asoció con un mayor riesgo de muerte.

Una manifestación de afectación cardíaca secundaria en COVID-19 es la **cardiopatía miocárdica inducida por estrés (Takotsubo). ⁴⁸**

Las complicaciones cardiovasculares también pueden desarrollarse debido a la reducción de la oxigenación sistémica debido a la neumonía y el aumento concomitante de la demanda cardíaca, la desregulación inmune, el desequilibrio electrolítico o los efectos adversos de medicamentos como la **hidroxicloroquina y la azitromicina. ⁴⁹**

Obesidad

Muchos informes han relacionado la obesidad con la enfermedad y la **muerte más graves de COVID-19. ^{5,23,49} Varios mecanismos pueden explicar esta asociación. El primero se refiere al efecto de ventilación restrictivo perjudicial de la grasa abdominal. ⁵⁰ En un estudio francés, ⁵¹ El riesgo de ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 ingresados en una UCI fue más de siete veces mayor en aquellos con un IMC de más de 35 kg / m² que en aquellos con un IMC de menos de 25 kg / m². En segundo lugar, además del defecto ventilatorio, la disfunción respiratoria en pacientes con COVID-19 grave podría depender de una perfusión pulmonar deteriorada debido a la coagulación diseminada intravascular. ⁵² En línea con esta hipótesis, se encontró que la heparina de bajo peso molecular reduce la mortalidad. ⁵³ La obesidad y la diabetes son afecciones protrombóticas que pueden contribuir a un peor pronóstico en pacientes con COVID-19. En un estudio de autopsia de Alemania, ⁵⁴ Se encontró trombosis venosa profunda en siete de 12 pacientes (58%) y la embolia pulmonar fue la causa directa de muerte en cuatro. De estos pacientes, el IMC de los que murieron por embolia pulmonar fue de 36,8 kg / m². Finalmente, la obesidad está asociada con la desregulación inmune y la inflamación crónica que podría mediar la progresión hacia la insuficiencia orgánica en pacientes con COVID-19 grave.**

La miocarditis y la disfunción de los cardiomiocitos podrían empeorar por **los efectos biológicos locales del tejido adiposo epicárdico, ⁵⁵ una fuente de adipocinas y mediadores proinflamatorios, y el volumen de tejido adiposo epicárdico está directamente asociado con el IMC. ⁵⁶ Además, ACE2 se expresa altamente en el tejido adiposo epicárdico de los pacientes.**

con obesidad Esto podría promover la internalización del virus en los adipocitos y mejorar la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF) α e IL-6. La esteatosis hepática también podría desempeñar un papel. Un estudio **chino ⁵⁷ informaron un riesgo seis veces mayor de COVID-19 grave en** pacientes con un IMC de más de 25 kg / m² y enfermedad hepática grasa metabólica asociada en comparación con pacientes sin obesidad. No **alcohólico**

graso enfermedad hepática y no alcohólica
La esteatohepatitis es común en personas con obesidad abdominal y **diabetes. ⁵⁸ Las concentraciones elevadas de aspartato aminotransferasa se han asociado con un peor pronóstico en pacientes con COVID-19. ^{23,59} El** grado en que el SARS-CoV-2 podría afectar directamente la función hepática aún no se ha establecido, ya que ACE2 se expresa **principalmente en colangiocitos. ^{60,60}**

La obesidad y la diabetes se caracterizan por una inflamación crónica de baja graduación con mayores concentraciones de leptina proinflamatoria y una reducción de la adiponectina antiinflamatoria. Además, las personas con obesidad a menudo son físicamente inactivas, más resistentes a la insulina y con disbiosis intestinal, lo que podría aumentar la respuesta inflamatoria a la infección por SARS-CoV-2. Además, las personas con **obesidad tienen concentraciones más bajas de vitamina D, ⁶¹ lo que también** podría reducir la respuesta inmune. El papel de la suplementación con vitamina D se está investigando actualmente en ensayos clínicos en curso.

Inflamación

El SARS-CoV-2 infecta no solo las células del sistema respiratorio superior y las células epiteliales alveolares del pulmón, sino también, entre otras, las células inmunes circulantes (células T CD3, CD4 y CD8) que inducen la apoptosis de los linfocitos en un grado que refleja la gravedad de la infección por **SARS-CoV-2. ⁶²**

Como las células T del sistema inmune adaptativo inhiben la sobreactivación de **inmunidad innata, ⁶³ la resultante** La linfocitopenia podría suprimir el sistema inmune innato y mejorar la **secreción de citocinas. ⁶⁴ La sobreproducción de citocinas proinflamatorias** (TNF α , IL-6, IL-1 β y ligando de quimiocina CXC 10) da como resultado una llamada tormenta de citoquinas, que conduce a un alto riesgo de **hiperpermeabilidad vascular, falla multiorgánica y muerte. ^{65,66 y 67}**

Altas concentraciones sanguíneas de marcadores inflamatorios (es decir, proteína C reactiva, procalcitonina y ferritina), una alta proporción de neutrófilos a **linfocitos y mayores concentraciones en sangre.**

de inflamatorio citoquinas y
Las quimiocinas se han asociado con la gravedad y la muerte de **COVID-19. ^{13,15,68} Análisis post mortem de pacientes con COVID-19 ⁶⁷⁻⁶⁹ han** revelado infiltración inflamatoria de los pulmones, corazón, bazo, ganglios **linfáticos y riñones. En aquellos con grave COVID-19, un estudio ⁷⁰ encontró** concentraciones más altas de leucocitos (5 · 3 vs 4 · 5 × 10⁹ L, p = 0 · 014), **proteína C reactiva (47 · 6 vs 28 · 7 mg / L, p <0 · 001) y procalcitonina (0 ·** 1 vs 0 · 05 ng / ml, p <0 · 001) y porcentajes de linfocitos más bajos **(mediana 0 · 7% [RIC 0 · 5-1 · 0] vs 0 · 8% [0 · 6-1 · 2], p = 0 · 048) en** comparación con pacientes con COVID-19 no grave. Además, **concentraciones de proteína C reactiva de más de 200 mg / L**

y concentraciones de ferritina de más de 2500 ng / ml al ingreso hospitalario **son factores de riesgo para COVID-19 crítico.**⁵³

Varios informes confirmaron estos resultados^{71,72} **y un metaanálisis**⁶⁶ **incluidos** más de 3000 pacientes con COVID-19 identificaron altas concentraciones de IL-6, IL-10 y ferritina sérica como indicadores fuertes de enfermedad grave. Una respuesta inmune inflamatoria innata y adaptativa alterada desregulada puede ocurrir en pacientes con diabetes, lo que explica el daño sistémico del tejido y la falla respiratoria y multiorgánica. La tormenta de citoquinas tiene más probabilidades de desarrollarse en pacientes con diabetes, ya que la diabetes ya se caracteriza por una inflamación crónica de bajo grado. Además, en el caso de una alta carga viral, la capacidad de elevar una respuesta inmune aguda podría verse comprometida en pacientes con diabetes, exponiéndolos a efectos adversos más graves. Un estudio²¹ **informaron que los pacientes con COVID-19 con diabetes tenían** concentraciones más altas de marcadores biológicos relacionados con la inflamación, como la proteína C reactiva, la ferritina sérica y la IL-6, y una mayor tasa de sedimentación globular, en comparación con los pacientes con COVID-19 sin diabetes. Estos resultados fueron respaldados por los hallazgos de un estudio multicéntrico⁶¹ **en una población china de** pacientes con COVID-19 (952 con diabetes y 6385 sin diabetes), lo que demuestra que aquellos con diabetes tenían una mayor incidencia de **linfopenia (44,5% vs 32 · 6%) y biomarcadores inflamatorios elevados (proteína C reactiva 57 · 0% vs 42 · 4% y procalcitonina 33 · 3% vs 20 · 3%).** Para los pacientes con COVID-19, aquellos con diabetes son más susceptibles al efecto destructivo de la tormenta de citoquinas que aquellos sin diabetes.

Coagulación

Se ha encontrado que COVID-19 está asociado con una mayor actividad de coagulación.⁷³ **La disfunción endotelial asociada con la hipoxia puede** favorecer la coagulación intravascular durante la infección por COVID-19. Los estudios post-mortem han encontrado cambios en los vasos pulmonares, fibrosis intersticial pulmonar masiva, grados variables de infarto pulmonar hemorrágico, lesión endotelial severa, trombosis vascular generalizada con oclusión casi total de capilares alveolares, capilares deformados estructuralmente y crecimiento de nuevos vasos a través de **Un mecanismo de angiogénesis intususceptiva.**^{42,74} **Además, la coagulación** **diseminada intravascular puede ser el evento terminal en COVID-19 grave,**⁷⁵ **y la terapia anticoagulante parece mejorar el pronóstico.**⁵³

La diabetes se asocia con un estado protrombótico, con un desequilibrio entre los factores de coagulación y la fibrinólisis y un mayor riesgo de **eventos tromboembólicos.**⁷⁶ **En un estudio retrospectivo chino**⁷⁷ **en pacientes** con diabetes ingresados en el hospital por COVID-19, los no sobrevivientes tuvieron tiempos de protrombina más largos y mayores concentraciones de dímero-D. Los pacientes con COVID-19 con diabetes a menudo presentan otros factores de riesgo como la obesidad, la edad avanzada y el ingreso hospitalario que podrían aumentar el estado procoagulativo y el riesgo de complicaciones trombóticas.

Hiper glucemia

A pesar de su naturaleza sindrómica, la diabetes todavía se identifica como una alteración de la homeostasis de glucosa y un empeoramiento progresivo de la hiper glucemia. En epidemias de enfermedades infecciosas anteriores, se demostró que una alta concentración de glucosa es un predictor independiente de muerte y morbilidad. Es probable que este sea también el **caso de COVID-19.**^{11,77} **Sin embargo, el papel de la hiper glucemia requiere un análisis sistemático, como lo sugieren Scheen y colegas,**⁷⁸ **como el papel del control glucémico antes del ingreso hospitalario, en el momento del ingreso hospitalario y durante el tratamiento en el hospital debe considerarse.**

Control glucémico antes del ingreso hospitalario

Un análisis de cohorte⁵⁵ **de más de 5500 pacientes con COVID-19 en el** Reino Unido encontraron un control glucémico deficiente antes del ingreso hospitalario, **como lo indica la HbA_{1c} concentraciones, se asoció con un alto** riesgo de muerte en el hospital. En un modelo ajustado por variables sociodemográficas y comorbilidades, la FC para la muerte hospitalaria fue **mayor en pacientes con HbA_{1c} de 58 mmol / mol (7 · 5%) o más (3 · 36, IC 95% 2 · 18–2 · 56) que en aquellos con HbA_{1c} más baja**⁵⁶ **(1 · 50, 1 · 40–1 · 60) o aquellos sin HbA_{1c} reciente.**⁵⁶

medida (1 · 87, 1 · 63–2 · 16).⁷⁷ **Hallazgos de un estudio separado**⁷⁸ **También** sugirió un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 en pacientes con **diabetes tipo 1 o tipo 2 con HbA_{1c} de más de 86 mmol / mol (10%) en comparación con aquellos con HbA_{1c} de menos de 48 mmol / mol (6,5%).** **Sorprendentemente, en el estudio CORONADO**²³ **no se observó asociación entre HbA_{1c} concentraciones y el resultado compuesto primario (muerte e intubación traqueal para ventilación mecánica dentro de los primeros 7 días después del ingreso hospitalario) en pacientes con diabetes ingresados en el hospital con COVID-19. Sin embargo,**

la HbA_{1c} media⁵⁶ **valor**

(65 mmol / mol [8 · 1%]) al ingreso en este estudio fue mayor que el **promedio de HbA_{1c} valores (54 mmol / mol [7 · 1%]) en la población francesa de la misma edad en un estudio separado.**⁷⁹

Glucosa plasmática al ingreso

A pesar de que no se encontró asociación entre HbA_{1c} y los resultados en el estudio CORONADO, se observó una asociación entre la concentración de glucosa en plasma al ingreso y el resultado primario. **En un estudio retrospectivo**⁸⁰ **De 85 pacientes con COVID-19, la hiper glucemia al ingreso hospitalario fue el mejor predictor de los peores resultados de imágenes radiográficas de tórax. Otro estudio**⁸¹ **encontró** un mayor riesgo de un resultado compuesto (ingreso en UCI, ventilación mecánica y muerte) en pacientes con hiper glucemia al ingreso (glucemia en ayunas

> 7 mmol / L) y sin antecedentes de diabetes en comparación con pacientes sin diabetes y normoglicemia (OR 5 · 47, IC 95% 1 · 56–19 · 82). Este hallazgo está respaldado por los resultados de un análisis **retrospectivo**⁸² **que mostró la muerte ocurrida en 40 de 96 pacientes no controlados con hiper glucemia (41 · 7%) en comparación con las muertes en 13 de 88 pacientes con diabetes (14 · 8%, p < 0 · 001). En total,**

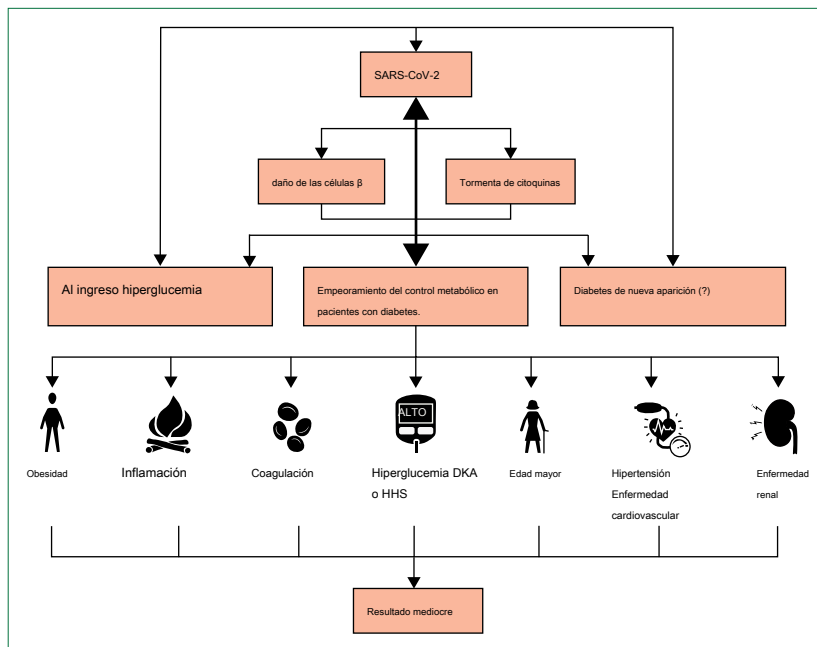


Figura: Sinopsis de los efectos recíprocos de la diabetes y COVID-19

La relación entre diabetes y COVID-19 es bidireccional. Por un lado, las personas con diabetes tienen peores resultados debido a múltiples afecciones asociadas que aumentan el riesgo. Por otro lado, el SARS-CoV-2, debido a su tropismo por las células β, puede causar diabetes de nueva aparición o sufrir hiperglucemia al ingreso hospitalario. El deterioro de la función de las células β junto con la tormenta de citoquinas inflamatorias y las respuestas hormonales contrarreguladoras pueden precipitar complicaciones metabólicas agudas (DKA o HHS). La diabetes de nueva aparición, la hiperglucemia al ingreso y el deterioro metabólico agudo, a su vez, pueden empeorar aún más los resultados de COVID-19. CAD = cetoacidosis diabética. HHS = síndrome hiperosmolar hiperglucémico.

Estos resultados destacan la necesidad de mejorar el control glucémico en todos los pacientes que presentan hiperglucemia, independientemente de un diagnóstico conocido de diabetes.

Control glucémico en el hospital.

Se observó que la hiperglucemia aleatoria durante el tratamiento en el hospital contribuye a un peor pronóstico para los pacientes con COVID-19 en Wuhan.⁸³ En 1122 pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de EE. UU.,⁸⁴ la tasa de mortalidad fue cuatro veces mayor en aquellos con diabetes o hiperglucemia durante la estancia hospitalaria (28,8%) que en aquellos con normoglucemia (6,2%). Además, la mortalidad fue mayor en aquellos con hiperglucemia y sin diabetes conocida que en pacientes con diabetes conocida.⁸⁴

Otro estudio⁸⁵ mostraron que la hiperglucemia durante el tratamiento en el hospital era un factor de riesgo de muerte en pacientes con COVID-19 grave (HR ajustado 1 · 8, IC 95% 1 · 1–2 · 8). Pacientes con COVID-19 con diabetes,^{86,87} con una mediana de la concentración de glucosa en sangre en el hospital de menos de 6 · 4 mmol / L (RIC 5 · 2–7 · 5) tuvo una menor incidencia de

hopenia linfática (30,5% vs 49 · 6%), neutrofilia (10 · 7% vs 19 · 4%), aumentos en la proteína C reactiva (47,5% vs 59,5%) y procalcitonina (24 · 2% vs 35 · 0%) que los pacientes con una concentración media de glucosa en sangre de 7 · 5 mmol / L o más. El buen control glucémico también se asoció con una menor tasa de complicaciones y mortalidad por todas las causas.^{88,89} Estos resultados fueron confirmados en un

análisis de puntaje de propensión coincidente, con comorbilidades relacionadas con diabetes.⁸⁹

Se ha observado un número inusualmente alto de pacientes con COVID-19 que desarrollan cetoacidosis diabética o síndrome hiperosmolar hiperglucémico⁸⁵ y se informaron resultados negativos durante COVID-19 en dos casos clínicos de cetoacidosis diabética y síndrome hiperosmolar hiperglucémico.⁸⁶ En un análisis,⁸⁷

la cetosis se produjo en 6,4% de los pacientes con COVID-19 y su prevalencia aumentó a 11,6% en pacientes con COVID-19 con diabetes, lo que resultó en una alta tasa de mortalidad (33,3%). En el estudio CORONADO,⁸⁸ 11 · 1% de los participantes tenían trastornos relacionados con la diabetes al ingreso, incluidos 132 pacientes con hiperglucemia grave y 40 con cetosis, de los cuales 19 tenían cetoacidosis diabética. Aunque la cetosis podría haber sido el resultado de la interrupción de los medicamentos para reducir la glucosa debido a la anorexia antes del ingreso al hospital, se debe considerar un efecto directo del SARS-CoV-2. El virus se une a los receptores ACE2, que, entre otras ubicaciones, se expresan en el tejido pancreático y las células β en particular.⁸⁶ Por lo tanto, una pérdida aguda de la capacidad secretora de insulina junto con una condición de estrés y la tormenta de citoquinas podría conducir a un rápido deterioro metabólico con el desarrollo de cetoacidosis diabética o síndrome hiperosmolar hiperglucémico. Además, es probable que el síndrome hiperosmolar hiperglucémico aumente el riesgo de trombosis que ya caracteriza el COVID-19 grave. Debido a la gravedad de la ceto acidosis diabética en pacientes con COVID-19, se han publicado recomendaciones especiales para su tratamiento en el Reino Unido.⁸⁵

El tropismo del SARS-Cov-2 para las células β podría causar un deterioro agudo de la secreción de insulina o la destrucción de las células β, resultando en un desarrollo de diabetes de novo. Esta hipótesis es apoyada por una observación previa.⁸⁸

esa infección con herpesvirus humano 8 en una población del África subsahariana indujo diabetes tipo 2 propensa a cetosis. En línea con este punto de vista, se ha informado diabetes de nueva aparición en pacientes con COVID-19 que están siendo tratados en el hospital.^{82,89} En una población de 453 pacientes con COVID-19,⁸² 94 fueron identificados con diabetes de nueva aparición (definida como el primer reconocimiento de glucosa plasmática en ayunas ≥ 7 mmol / L y HbA_{1c} ≥ 48 mmol / mol (6,5%) al ingreso hospitalario); Además, estos individuos tenían un mayor riesgo de mortalidad (HR 9 · 42, IC 95% 2 · 18 0–40 · 7) que aquellos con hiperglucemia (3 · 29, 0 · 65–16 · 6) o diabetes (4 · 63, 1 · 02–21 · 0).

En resumen, el control glucémico deficiente en el ingreso hospitalario y durante la estancia hospitalaria empeora los resultados para los pacientes con COVID-19. Además, se debe considerar la posibilidad de un efecto directo del SARS-CoV-2 sobre la función y supervivencia de las células β, lo que empeora el deterioro rápido y severo del control metabólico en personas con diabetes preexistente o conduce al desarrollo de un nuevo inicio diabetes (figura).

En personas con hiperglucemia, se debe asegurar el control glucémico para reducir el riesgo de complicaciones metabólicas amenazantes

	Tipo de artículo	Población de estudio	Prevalencia de diabetes	Parámetro	Salir	Riesgo
Williamson et al. ¹⁷	Estudio de cohorte	17 425 445 *	10%	HbA _{1c} ≥ 58 mmol / mol (7,5%)	Mortalidad	2 · 36 (2 · 18–2 · 56) †
Holman y col. ²⁴	Estudio de cohorte	265 090 ‡	100% diabetes tipo 1	HbA _{1c} > 86 mmol / mol (10%)	Mortalidad	2 · 19 (1 · 46–3 · 29) †
Holman y col. ²⁴	Estudio de cohorte	2 889 210 ‡	100% de diabetes tipo 2	HbA _{1c} > 86 mmol / mol (10%)	Mortalidad	1 · 62 (1 · 48–1 · 79) †
Sardu y col. ^{25,26}	Retrospectivo	59	44%	Admisión glucemia > 7 · 7 mmol / L	Supervivencia	0 · 285 (0 · 084–0 · 964) †
Li y col. ²⁶	Retrospectivo	269	19%	Hiperglucemia	Mortalidad	1 · 77 (1 · 11–2 · 84) †
Zhu et al. ^{26,27}	Retrospectivo	818	100%	Mediana de la glucemia durante la estancia hospitalaria 6 · 4 mmol / L (RIC 5 · 2–7 · 5)	Mortalidad	0 · 13 (0 · 04–0 · 44) †
Zhu et al. ^{26,28}	Retrospectivo	818	100%	Mediana de la glucemia durante la estancia hospitalaria 6 · 4 mmol / L (RIC 5 · 2–7 · 5)	SDRA	0 · 41 (0 · 25–0 · 66) †
Zhu et al. ^{26,29}	Retrospectivo	818	100%	Mediana de la glucemia durante la estancia hospitalaria 6 · 4 mmol / L (RIC 5 · 2–7 · 5)	Lesión cardíaca	0 · 21 (0 · 07–0 · 59) †
Zhu et al. ^{26,30}	Retrospectivo	818	100%	Mediana de la glucemia durante la estancia hospitalaria 6 · 4 mmol / L (RIC 5 · 2–7 · 5)	Lesión renal	0 · 22 (0 · 05–1 · 03) †
Chen y col. ²⁸	Retrospectivo	904	15%	Hiperglucemia	Mortalidad	1 · 08 (1 · 01–1 · 16) §

SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda. * Registros de práctica general administrados por The Phoenix Partnership. † Relación de riesgo ajustada. ‡ Individuos registrados en una práctica general en Inglaterra, Reino Unido. § Razón de probabilidad ajustada.

Tabla 2: Resultados de COVID-19 según control glucémico

(tabla 2), que debe integrar todas las maniobras terapéuticas implementadas para reducir el riesgo de resultados graves y mortalidad. Finalmente, el logro y mantenimiento del control glucémico debe tener en cuenta las implicaciones del uso de diferentes agentes reductores de la glucosa en el entorno de COVID-19.

Agentes reductores de glucosa

El uso de agentes reductores de la glucosa puede plantear consideraciones específicas en pacientes con COVID-19 (tabla 3). En presencia de COVID-19 leve en un entorno ambulatorio, las terapias habituales de reducción de glucosa para pacientes con diabetes podrían continuar si el paciente come y bebe adecuadamente y se implementa un régimen de **monitoreo de glucosa en sangre más frecuente**.³⁰ **Los pacientes ingresados** en el hospital por COVID-19 grave podrían necesitar modificaciones en su terapia para la diabetes, incluido el retiro de los tratamientos en curso e iniciar la terapia con insulina. Dicha decisión debe basarse en la gravedad del COVID-19, el estado nutricional, el control glucémico real, el riesgo de hipoglucemia, la función renal y las interacciones farmacológicas. Aunque el tratamiento con insulina se ha recomendado en pacientes con diabetes con **COVID-19 grave**,³⁰ **un estudio**²⁸ **mostró peores resultados clínicos y un peor perfil de resultados de laboratorio en pacientes con insulina en comparación con los de metformina**. No obstante, estos resultados deben considerarse con precaución debido a posibles confusiones por indicación, ya que el tratamiento con insulina podría haberse utilizado simplemente porque la diabetes era más grave. De acuerdo con esta hipótesis, otro estudio encontró que la infusión de insulina permitió el logro de objetivos glucémicos y mejoró los resultados en pacientes con hiperglucemia con COVID-19.^{18,31,32}

A pesar de los mejores resultados informados en pacientes con COVID-19 con diabetes tratados con metformina,²⁸ el

el fármaco debe suspenderse en pacientes con dificultad respiratoria, **insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca**,³⁰ **debido a un riesgo de acidosis láctica**. Se ha planteado la hipótesis de un efecto favorable de la metformina en pacientes con COVID-19, ya que el fármaco podría prevenir la entrada del virus en las células diana a través de la activación de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina y la fosfatidilinositol-3-quinasa-proteína quinasa B-objetivo mamífero de la vía de señalización de rapamicina.^{31,32}

También se ha sugerido un hipotético efecto antivírico de los inhibidores de SGLT2, ya que estos agentes pueden disminuir el pH intracelular y **aumentar las concentraciones de lactato que podrían reducir la carga viral**.³³ No obstante, los inhibidores de SGLT2 requieren una hidratación óptima para evitar la hipovolemia y el desequilibrio electrolítico, y un ajuste adecuado de las dosis de insulina debido al riesgo de cetoacidosis diabética. Los agonistas del receptor de GLP-1 pueden agravar la anorexia y deben suspenderse en pacientes gravemente enfermos con COVID-19 debido a un **riesgo potencial de neumonía por aspiración**.³⁴ **No obstante, sus acciones antiinflamatorias asociadas**,³⁵ **y la protección pulmonar debe evaluarse ya que** los estudios preclínicos han sugerido que los agonistas del receptor GLP-1 podrían atenuar la inflamación pulmonar y preservar la función pulmonar en **ratas con lesión pulmonar experimental**³⁶ **e infección por virus respiratorio sincitial**.³⁵

Los inhibidores de DPP-4 están asociados con un bajo riesgo de hipoglucemia y pueden usarse para un amplio rango de función renal. Los inhibidores de DPP-4 generalmente se toleran bien y, en estudios **experimentales, se demostró que mitigan la respuesta inflamatoria**.³⁷ Debido a que DPP-4 soluble podría actuar como un correceptor para un **subconjunto de coronavirus**,³⁷ **Los inhibidores de DPP-4 pueden interferir y modificar dicha unión y hipotéticamente reducir la virulencia**.³⁸ Sin embargo, no hay evidencia clínica de tal ventaja y en

	Ventajas	Desventajas	Interacciones con tratamientos COVID-19
Metformina	Sin riesgo de hipoglucemia.	Riesgo de acidosis láctica en caso de dificultad respiratoria. Insuficiencia renal. Insuficiencia cardíaca	Lopinavir
Inhibidores de DPP-4	Sin riesgo de hipoglucemia. Disponible para una amplia gama de funciones renales. Posible acción antiinflamatoria. Modificación potencial de la unión de SARS-CoV-2 a inhibidores de DPP-4	N / A	Lopinavir / ritonavir; Atazanavir
Inhibidores de SGLT2	Sin riesgo de hipoglucemia.	Riesgo de hipovolemia. Desequilibrios electrolíticos. Cetoacidosis euglicémica	Lopinavir / ritonavir
Agonistas del receptor GLP-1	Sin riesgo de hipoglucemia. Acción antiinflamatoria potencial	Riesgo de efectos secundarios gastrointestinales y aspiración.	Atazanavir
Sulfonilureas	N / A	Riesgo de hipoglucemia si la ingesta oral se administra con otros agentes reductores de glucosa	Lopinavir / ritonavir; Hidroxicloroquina
Pioglitazona	Acción antiinflamatoria	Riesgo de retención de líquidos e insuficiencia cardíaca.	Favipiravir
Insulina	Recomendado en pacientes críticos.	Riesgo de hipoglucemia. Posible necesidad de dosis altas. Administración intravenosa	Hidroxicloroquina

La terapia antidiabética habitual en el hogar se puede mantener en pacientes que reciben tratamiento en el hospital con una ingesta regular de calorías y líquidos de acuerdo con el estado clínico, el riesgo de efectos adversos relacionados con el medicamento y las interacciones entre los agentes antidiabéticos y los medicamentos utilizados para el tratamiento de COVID-19. Sin embargo, la insulina es el agente preferido para el control glucémico en pacientes con diabetes que reciben tratamiento en el hospital, y su uso es obligatorio en pacientes críticos. N / A = no aplicable.

Tabla 3: Tratamiento antidiabético durante COVID-19

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Buscamos artículos en PubMed usando los términos de búsqueda "diabetes mellitus", "diabetes mellitus tipo 1", "diabetes mellitus tipo 2", "diabetes de nueva aparición", "resultado", "edad", "género", "origen étnico", "Comorbilidades", "hipertensión", "enfermedad cardiovascular", "obesidad", "inflamación", "coagulación", "hiperglucemia", "cetoacidosis", "fármaco antidiabético", "inhibidores de la ECA" e "hidroxicloroquina", en junto con los términos "COVID-19" y "infección por SARS-CoV-2". No se establecieron criterios para la publicación de datos, y todos los artículos en inglés se incluyeron si se publicaron antes del 30 de junio de 2020. También se verificaron las listas de referencias en artículos relevantes y Google Scholar para obtener referencias adicionales.

dos estudios^{23,28} no se encontró asociación entre los medicamentos individuales para reducir la glucosa y los resultados. Debido al riesgo de hipoglucemia, las sulfonilureas deben suspenderse en pacientes con diabetes con COVID-19, particularmente si la ingesta oral es pobre o se usa cloroquina simultáneamente.⁹⁹

La pioglitazona tiene propiedades antiinflamatorias, y en modelos animales experimentales redujo la inflamación pulmonar y la fibrosis.^{100,101} Sin embargo, el uso de pioglitazona en pacientes con diabetes con COVID-19 es

controvertido por el riesgo de retención de líquidos y edema en pacientes hemodinámicamente inestables.

Terapias para COVID-19 en personas con diabetes

Los equipos médicos deben garantizar un control glucémico adecuado en pacientes con diabetes con COVID-19. Esto requiere considerar todas las implicaciones potenciales que las terapias para COVID-19 podrían generar cuando se usan en pacientes con diabetes.

El tratamiento con cloroquina o hidroxicloroquina puede causar hipoglucemia, particularmente en pacientes con insulina o sulfonilureas, debido a sus efectos sobre la secreción, degradación y acción de la insulina.⁹⁸ Por el contrario, los medicamentos antivirales como el lopinavir y el ritonavir podrían provocar hiperglucemia y empeorar el control glucémico.¹⁰² Estos agentes pueden causar toxicidad hepática y muscular, por lo que se recomienda precaución cuando se usan en combinación con estatinas y en pacientes con enfermedad del hígado graso.¹⁰³ Las interacciones farmacocinéticas con medicamentos antidiabéticos también son comunes, causando sobreexposición o subexposición a medicamentos antivirales o antidiabéticos.¹⁰⁴

Los glucocorticoides se han utilizado en pacientes con COVID-19 con síndrome de dificultad respiratoria aguda grave como tratamiento sintomático y antiinflamatorio. Sin embargo, su uso puede empeorar la resistencia a la insulina, mantener la gluconeogénesis, empeorar el control glucémico y causar una marcada hiperglucemia. Como se sabe, los glucocorticoides ejercen sus efectos hiperglucémicos al reducir la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina, y también al interferir con los efectos de GLP-1 y mejorar la producción de glucagón.

Discusión

Las personas con diabetes con COVID-19 tienen un mayor riesgo de peor pronóstico y mortalidad. Dada la alta prevalencia mundial de diabetes, estos individuos representan un gran segmento vulnerable de la población de COVID-19. El peor pronóstico de las personas con diabetes es la consecuencia probable de la naturaleza sindrómica de la enfermedad (figura): la hiperglucemia, la edad avanzada, las comorbilidades y, en particular, la hipertensión, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares contribuyen a aumentar el riesgo en estos individuos. La imagen, sin embargo, es más complicada, ya que requiere tener en cuenta factores sociales como la privación y el origen étnico, así como factores que se vuelven relevantes en el momento en que un paciente con COVID-19 grave necesita ser manejado. Aquí, un médico debe tener en cuenta no solo el estado de salud de la persona con diabetes, sino también equilibrar cuidadosamente los tratamientos para reducir la glucosa con tratamientos específicos para la infección viral. Una vez más, el manejo de la diabetes en pacientes con COVID-19 plantea un gran desafío clínico, uno que requiere un enfoque de equipo muy integrado, ya que esta es una estrategia indispensable para reducir el riesgo de complicaciones médicas y muerte tanto como sea posible. La evaluación cuidadosa de los muchos componentes que contribuyen al mal pronóstico con COVID-19 en pacientes con diabetes podría representar la mejor, si no la única forma de superar. Como esta es una estrategia indispensable para reducir el riesgo de complicaciones médicas y muerte tanto como sea posible. La evaluación cuidadosa de los muchos componentes que contribuyen al mal pronóstico con COVID-19 en pacientes con diabetes podría representar la mejor, si no la única forma de superar. Como esta es una estrategia indispensable para reducir el riesgo de complicaciones médicas y muerte tanto como sea posible. La evaluación cuidadosa de los muchos componentes que contribuyen al mal pronóstico con COVID-19 en pacientes con diabetes podría representar la mejor, si no la única forma de superar.

La situación actual y permitir que nuestros sistemas de salud estén listos para enfrentar cualquier desafío futuro de manera rápida y efectiva.

Finalmente, la interrelación entre la diabetes y COVID-19 debería desencadenar más investigación para comprender en qué medida los mecanismos específicos del virus (por ejemplo, su tropismo por la célula β pancreática) podrían contribuir al empeoramiento del control glucémico y, en algunos casos, al sorprendente desarrollo de la cetoacidosis diabética o al síndrome hiperosmolar hiperglucémico, y posiblemente al desarrollo de diabetes de nueva aparición.

Contribuyentes

MA, MCC, MM y LM contribuyeron igualmente a esta preparación de manuscritos haciendo la búsqueda de literatura, seleccionando críticamente datos de la literatura, escribiendo el borrador del manuscrito y preparando tablas y dibujando figuras. AC y SDP diseñaron la estructura de revisión y la búsqueda bibliográfica, y finalizaron el manuscrito.

Declaración de intereses

SDP informa subvenciones y honorarios personales de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y Novartis Pharmaceuticals; y honorarios personales de Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Novo Nordisk A / S, Laboratoires Servier, Sanofi y Takeda Pharmaceuticals. Todos los demás autores declaran no tener intereses en competencia.

Expresiones de gratitud

Este documento fue apoyado por la beca de investigación Punteggio Rating de la Universidad de Pisa (Pisa, Italia).

Referencias

- Mapa de salud. Nuevo coronavirus (COVID-19). <https://www.healthmap.org/covid-19/> (consultado el 7 de junio de 2020). 2 Wu Z, McGoogan JM. Características y lecciones importantes del brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en China: resumen de un informe de 72314 casos del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades. *Jama* 2020; publicado en línea el 24 de febrero. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Zhang Y, Cui Y, Shen M y col. Asociación de diabetes mellitus con gravedad de la enfermedad y pronóstico en COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; **165**: 108227.
- Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. ¿Está asociada la diabetes mellitus con mortalidad y gravedad de COVID-19? Un metaanálisis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020; **14**: 535-45. 5 Stand CM. Características clínicas y resultados a corto plazo de 144 pacientes con SARS en el área metropolitana de Toronto. *Jama* 2003; **289**: 2801-09.
- Shi Q, Zhang X, Jiang F, y col. Características clínicas y riesgo factores para la mortalidad de pacientes con diabetes COVID-19 en Wuhan, China: un estudio retrospectivo de dos centros. *Cuidado de la diabetes* 2020; **43**: 1382-91.
- Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factores asociados con muerte hospitalaria relacionada con COVID-19 en los registros de salud electrónicos vinculados de 17 millones de pacientes adultos del NHS. *J Chem Inf Model* 2019; **53**: 1689-99.
- Garbati MA, Fagbo SF, Fang VJ, et al. Un estudio comparativo de presentación clínica y factores de riesgo para resultados adversos en pacientes hospitalizados con enfermedad respiratoria aguda debido al coronavirus MERS u otras causas. *Más uno* 2016; **11**: e0165978 9 Schoen K, Horvat N, Guerreiro NFC, de Castro I, de Giassi KS. Espectro de hallazgos clínicos y radiográficos en pacientes con diagnóstico de H1N1 y correlación con la gravedad clínica. *BMC Infect Dis* 2019; **19**: 964.
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbilidad y su impacto en 1590 pacientes con Covid-19 en China: un análisis a nivel nacional. *Eur Respir J* 2020; **55**: 2000547
- Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalencia e impacto cardiovascular enfermedades metabólicas en COVID-19 en China. *Clin Res Cardiol* 2020; **109**: 531-38.
- Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalencia e impacto de la diabetes en personas infectadas con SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020; **43**: 867-69.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factores asociados con hospitalización y enfermedad crítica entre 4,103 pacientes con enfermedad COVID-19 en la ciudad de Nueva York. *BMJ* 2020; publicado en línea el 11 de abril. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.32444366>. 14 Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Pacientes diabéticos con La infección por COVID-19 tiene un mayor riesgo de ingreso en la UCI y un mal resultado a corto plazo. *J Clin Virol* 2020; **127**: 104354.
- Zhou F, Yu T, Du R y col. Curso clínico y factores de riesgo para mortalidad de pacientes hospitalizados adultos con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. *Lanceta* 2020; **395**: 1054-1062. 16 Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Asociación de control de glucosa en sangre y resultados en pacientes con COVID-19 y diabetes tipo 2 preexistente. *Metab celular* 2020; **31**: 1068-1077. 17 Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Características clínicas y resultados de pacientes con covid-19 grave con diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; publicado en línea el 8 de abril. <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2020-001343>. 18 Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Resultados en pacientes con hiperglucemia afectada por Covid-19: ¿podemos hacer más en el control glucémico? *Cuidado de la diabetes* 2020; **43**: 1408-15. 19 Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalencia de comorbilidades y su efectos en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019: una revisión sistemática y metaanálisis. *Int J Infect Dis* 2020; **94**: 91-95. 20 Barron E, Balkhai C, Kar P, et al. Diabetes tipo 1 y tipo 2 y Mortalidad relacionada con COVID-19 en Inglaterra: un estudio de población completa. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/valabhji-COVID-19-and-diabetes-paper-1.pdf> (consultado el 24 de mayo de 2020). 21 Guo W, Li M, Dong Y, et al. La diabetes es un factor de riesgo para progresión y pronóstico de COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; publicado en línea el 31 de marzo. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>. 22 EpiCentro. Portale di epidemiologia per gli operatori sanitari. <https://www.epicentro.iss.it/> (consultado el 20 de mayo de 2020). 23 Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Características fenotípicas y pronóstico de pacientes hospitalizados con COVID-19 y diabetes: el estudio CORONADO. *Diabetologia* 2020; publicado en línea el 29 de mayo. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>. 24 Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Diabetes tipo 1 y tipo 2 y Mortalidad relacionada con COVID-19 en Inglaterra: un estudio de cohorte en personas con diabetes. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/Valabhji-COVID-19-and-Diabetes-Paper-2-Full-Manuscript.pdf> (consultado el 24 de mayo de 2020). 25 Ebekozien OA, Noor N, Gallagher MP, Alonso GT. Diabetes tipo 1 y COVID-19: hallazgos preliminares de un estudio de vigilancia multicéntrico en los EE. UU. *Cuidado de la diabetes* 2020; publicado en línea el 5 de junio. <https://doi.org/10.2337/dc20-1088>. 26 Dudley JP, Lee NT. Disparidades en la morbilidad específica por edad y mortalidad por SARS-CoV-2 en China y la República de Corea. *Clin Infect Dis* 2020; publicado en línea el 31 de marzo. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa354>.
- La nueva respuesta de emergencia a la neumonía por coronavirus Equipo de epidemiología. Las características epidemiológicas de un brote de nuevas enfermedades por coronavirus de 2019 (COVID-19) en China. *China CDC Wkly* 2020; **2**: 113-22. 28 Chen Y, Yang D, Cheng B y col. Características clínicas y resultados de pacientes con diabetes y COVID-19 en asociación con medicamentos para reducir la glucosa. *Cuidado de la diabetes* 2020; **43**: 1399-407. 29 Haynes N, Cooper LA, Albert MA, Asociación de Negros Cardiólogos En el corazón del asunto: desenmascarar y abordar el costo de COVID-19 en diversas poblaciones. *Circulación* 2020; publicado en línea el 4 de mayo. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048126>. 30 El Washington Post. <https://www.washingtonpost.com/nation/2020/04/07/coronavirus-is-infecting-kill-black-americans-an-alarmingly-high-rate-post-analysis-shows/?arc404=true> (consultado el 21 de mayo de 2020).
- Centro de Recursos Coronavirus, Universidad Johns Hopkins Medicamento. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (consultado el 4 de junio de 2020).
- Jüni P, Rothenbühler M, Bobos P, et al. Impacto del clima y intervenciones de salud pública en la pandemia de COVID-19: un estudio de cohorte prospectivo. *CMAJ* 2020; **192**: 566-73. 33 Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. La enfermedad renal está asociada con muerte hospitalaria de pacientes con COVID-19. *Riñón Int* 2020; **97**: 829-38.

- 34 Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalencia de comorbilidades en el nueva infección por coronavirus de Wuhan (COVID-19): una revisión sistemática y metaanálisis. *Int J Infect Dis* 2020; **94**: 91-95. 35 Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolución del nuevo coronavirus de Wuhan y el modelado de su proteína espiga para el riesgo de transmisión humana. *Sci China Life Sci* 2020; **63**: 457-60. 36 Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, Van Goor H. Distribución tisular de la proteína ACE2: el receptor funcional para el coronavirus del SARS. Un primer paso para comprender la patogénesis del SARS. *J Pathol* 2004; **203**: 631-37.
- 37 Arendse LB, Jan Danser AH, Poglitsch M, et al. Novela terapéutica enfocada dirigida al sistema renina-angiotensina y péptidos asociados en hipertensión e insuficiencia cardíaca. *Pharmacol Rev* 2019; **71**: 539-70.
- 38 Igase M, Strawn WB, Gallagher PE, Geary RL, Ferrario CM. Los receptores de angiotensina II AT1 regulan la expresión de ACE2 y angiotensina-(1-7) en la aorta de ratas espontáneamente hipertensas. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; **289**: 533-39. 39 Ohnishi ET, investigación del sistema Murakami K. Renin-angiotensina: de moléculas a todo el cuerpo. *J Physiol Sci* 2019; **69**: 581-87. 40 Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Riesgo de neumonía asociado con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina: revisión sistemática y metaanálisis. *BMJ* 2012; **345**: e4260.
- 41 Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-bloqueadores del sistema de angiotensina-aldosterona y el riesgo de Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **382**: 2431-40.
- 42 Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Inhibidores del sistema renina-angiotensina mejorar los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 con hipertensión. *Emerg Microbes Infect* 2020; **9**: 757-60. 43 Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renina - angiotensina - inhibidores del sistema de aldosterona y riesgo de Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **382**: 2441-48.
- 44 Kim IC, Kim JY, Kim HA, miocarditis relacionada con Han S. COVID-19 en Paciente femenino de 21 años. *Eur Heart J* 2020; **41**: 1859
- 45 Sala S, Peretto G, Gramagna M, et al. Presentación de miocarditis aguda como síndrome de Tako-Tsubo inverso en un paciente con infección respiratoria por SARS-CoV-2. *Eur Heart J* 2020; **41**: 1861-1862. 46 Buja LM, Wolf D, Zhao B, et al. El espectro emergente de Patología cardiopulmonar de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): informe de 3 autopsias de Houston, Texas, y revisión de los resultados de la autopsia de otras ciudades de los Estados Unidos. *Cardiovasc Pathol* 2020; **48**: 107233.
- 47 Li JW, Han TW, Woodward M, et al. El impacto de la novela 2019 coronavirus en lesión cardíaca: una revisión sistémica y metaanálisis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; publicado en línea el 16 de abril. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.008>.
- 48 Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Lesión miocárdica y COVID-19: posibles mecanismos. *Life Sci* 2020; **253**: 117723.
- 49 Caussy C, Pattou F, Wallef F, y col. Prevalencia de obesidad entre pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Francia. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; **8**: 562-64.
- 50 Sattar N, McInnes IB, McMurray JJ V. La obesidad es un factor de riesgo para infección grave por COVID-19: múltiples mecanismos potenciales. *Circulation* 2020; publicado en línea el 22 de abril. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>.
- 51 Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. Alta prevalencia de obesidad en el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2) que requiere ventilación mecánica invasiva. *Obesidad* 2020; **28**: 1195-99. 52 Connors J, Estados U, Levy J, Estados U. COVID-19 y sus implicaciones para la trombosis y la anticoagulación. *Sangre* 2020; **135**: 2033-40.
- 53 Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulante El tratamiento se asocia con una disminución de la mortalidad en pacientes con enfermedad grave por coronavirus 2019 con coagulopatía. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 1094-1099.
- 54 Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, y col. Autopsia hallazgos y tromboembolismo venoso en pacientes con COVID-19: un estudio de cohorte prospectivo. *Ann Intern Med* 2020; publicado en línea el 6 de mayo. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
- 55 Zhao L. Obesidad que acompaña a COVID-19: el papel de la grasa epicárdica. *Obesidad* 2020; publicado en línea el 4 de mayo. <https://doi.org/10.1002/oby.22867>.
- 56 Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Clínica importancia del tejido adiposo epicárdico. *Arch Med Sci* 2017; **13**: 864-74.
- 57 Zheng KI, Gao F, Wang XB, y col. La obesidad como factor de riesgo para mayor gravedad de COVID-19 en pacientes con enfermedad metabólica del hígado graso asociada. *Metabolismo* 2020; **108**: 154244.
- 58 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Epidemiología global de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: evaluación metaanalítica de prevalencia, incidencia y resultados. *Hepatology* 2016; **64**: 73-84. 59 Lei F, Liu YM, Zhou F, et al. Asociación longitudinal entre marcadores de lesión hepática y mortalidad en COVID-19 en China. *Hepatology* 2020; publicado el 2 de mayo. <https://doi.org/10.1002/hep.31301>.
- 60 Zippi M, Sirio F, Occhigrossi G, Hong W. Hiperttransaminasemia en el curso de la infección con SARS-CoV-2: incidencia e hipótesis patogénica. *Casos de World J Clin* 2020; **8**: 1385-90 61 Mitchell F. Vitamina D y COVID-19: ¿el riesgo deficiente es peor? *¿Salir? Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; **8**: 570.
- 62 Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiológica y clínica Características de 99 casos de neumonía por coronavirus novedosa en 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lanceta* 2020; **395**: 507-13. 63 Palm NW, Medzhitov R. No tan rápido: supresión adaptativa de lo innato inmunidad. *Nat Med* 2007; **13**: 1142-44. 64 Muniyappa R, pandemia de Gubbi S. COVID-19, coronavirus, y diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; **318**: e736-41.
- 65 Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, et al. Síndrome similar a la activación de macrófagos: una entidad inmunológica asociada con la progresión rápida a la muerte en sepsis. *BMC Med* 2017; **15**: 172)
- 66 Henry BM, Helena M, Oliveira S De, Benoit S. Hematológico, Anormalidades de los biomarcadores bioquímicos e inmunológicos asociados con enfermedad grave y mortalidad en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): un metaanálisis. *Clin Chem Lab Med* 2020; **58**: 1021-28.
- 67 Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Hallazgos patológicos de COVID-19 asociado con el síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 420-22. 68 Chen Y, Feng Z, Diao B y col. La novela severa aguda respiratoria El síndrome del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) diezma directamente el bazo humano y los ganglios linfáticos. *medRxiv* 2020; publicado en línea el 31 de marzo. <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>. 69 Diao B, Feng Z, Wang C, y cols. El riñón humano es un objetivo para novela Síndrome respiratorio agudo severo, infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *medRxiv* 2020; publicado en línea el 10 de abril. <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>.
- 70 Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Características clínicas de 140 pacientes infectados con SARS-CoV-2 en Wuhan, China. *Alergia* 2020; publicado en línea el 19 de febrero. <https://doi.org/10.1111/all.14238>. 71 Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Factores de riesgo asociados con aguda síndrome de dificultad respiratoria y muerte en pacientes con neumonía por enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; publicado en línea el 13 de marzo. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
- 72 Chen G, Wu D, Guo W, et al. Características clínicas e inmunológicas en enfermedad por coronavirus grave y moderada 2019. *J Clin Invest* 2020; **130**: 2620-29.
- 73 Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Parámetros de coagulación anormales están asociados con un mal pronóstico en pacientes con neumonía por coronavirus novedosa. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 844-47. 74 Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Vascular pulmonar endotelialitis, trombosis y angiogénesis en Covid-19. *N Engl J Med* 2020; publicado en línea el 21 de mayo. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>. 75 McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Mecanismos inmunes de la coagulopatía intravascular pulmonar en la neumonía por COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2020; **2**: e437-45. 76 Dunn E, Grant P. Diabetes tipo 2: un síndrome aterotrombótico. *Curr Mol Med* 2005; **5**: 323-32. 77 Li X, Xu S, Yu M, et al. Factores de riesgo de gravedad y mortalidad en adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020; publicado en línea el 12 de abril. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.

- 78 Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Factores pronósticos en pacientes con diabetes hospitalizada por COVID-19: hallazgos del estudio CORONADO y otros informes recientes. *Diabetes Metab* 2020; publicado en línea el 21 de mayo. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.05.008>.
- 79 Pornet C, Bourdel-Marchasson I, Lecomte P, et al. Tendencias en el calidad de atención para personas mayores con diabetes tipo 2: la necesidad de mejorar la seguridad y la calidad (las encuestas ENTRADAS de 2001 y 2007). *Diabetes Metab* 2011; **37**: 152-61.
- 80 Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermúdez LE, Bernal Mizrahi E. Hiperglucemia de ingreso y hallazgos radiológicos de SARS-COV-2 en pacientes con y sin diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; **164**: 108185.
- 81 Zhang Y, Li H, Zhang J, et al. Las características clínicas y Resultados de pacientes con diabetes mellitus e hiperglucemia secundaria con enfermedad por coronavirus 2019: un estudio observacional retrospectivo de centro único en Wuhan. *Diabetes Obes Metab* 2020; publicado en línea el 14 de mayo. <https://doi.org/10.1111/dom.14086>. 82 Bode B, Garrett V, Messier J, et al. Características glucémicas y Resultados clínicos de pacientes con COVID-19 hospitalizados en los Estados Unidos. *J Diabetes Sci Technol* 2020; **14**: 813-21.
- 83 Wang F, Yang Y, Dong K, et al. Características clínicas de 28 pacientes con diabetes y COVID-19 en Wuhan, China. *Endocr Pract* 2020; **26**: 668-74.
- 84 Bode B, Garrett V, Messier J, et al. Características glucémicas y Resultados clínicos de pacientes con COVID-19 hospitalizados en los Estados Unidos. *J Diabetes Sci Technol* 2020; publicado en línea el 9 de mayo. <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>.
- 85 Rayman G, Lumb A, Kennon B, et al. Orientación sobre la gestión de cetoacidosis diabética en las circunstancias excepcionales de la pandemia de COVID-19. *Diabet Med* 2020; **37**: 1214-16. 86 Kim NY, Ha E, Moon JS, Lee Y-HH, Choi EY. Hiperglucemia aguda crisis con enfermedad por coronavirus-19: informes de casos. *Diabetes Metab J* 2020; **44**: 349-53.
- 87 Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 La infección puede causar cetosis y cetoacidosis. *Diabetes Obes Metab* 2020; publicado en línea el 20 de abril. <https://doi.org/10.1111/dom.14057>. 88 Sobngwi E, Choukem SP, Agbalika F, et al. Propeto a cetosis tipo 2 diabetes mellitus e infección por herpesvirus humano 8 en africanos subsaharianos. *Jamaica* 2008; **299**: 2770-76.
- 89 Jie Chee Y, Jia Huey Ng S, Yeoh E. La cetoacidosis diabética precipitó por Covid-19 en un paciente con diabetes mellitus recién diagnosticada. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; **164**: 108166.
- 90 Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Recomendaciones prácticas para el manejo de la diabetes en pacientes con COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; **8**: 546-50.
- 91 Sharma S, Rayo A, Sadasivam B. Metformina en COVID-19: un posible papel más allá de la diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; **164**: 108183.
- 92 Cure E, Cumhur Cure M. ¿Puede la dapagliflozina tener un efecto protector? contra la infección por COVID-19? Una hipótesis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020; **14**: 405-06. 93 Mazidi M, Karimi E, Rezaie P, Ferns GA. Tratamiento con GLP1 Los agonistas de los receptores reducen las concentraciones séricas de PCR en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *J complicaciones de la diabetes* 2017; **31**: 1237-42.
- 94 Viby NE, Isidor MS, Buggeskov KB, Poulsen SS, Hansen JB, Kissow H. El péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) reduce la mortalidad y mejora la función pulmonar en un modelo de enfermedad pulmonar obstructiva experimental en ratones hembra. *Endocrinología* 2013; **154**: 4503-11. 95 Bloodworth MH, Ruzsna M, Pfister CC, et al. Similar al glucagón la señalización del receptor del péptido 1 atenúa las respuestas de tipo 2 inducidas por el virus respiratorio sincitial y la inmunopatología. *J Allergy Clin Immunol* 2018; **142**: 683-87. 96 Sun Q, Zhang Y, Huang J, et al. DPP4 regula la inflamación respuesta en un modelo de rata de convulsiones febriles. *Biomed Mater Eng* 2017; **28**: S139-52.
- 97 Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 es un receptor funcional para el emergente coronavirus-EMC humano. *Naturaleza* 2013; **495**: 251-4.
- 98 Iacobellis G. COVID-19 y diabetes: ¿puede la inhibición de DPP4 jugar un papel? *Diabetes Res Clin Pract* 2020; **162**: 108125.
- 99 Unübol M, Ayhan M, Guney E. Hipoglucemia inducida por hidroxilcloroquina en un paciente tratado por artritis reumatoide. *J Clin Rheumatol* 2011; **17**: 46-47. 100 Aoki Y, Maeno T, Aoyagi K, et al. Pioglitazona, un peroxisoma ligando gamma del receptor activado por proliferador, suprime la lesión pulmonar aguda inducida por bleomicina y la fibrosis. *Respiración* 2009; **77**: 311-19.
- 101 Barbarin V, Nihoul A, Misson P, et al. El papel de pro y anti respuestas inflamatorias en la fibrosis pulmonar inducida por sílice. *Respir Res* 2005; **6**: 112
- 102 Paengsai N, Jourdain G, Salvadori N, y col. Primera línea recomendada regímenes de terapia antirretroviral y riesgo de diabetes mellitus en adultos infectados por el VIH en entornos con recursos limitados. *Foro abierto Infect Dis* 2019; **6**: 1-7.
- 103 Bruno R, Sacchi P, Maiocchi L, Patruno S, Filice G. Hepatotoxicidad y terapia antirretroviral con inhibidores de la proteasa: una revisión. *Dig Liver Dis* 2006; **38**: 363-73. 104 interacciones Liverpool COVID-19. <https://www.covid19-druginteractions.org/> (consultado el 5 de mayo de 2020).

© 2020 Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.