



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

DIABETES MELLITUS Y COVID-19

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MARÍA FERNANDA SALCEDO POLO

DIRECTOR: DRA. CAREM PRIETO FUENMAYOR

CUENCA - ECUADOR

2020

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

“DIABETES MELLITUS Y COVID-19”

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MARÍA FERNANDA SALCEDO POLO

DIRECTOR: DRA. CAREM PRIETO FUENMAYOR

CUENCA – ECUADOR

2020

*Yo me gradúe en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*



Universidad Católica de Cuenca

Unidad Académica de Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud

Cuenca, 20 JULIO de 2020

Sr. Dr.

Carlos Flores Montesino.

Coordinador del Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos de la Unidad Académica de Salud y Bienestar.

Yo **MARÍA FERNANDA SALCEDO POLO** con C.I: **0104718598**, perteneciente a la carrera de **MEDICINA** por medio de la presente certifico no tener ningun conflicto de interes en mi trabajo de titulación con el tema "**DIABETES MELLITUS Y COVID-19**".

Esperando que mi petición tenga acogida favorable, me suscribo de usted muy atentamente.

MARÍA FERNANDA SALCEDO POLO

C.I. 0104718598

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE SERES HUMANOS (CEISH) UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Cuenca, 21 de julio de 2020

CERTIFICA

Informa que ha conocido, revisado y aprobado los aspectos éticos de la revisión bibliográfica, cuyo tema es: titulada “**DIABETES MELLITUS Y COVID-19**”, de la Srta. Estudiante, **MARÍA FERNANDA SALCEDO POLO**, CI: 0104718598.

DR. CARLOS ENRIQUE FLORES MONTESINOS

Presidente del Comité de Ética en Investigación de Seres Humanos
(CEISH), de la Universidad Católica de Cuenca

RESUMEN

Antecedentes: el COVID-19 ha sido designada como una enfermedad infecciosa altamente contagiosa. Declarada pandemia por la OMS el 30 de enero de 2020.

Objetivo: Describir la fisiopatología y manejo terapéutico en pacientes diabéticos diagnosticados por COVID-19.

Materiales y métodos: en base a los criterios de inclusión y exclusión, se realizó una búsqueda de documentos acorde a los Encabezados de Temas Médicos (MeSH en inglés) y términos en español de los últimos 5 años, de las bases de datos PubMed, Science Direct, Scielo, Redalyc, obteniendo 37 artículos para la elaboración de la revisión bibliográfica.

Resultados: La prevalencia de DM más COVID-19 es del 5,3% al 34%, con predominio de DM2 (88,5%), hombres con 64,9%, edad media 69,8, mortalidad entre 20% al 35%. Los mecanismos fisiopatológicos entre la DM y SARS-CoV2 involucran: unión celular de mayor afinidad y entrada eficaz del virus, disminución del aclaramiento viral, disminución de la función de las células T, aumento de la susceptibilidad a la hiperinflamación y síndrome de tormenta de citocinas. El manejo debe continuar con el tratamiento con los antidiabéticos orales o insulina y comorbilidades, además del uso de otros fármacos para combatir al COVID -19 debe ser considerada cumpliendo objetivos fijos en cada paciente.

Conclusiones: existe alta asociación de mortalidad entre DM y covid-19. Continuar los tratamientos ya instaurados para la diabetes junto al tratamiento de sus comorbilidades. Debe entenderse bien la relación fisiopatológica para planificar medidas preventivas y/o proponer estrategias terapéuticas más eficaces

Palabras clave: COVID-19, prevalencia, fisiopatología, antidiabéticos orales, antihipertensivos.

ABSTRACT

Background: COVID-19 has been designated as a highly contagious infectious disease. Declared a pandemic by the WHO on January 30, 2020.

Objective: To describe the pathophysiology and therapeutic management in diabetic patients diagnosed by COVID-19.

Materials and methods: based on the inclusion and exclusion criteria, a search was made for documents according to the Medical Subject Headings (MeSH in English) and terms in Spanish from the last 5 years, from the PubMed, Science databases Direct, Scielo, Redalyc, obtaining 37 articles for the preparation of the bibliographic review.

Results: The prevalence of DM plus COVID-19 is 5.3% to 34%, with a predominance of DM2 (88.5%), men with 64.9%, mean age 69.8, mortality between 20% and 35%. The pathophysiological mechanisms between DM and SARS-CoV2 involve: higher affinity cell binding and efficient virus entry, decreased viral clearance, decreased T-cell function, increased susceptibility to hyperinflammation, and cytokine storm syndrome. Management must continue with treatment with oral antidiabetic drugs or insulin and comorbidities, in addition to the use of other drugs to combat COVID -19, must be considered meeting fixed objectives in each patient.

Conclusions: there is a high mortality association between DM and covid-19. Continue the treatments already established for diabetes together with the treatment of its comorbidities. The pathophysiological relationship must be well understood to plan preventive measures and / or propose more effective therapeutic strategies

Key words: COVID-19, prevalence, pathophysiology, oral antidiabetics, antihypertensives.

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	4
Índice.....	5
Introducción	6
Justificación	8
Objetivos.....	9
Objetivo general	9
Objetivos específicos	9
Pregunta de investigación	9
Desarrollo y metodología	10
1. Criterios de inclusión y exclusión.....	10
2. Adquisición de la evidencia	10
Resultados.....	12
Búsqueda de información.....	12
Evaluación del riesgo de sesgo	12
Características de los estudios incluidos	12
Perfil epidemiológico	13
Fisiopatología del covid-19 en pacientes diabéticos.	15
El manejo y tratamiento de pacientes covid-19 mas diabetes.....	20
Discusión	29
Conclusiones	32
Referencias bibliográficas.....	33
Glosario	38
Anexos.....	39
Anexo n° 1. Diagrama de resultados identificados a través de la búsqueda exhaustiva en base de datos	39
Anexo n° 2. Evaluación del riesgo de sesgo para los estudios incluidos en la revisión bibliográfica.....	40
Anexo n° 3. Diseño del mapa organizacional de la revisión bibliográfica sobre “diabetes mellitus y covid-19”.	41

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) ha sido designada como una enfermedad infecciosa altamente contagiosa causada por SARS-CoV-2, un virus ARN con envoltura, descubierto en Wuhan, China, 2019, cuando surgió un brote de casos de neumonía (1). Declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 30 de enero de 2020 y con ello una emergencia de salud pública (2,3). Ha llevado a una crisis de salud global, truncando los aspectos sociales, económicos y políticos (4). Resultando en un número extraordinario y progresivo de infecciones y muertes y según datos de la OMS, para julio de 2020 existen más de 13 millones y más quinientos mil muertes, en la zona de las Américas 6.884.151 casos confirmados y 290.674 muertes (5,6).

La gravedad de la enfermedad varía desde una infección asintomática, una enfermedad leve autolimitante del tracto respiratorio superior, a una neumonía grave con insuficiencia respiratoria, disfunción multiorgánica y muerte (2). Los primeros datos de estudios observacionales, que posteriormente se han corroborado tanto en revisiones sistemáticas como en meta-análisis, demuestran que la edad avanzada y las condiciones subyacentes, principalmente diabetes, obesidad e hipertensión, enfermedad coronaria, es decir, condiciones que forman el espectro del síndrome metabólico, forman parte de los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones (7,8).

Revisiones sistemáticas, meta-análisis y meta-regresión demostraron que la diabetes mellitus se asoció con resultados de salud más pobres: mayor mortalidad, COVID-19 grave, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y progresión de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Jugando un papel relevante sobre esta mayor morbilidad y mortalidad varios mecanismos, especialmente la hiperglucemia no controlada, un sistema inmunitario deteriorado, estados proinflamatorios preexistentes, comorbilidades múltiples (hipertensión, dislipidemia, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular) y señalización de enzima convertidora de angiotensina 2 disregulada (1-3,9,10).

En China, la tasa de mortalidad fue del 7,3% en los pacientes con diabetes, mientras que la tasa de letalidad general fue del 2,3%. En un estudio retrospectivo de los Estados Unidos, la tasa de mortalidad fue del 14,8% entre diabéticos y del 28,8 % en pacientes con diabetes o hiperglucemia no controlada, en comparación con el 6,2% sin ninguna de las mencionadas morbilidades. Por lo que no se debe dejar el uso apropiado de medicamentos antidiabéticos orales e inyectables para controlar la hiperglucemia, ya que esto ha sido y sigue siendo el núcleo de la prevención y la reducción de los riesgos relacionados con la diabetes, incluyendo el manejo del pie diabético (7).

En un informe preliminar de un estudio de cohorte de población del Reino Unido, la tasa bruta de mortalidad por COVID-19 en pacientes con diabetes tipo 2 fue de 260.6 por 100,000 personas, en comparación con 38.8 por 100,000 personas en la población general (ajustada por edad, sexo, factores socioeconómicos, otras comorbilidades (11,12).

JUSTIFICACIÓN

La aparición de la pandemia por COVID-19 expone a un reto de grandes dimensiones, y la gran presencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población actual, hace que sea un problema de salud en el que centrar esfuerzos es necesario para dar la mejor respuesta a nuestros pacientes, quienes son más vulnerables al desarrollo de la infección y candidatos a presentar cuadros clínicos más graves.

Además, la pandemia desata gran desafío para los pacientes diabéticos y personal sanitario, pero también puede ser una oportunidad para mejorar la comunicación médico-paciente para un mejor manejo de la enfermedad en la era de distanciamiento social, aislamiento y cuarentena (4). Siendo necesario dar a conocer con urgencia acerca de COVID-19 y sus efectos en pacientes con diabetes, y se deben tomar precauciones especiales en su manejo.

Por lo tanto, la comunidad médica necesita adquirir conocimientos sobre COVID-19 y sus efectos sobre los pacientes con diabetes, ya que deben tomar precauciones para manejar cuidadosamente a estos pacientes durante la pandemia de COVID-19 y con ellos mejorar la situación actual que revelan las estadísticas mundiales.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la fisiopatología y manejo terapéutico en pacientes diabéticos diagnosticados por COVID-19.

Objetivos específicos

1. Describir el perfil epidemiológico (sexo, edad, tipo de diabetes, mortalidad) de pacientes diabéticos diagnosticados de COVID-19.
2. Analizar y esquematizar la fisiopatología del COVID-19 en pacientes diabéticos.
3. Describir el manejo y tratamiento de pacientes diabéticos diagnosticados de COVID-19.

Pregunta de investigación

Para la formulación de la pregunta de investigación se utilizó el acrónimo "PICO"

P: personas diabéticas diagnosticadas de COVID-19

I: uso de AINEs

C: (ninguna)

O: mortalidad

¿El uso de AINEs en personas diabéticas diagnosticadas de COVID-19 aumenta el riesgo de mortalidad?

DESARROLLO Y METODOLOGÍA

Protocolo de investigación

1. Criterios de inclusión y exclusión

- **Criterios de inclusión**

Población/indicaciones clínicas: Se incluyeron estudios que se enfoquen en personas adultas con diabetes e infección por SARS-CoV 2.

Idioma: se incluyeron estudios en idioma inglés y español.

Diseño epidemiológico: se incluyeron en la presente revisión bibliográfica: revisiones sistemáticas, meta-análisis, revisiones bibliográficas.

Tiempo de publicación: estudios del año 2020.

- **Criterios de exclusión**

Tipos de publicación: Se excluyeron de este trabajo: cartas, editoriales, publicaciones en congresos, erratas, tesis de pregrado (literatura gris).

2. Adquisición de la evidencia

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la diabetes mellitus y el COVID-19, en el periodo 2020 de la pandemia declarada por la OMS.

En ella se incluyó las bases de datos PubMed, Science Direct, Scielo, Redalyc.

- Los términos de búsqueda

Se diseñaron búsquedas concatenadas para las bases de datos. Se utilizó una estructura de búsqueda usando términos de encabezados de temas médicos (MeSH: Medical Subject Headings) y términos DeCs (en español) con operadores booleanos (and, not, or/y, no, o):

-MeSH: "COVID-19", "diabetes mellitus", "epidemiology", "mortality", "treatment", "management".

-DeCS: "Enfermedad por Coronavirus 2019-nCoV", "Diabetes Mellitus", "fisiopatología", "epidemiología", "mortalidad", "tratamiento", "manejo".

Selección de estudios.

Cribado de resúmenes y textos completos.

Mediante el método PRISMA, se evaluó y seleccionó los diferentes artículos de rigor científico, los cuales cumplieron especificaciones de los criterios de inclusión y exclusión definidos en el protocolo de estudio. En el proceso de selección de estudios se obtuvo referencias en ocasiones duplicadas, «literatura gris» como por ejemplo los resúmenes de congresos y publicaciones con actualizaciones de una misma serie, entre otros condicionantes.

Tras la selección de los resúmenes se llegó a un segundo escalón seleccionando los "textos completos" de los trabajos identificados previamente, en base a la lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación según la declaración PRISMA. Todo este proceso de la selección de estudios se constató en un diagrama de flujo (por método PRISMA) que estratifica la pérdida de estudios en la identificación-cribado-elegibilidad-selección de los artículos científicos (13)(14).

Se recopiló estudios relacionados con la diabetes y el diagnóstico de COVID-19, en la presente revisión bibliográfica se identificará lo siguiente:

1. El perfil epidemiológico (sexo, edad, tipo de diabetes, mortalidad) de pacientes diabéticos diagnosticados de COVID-19.
2. La fisiopatología del COVID-19 en pacientes diabéticos.
3. El manejo y tratamiento de pacientes diabéticos diagnosticados de COVID-19.

RESULTADOS

Búsqueda de información

La búsqueda de documentos se realizó en base a los términos MeSH y términos en español, obteniendo 550 artículos in extenso, se recopilaron 380 de la base de datos de Pubmed, 150 de Science Direct, 9 de Redalyc y 11 de Scielo. Se eliminaron 15 archivos por ser duplicados. Posterior a la revisión de las fichas bibliográficas se eliminaron 498 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión (sin desenlace de interés 451, conferencias 16, reporte de caso 13, comunicados 5, discusión 3, editorial 2, capítulo de libro 2, errata 3, otros 3). Los 37 artículos restantes (31 en idioma inglés y 6 en idioma español) fueron estudiados y aceptados para la elaboración de esta revisión bibliográfica (ver mapa mental, Anexo N° 1).

Evaluación del riesgo de sesgo

Se valoró el riesgo de sesgo basados en (Generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la secuencia, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores, manejo de los datos de resultados incompletos, notificación selectiva) para los artículos incluidos en la revisión bibliográfica, encontrando que 57,3% de las revisiones tenían riesgo bajo de sesgo, un riesgo incierto de sesgo en un 22.9% y riesgo alto de sesgo el 19.8% (mayor detalle ver anexo N° 2).

Características de los estudios incluidos

Los estudios incluidos en la revisión bibliográfica se ordenaron de base a su importancia y relevancia clínica, de los cuales se extrae en forma resumida las partes principales de cada uno, siendo estos: autor/es, año de publicación, base de datos, tipo de estudio, objetivo o propósito del estudio, muestra del estudio, resumen de resultados, conclusiones (mayor detalle ver anexo N° 3).

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

El coronavirus (CoV) es un virus-ARN con apariencia típica en forma de corona, debido a la presencia de glucoproteínas puntiagudas sobre su envoltura. Existen cuatro géneros: α -CoV, β -CoV, δ -CoV y γ -CoV1. Los CoV que afectan a los humanos se han dividido en aquellos con baja o alta patogenicidad. Los primeros infectan las vías respiratorias superiores y causan un cuadro respiratorio leve o moderado; los de alta patogenicidad afectan también las vías respiratorias inferiores como el Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) o el Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS-CoV), incluido el tipo 2 (SARS-CoV-2), que es causante de la pandemia actual (15,16).

Muniyappa et al. (17), halló manifestaciones clínicas variables, desde portador asintomático hasta casos graves con neumonía. La prevalencia de casos asintomáticos es significativa (20% al 86%), con continuo crecimiento del número de infectados (18), en los que se encuentra comorbilidades puntuales que pueden llegar a exacerbar el cuadro clínico y su gravedad (6), según Zhao et al. (19), la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La mayoría de los datos disponibles provienen de cohortes hospitalizadas, siendo una variable dependiente de varias circunstancias como: la ubicación del paciente, edad, método de prueba y criterios de hospitalización (2,20,21).

Baradaran et al. (22), encontró una prevalencia de DM del 11%, Mantovani et al. (23), del 14,34%, Hussain et al. (20), del 15%. Zhou et al. (24), del 19%. En Perú, Mejía et al. (18), halló una prevalencia de DM más COVID-19 del 21.95%. En México, Suárez et al. (6), del 39,39%. Los datos de estudios chinos estimaron la prevalencia del 5,3% al 16,2% (2,25) y según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos en el 10,9% (2,8). Con prevalencia global oscilante entre el 5,3% y 34% (21). Sin embargo, la prevalencia es mayor en los países no asiáticos que en los asiáticos (23,34% frente al 11,06%) (26).

El estudio de Cariou et al. (26), encontró mayor prevalencia de diabéticos infectados por SARS-CoV-2 en hombres con 64,9% y edad media $69,8 \pm 13,0$

años (27). De manera semejante, Mantovani et al. (26), identificó mayor prevalencia de DM en adultos de 60 años frente a los menores de 60 años (23,30% frente a 8,79%). Hasta la fecha, ningún estudio ha podido distinguir entre pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2, pero la edad avanzada de los pacientes con diabetes sugiere que existe una alta tasa de pacientes diabéticos tipo 2 (21). El estudio de Cariou et al. (27), mostró un predominio de diabetes tipo 2 (88,5%), Emami et al. (8), manifestó en 7,87% la prevalencia de DM2.

Inicialmente los datos de COVID-19 y diabetes eran escasos y contradictorios. Pero la cantidad de datos recopilados a la fecha, sugieren que los pacientes con diabetes podrían tener mayor riesgo de desarrollar complicaciones cuando presentan infección por SARS-CoV-2 (15). Wang et al. (28), encontró una prevalencia de DM en pacientes con síntomas moderados más Covid-19 del 7% y en pacientes graves con 17%, donde el estudio de Pal et al. (29), sugiere que las personas con DM contribuyen a un pronóstico desfavorable. Mostrando mayor de ingresos en UCI (17,6% frente a 7,8%) e identificación de más casos fatales (20,3% frente a 10,5%) en pacientes con COVID-19 más DM (2).

Shang et al. (30), encontró que los pacientes con COVID-19 más DM tenían tasas de infección grave y mortalidad más altas en frente a no diabéticos (21,4 frente a 10,6% y 28,5 frente a 13,3%, respectivamente). Corroborado, además, por Mantovani et al. (26), quien estipula que hay dos veces mayor riesgo de enfermedad grave/crítica y 3 veces mayor riesgo de mortalidad hospitalaria en diabéticos. Hussain et al. (20), encontró que el riesgo de mortalidad era 1,88 veces mayor en pacientes diabéticos. Guo et al. (31), calculó en 2,96 veces el riesgo de gravedad o muerte, en diabéticos y COVID-19.

Para Cariou et al. (27), registró la mortalidad en 10,6% de infectados diabéticos. La tasa de mortalidad general notificada en China fue del 2,3% y del 7,3% en presencia de diabetes. En Italia, el 35% de los casos mortales tenían diabetes en comparación con el 20% de la población general, con el 70% eran hombres con una edad media de 80 años (8,21). Liu et al. (32), mostró una tasa de mortalidad en pacientes con o sin diabetes del 2,9% y del 1,1%, respectivamente. Según Barron et al. (33), el 31,4% de las muertes relacionadas con COVID-19 ocurrió en personas con DM2 y 1,5% con DM1.

Las tasas brutas de mortalidad por cada 100.000 personas para la población general, con DM1 y con DM 2 fueron 38.8, 138.3 y 260.6 respectivamente.

El estudio retrospectivo de Chang et al. (34) menciona que la probabilidad de transferencia a hospitales de mayor complejidad y capacidad resolutive en pacientes con COVID-19 aumenta en 12,7 veces con hallazgos anormales como la consolidación en la radiografía inicial de tórax, y 64,1 veces en pacientes con diabetes.

FISIOPATOLOGÍA DEL COVID-19 EN PACIENTES DIABÉTICOS.

La secuencia genética de SARS-CoV-2 mostró más del 80% de identidad compartida con el SARS-CoV. La entrada de CoV celular es un proceso complejo que implica la unión del receptor y la proteólisis que conduce a la fusión entre el virus y la célula. CoV se compone de cuatro proteínas estructurales: proteínas de pico (S), membrana (M), nucleocápside (N) y envoltura (E). La proteína S media la unión del receptor en la membrana de la célula huésped a través del dominio de unión al receptor (RBD) en el dominio S1 y la fusión de la membrana a través de la subunidad S2. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) es el receptor celular para el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 (17,35).

Por tanto, esta interacción determina el tropismo del huésped y, en última instancia, la eliminación del virus. La ECA-2 se expresa en el sistema respiratorio superior, células epiteliales alveolares de tipo I y II en los pulmones, el corazón, células endoteliales, epitelio tubular renal, enterocitos y páncreas. Después de unirse a ECA-2, las serinas proteasas están involucradas en el cebado de la proteína S y en la escisión de la espiga. Las proteasas como la furina liberan posteriormente el péptido de fusión en espiga y el virus celular entra a través de una vía endosómica. El bajo pH y de proteasas como la catepsina-L del microambiente endosómico ayudan la entrega del genoma del virus en el citosol donde hay una mayor replicación viral (figura N° 1) (17,35).

Las células infectadas sufren apoptosis o necrosis y desencadenan respuestas inflamatorias marcadas por la activación de citocinas o quimiocinas proinflamatorias, lo que conduce al reclutamiento de células inflamatorias. De

esta manera la inhibición del sistema inmunológico innato que conduce a la secreción de grandes cantidades de citocinas inflamatorias en lo que se conoce como una "tormenta de citocinas", desempeñando un papel en la hiperinflamación provocada por el SARS-CoV-2 que conduce a insuficiencia multiorgánica (figura N° 2) (17).

Figura N° 1. Participación de la enzima ECA-2 en la formación de angiotensinas (16).

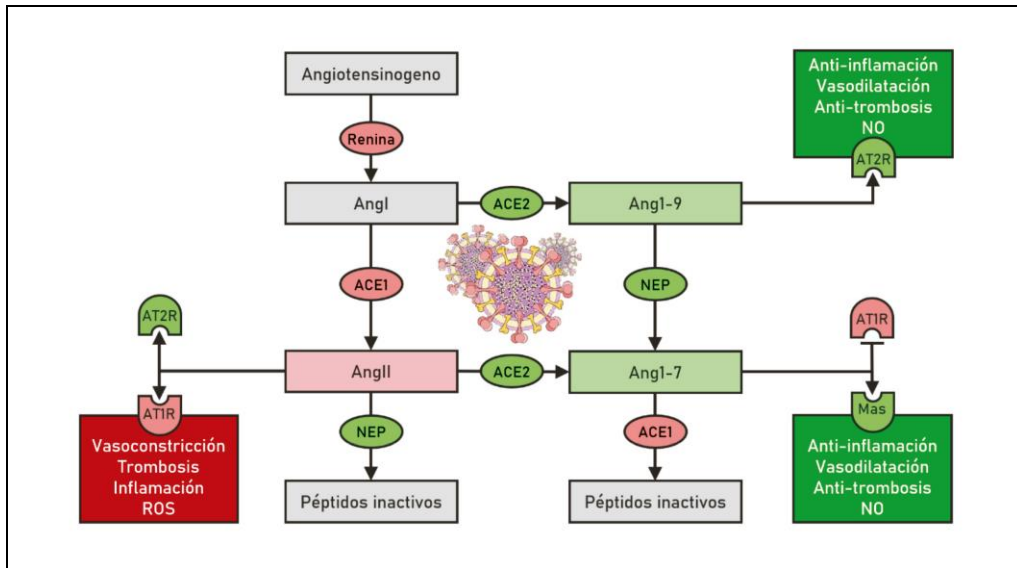
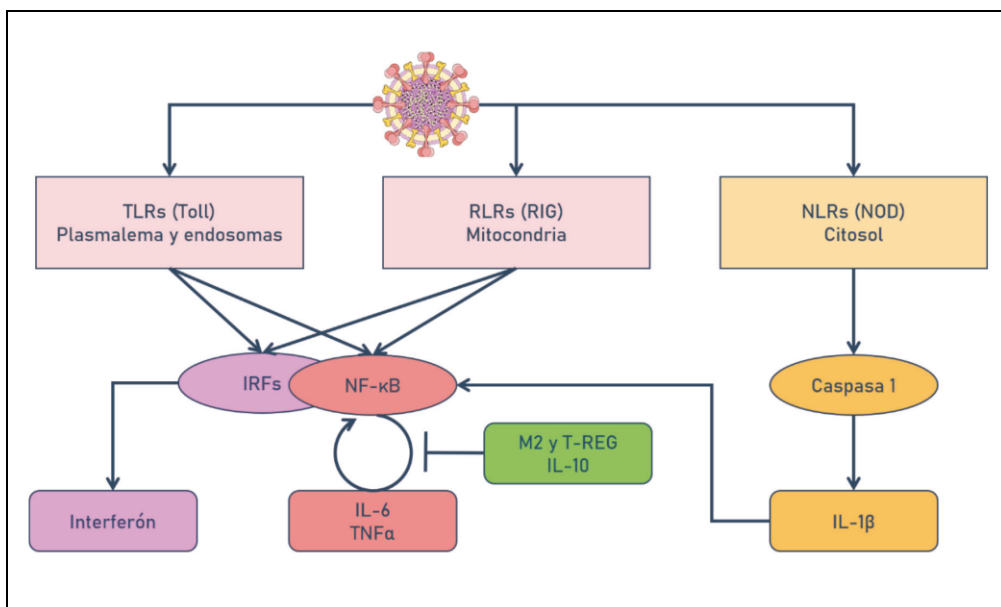


Figura N° 2. Activación de receptores de reconocimiento de patrones que desencadenan la liberación de citocinas inflamatorias por SARS-CoV2 (16,36,37)



Mecanismos potenciales que aumentan el riesgo de COVID-19 en diabetes

Existen varios factores específicos responsables del aumento del riesgo y gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en diabetes (figura N° 3 y 4), las cuales se enumeran a continuación: (17,38,39).

1) Unión celular de mayor afinidad y entrada eficaz del virus

Aumento de la expresión de ECA-2: Se ha encontrado que los ratones diabéticos tienen una mayor expresión de ECA-2 en la corteza renal, el hígado y el páncreas, pero no en los pulmones. Recientemente, un estudio de aleatorización mendeliana de todo el fenómeno descubrió que la diabetes está relacionada causalmente con la expresión de ECA-2. Aunque el significativo estudio de aleatorización mendeliana encontró que la diabetes está relacionada causalmente con la expresión de ECA-2. Aunque la importancia de estas observaciones no está clara en la actualidad, el aumento de la expresión de ECA -2 podría predisponer a las personas con diabetes a la infección por el SARS-CoV-2 (figura N° 1).

2) Disminución del aclaramiento viral

Aumento de furina: la diabetes se asocia con un aumento de furina, que es una proteasa unida a membrana de tipo 1, que pertenece a la familia de la proproteína convertasa subtilisina/kexina (PCSK). Está involucrado en la entrada de coronavirus en la célula y se ha informado un aumento de furina en la diabetes, lo que podría facilitar la replicación viral.

3) Disminución de la función de las células T

Función deficiente de las células T: se han informado alteraciones en los linfocitos CD4 en modelos animales con MERS. Se ha observado linfocitopenia en pacientes con COVID-19 y se correlacionó con el pronóstico.

4) Aumento de la susceptibilidad a la hiperinflamación y síndrome de tormenta de citocinas

Interleucina-6 aumentada (IL-6): varias citocinas aumentan en la infección por COVID-19. Entre estos, la IL-6 aumenta en la diabetes y puede desempeñar un papel más deletéreo en la infección por Covid-19. El anticuerpo monoclonal

contra el receptor de IL-6 (tocilizumab) se está probando en un ensayo en COVID-19.

Figura N° 3. Los posibles mecanismos que vinculan la diabetes y la enfermedad por coronavirus 2019 (17).

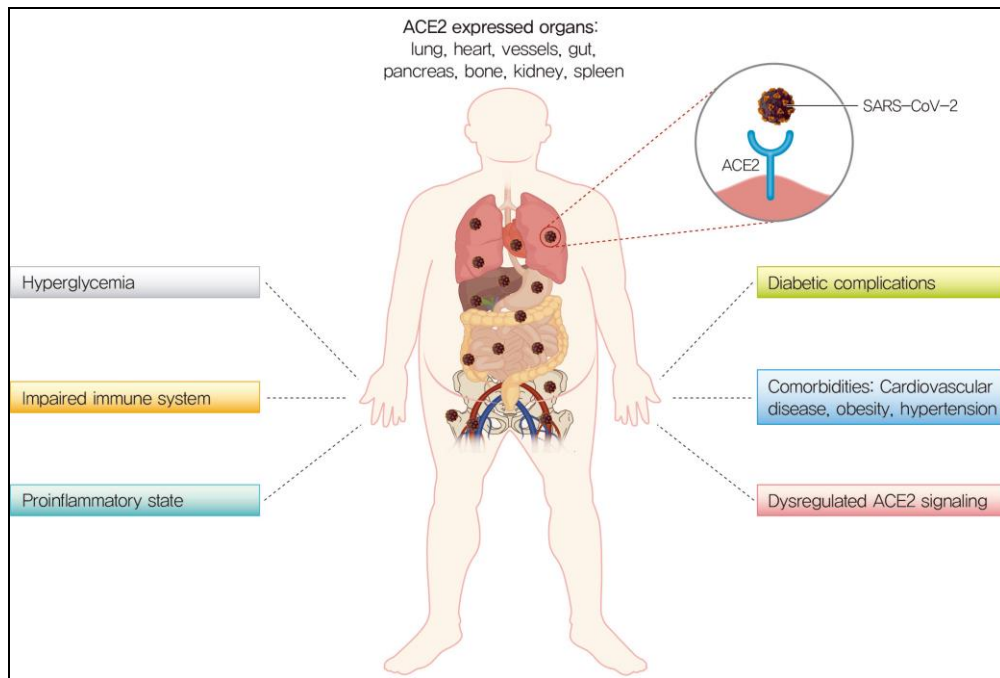
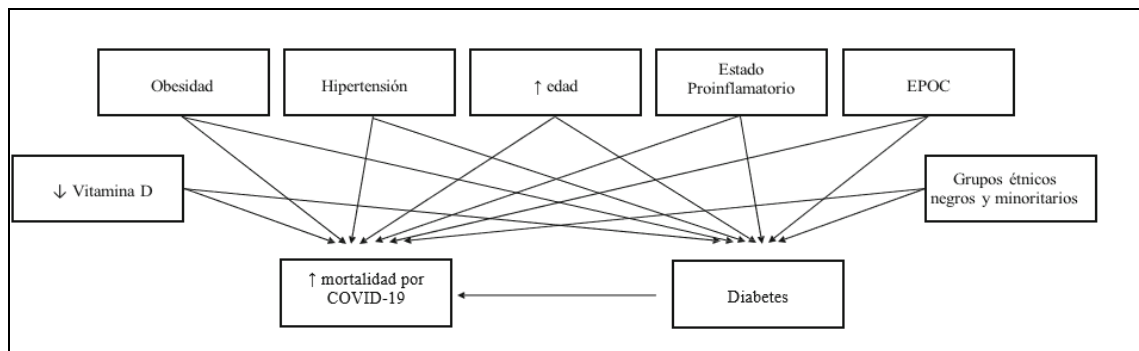


Figura N° 4. La relación entre la DM y mortalidad por COVID-19 (9).



Curiosamente, el SDRA en pacientes con COVID-19 es impulsado por hipoxemia grave a pesar de la mecánica pulmonar relativamente “bien conservada”. Un estado proinflamatorio preexistente podría acentuar la respuesta hiperinflamatoria (tormenta de citocinas), que se cree que es responsable del SDRA y disfunción multiorgánica en COVID-19 (2).

La disociación entre insuficiencia respiratoria (IR) hipoxémica profunda y un paciente clínicamente “feliz” se ve con frecuencia (figura N° 5). La hipoxemia

arterial es inducida por derivación intrapulmonar, vasoconstricción pulmonar hipóxica desregulada, difusión pulmonar alterada y formación de microtrombos intravasculares. En los primeros días de la enfermedad, la mecánica pulmonar está conservada y no hay aumento de la resistencia de las vías respiratorias ni ventilación del espacio muerto, el centro respiratorio no percibe una incómoda sensación de respiración. Sin embargo, puede ocurrir una descompensación respiratoria rápida y repentina, y la taquipnea y la hiperpnea podrían ser signos de advertencia clínica más importantes de IR inminente (figura N° 6) (40).

Figura N° 5. Mecanismo fisiopatológico de la hipoxemia "feliz". (16)

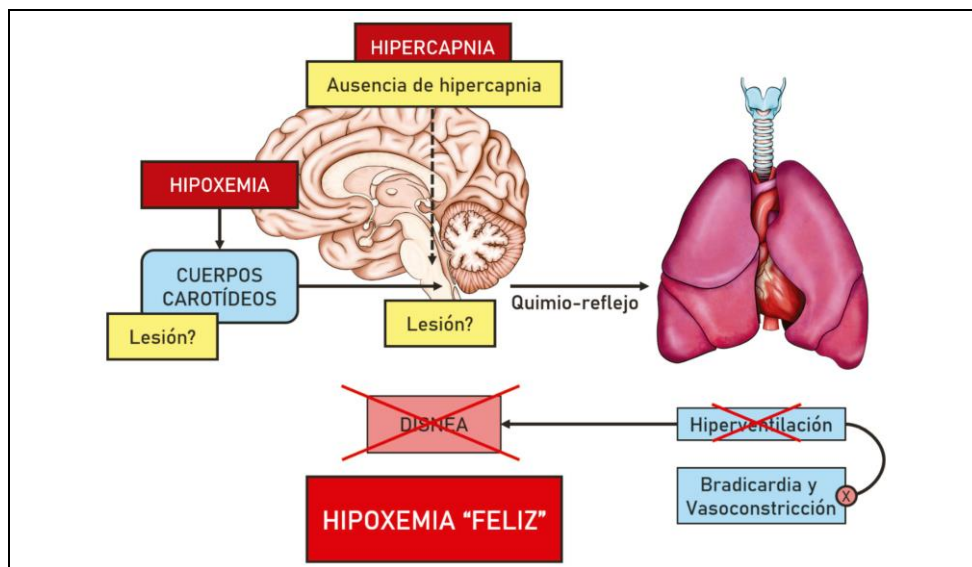
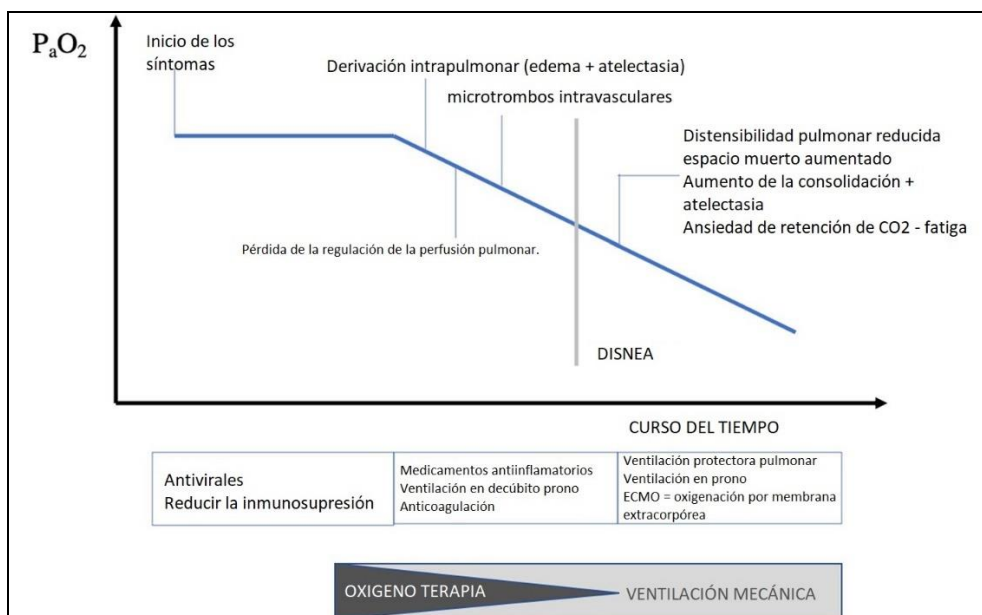


Figura N° 6. Mecanismos de hipoxemia en COVID-19 (40).



EL MANEJO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES COVID-19 MAS DIABETES

Manejo de la hiperglucemia en pacientes diabéticos con COVID-19

Se recomienda que personas con diabetes que no están infectadas con el SARS-CoV-2 que mantengan un control glucémico óptimo como parte de la prevención primaria de COVID-19. Durante la pandemia de COVID-19, el distanciamiento social, la disminución de la asistencia a las instalaciones hospitalarias, el acceso limitado para los pacientes y las consultas remotas son fáciles de pasar por alto las situaciones urgentes de complicaciones diabéticas como pie diabético, síndrome coronario agudo. Por lo tanto, los médicos, proveedores de atención médica y pacientes deben estar alerta con respecto al desarrollo y deterioro de las complicaciones diabéticas (tabla N° 1) (2).

Los pacientes con COVID-19 sin diabetes deben ser monitoreados para detectar una nueva aparición de diabetes. La infección viral puede desencadenar la aparición de diabetes, y el 28% de los pacientes con COVID-19 con hiperglucemia no habían sido diagnosticados con diabetes antes de la hospitalización según un estudio de un solo centro (2,38,41).

El uso de antidiabéticos orales

La metformina se recomienda como el tratamiento de elección de primera línea y uno de los medicamentos recetados con más frecuencia para la diabetes mellitus tipo 2. La metformina está contraindicada en personas con sepsis concomitante o deterioro grave de la función hepática y renal. Como los pacientes con COVID-19 son vulnerables a la deshidratación y al fallo multiorgánico, los pacientes deben seguir la regla de los días de enfermedad y suspender la metformina si se confirma una disfunción renal o hepática grave. La discontinuación profiláctica de estos medicamentos no se recomienda para pacientes con síntomas leves o sin ningún síntoma/falla orgánica (tabla N°1) (2). De esta manera Hariyanto et al. (42), concluyó que la metformina ha mostrado beneficios en la reducción de la tasa de mortalidad por COVID-19.

Inhibidores de DPP-4 (sitagliptina, saxagliptina y linagliptina)

En cuanto a los fármacos específicos para la diabetes tipo 2, el aumento del riesgo de infección es un problema que surge con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). De hecho, además de su papel en el metabolismo de las incretinas y la regulación de la glucosa, la DPP-4, estimula las respuestas inmunitarias inflamatorias al modificar la producción de varias citocinas y quimiocinas. Por tanto, varios estudios se han centrado en el papel de los inhibidores de la DPP-4 en el desarrollo de infecciones. Aunque hasta la fecha no se pueden extraer consecuencias directas para la epidemia actual de COVID-19 (cuya puerta de entrada es la ECA-2), se deben realizar más estudios sobre los vínculos entre la DPP-4 y la infección por coronavirus (tabla N° 2) (21).

Otros fármacos hipoglucemiantes

De manera similar, con respecto a otros medicamentos antidiabéticos, no existe evidencia establecida que respalde ningún beneficio clínico en pacientes con COVID-19, pero se deben tener en cuenta cuidadosamente los riesgos potenciales (tabla N° 3). De hecho, mientras que la metformina, los agonistas GLP-1R, las tiazolidinedionas y la insulina se han asociado con efectos antiinflamatorios que podrían ser potencialmente beneficiosos en el contexto de una tormenta de citocinas. En pacientes críticamente enfermos con COVID-19, el riesgo de acidosis metabólica asociado con metformina podría exacerbarse, o las consecuencias de depleción de volumen con inhibidores de SGLT-2, por tanto, la insulina sigue siendo el fármaco de elección en estas situaciones (21).

Jagat et al. (43), estudio la pioglitazona en personas con DM 2 con COVID-19 donde concluye que su uso tiene más potencial de beneficio que de daño y puede continuarse en personas con DM2 y COVID-19 leve/moderado, a menos que existan contraindicaciones específicas para su uso

Uso de IECA y ARA II

En cuanto a la asociación entre COVID-19 y ECA-2 (*enzima convertidora de angiotensina 2*), se ha hipotetizado un aumento del riesgo de infección por SARS-CoV-2 debido a la expresión elevada de ECA-2 en pacientes tratados

con IECA o ARA II. Una prueba positiva para COVID-19 o en el riesgo de COVID-19 grave no aumentaron en los pacientes que tomaron inhibidores del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) (2).

Papel de las estatinas, los bloqueadores de los canales de calcio y la aspirina.

-Existen varios estudios sobre el efecto protector de las estatinas en la neumonía. Se sabe que las estatinas aumentan los niveles de ECA-2 y pueden proteger contra la entrada viral del SARS-CoV-2. Sin embargo, este aumento en ECA-2 podría ser contrario a la intuición en el contexto actual. Sin embargo, se sabe que las estatinas inhiben la activación del factor nuclear kappa B (NFkB) y podrían ayudar a mitigar la tormenta de citocinas (38).

-Se ha demostrado que los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), reducen la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con neumonía, presumiblemente al inhibir la entrada de calcio en la célula. No se ha estudiado el papel preciso de estos agentes en COVID-19, sin embargo, parece seguro continuar con estos fármacos para el control de la presión arterial en pacientes hipertensos. Dado que BCC no tiene ningún efecto sobre la expresión de ACE2, algunos investigadores han propuesto su uso preferible en pacientes con COVID-19 e hipertensión. (38)

-Aunque la aspirina tiene propiedades antiinflamatorias, puede que no sea aconsejable continuarla en pacientes con sepsis y coagulación intravascular diseminada. Sin embargo, en pacientes con enfermedad arterial coronaria subyacente, debe continuarse como anticoagulante a menos que esté contraindicado de otro modo (38).

Tratamientos antivirales

Debido a que el SARS-CoV-2 se ha extendido rápidamente a nivel mundial, no existen tratamientos aprobados y basados en evidencia para COVID-19. Sin embargo, existen varios tratamientos potenciales para COVID-19 que se encuentran en ensayos clínicos (tabla N° 3) (1).

(1) El plasma y la inmunoglobulina G de los pacientes convalecientes mostró un resultado favorable en los pacientes con COVID-19 con SDRA mediante la inactivación de las partículas del virus.

(2) La proteína ECA-2 soluble recombinante mostró efectos antiinflamatorios que previenen el daño pulmonar en el SDRA no relacionado con COVID-19 en ensayos clínicos piloto en humanos.

(3) La (hidroxi) cloroquina (potencialmente en combinación con azitromicina) aceleró la eliminación viral en un pequeño estudio piloto francés.

(4) Los análogos de nucleósidos (remdesivir, favipiravir, geldesivir y ribavirina, etc.) pueden limitar la replicación del virus. Remdesivir se desarrolló originalmente para el tratamiento del virus del Ébola. Remdesivir trató con éxito el primer caso estadounidense de COVID-19 en enero de 2020.

(5) Se han utilizado inhibidores de proteasa (lopinavir, ritonavir, etc.) para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y podrían mejorar los resultados de los pacientes con MERS-CoV y SARS-CoV. Las cargas virales del SARS-CoV-2 de los pacientes de Corea del Sur disminuyeron significativamente después del tratamiento con lopinavir / ritonavir.

(6) Los interferones de tipo 1 inducen programas celulares antivirales a través de la modulación inmunitaria.

(7) El antagonista del receptor de IL-6 recombinante tocilizumab se ha utilizado con éxito en pacientes con COVID-19. El antagonista del receptor de IL-1 recombinante anakinra se está probando en niños y adultos con síndrome de tormenta de citocinas asociado a COVID-19 en China.

(8) Los inhibidores de janus quinasas (JAK) modulan la señalización del receptor de citocinas, incluida la IL -6, así como receptores de IFN tipo 1 y tipo 2. Se están realizando ensayos clínicos sobre COVID-19 grave.

(9) Los corticosteroides pueden controlar la inflamación en el SDRA. Sin embargo, los datos preliminares sobre COVID-19 mostraban que los esteroides en dosis altas no tenían efectos beneficiosos sobre la lesión pulmonar, pero

estaban asociados con complicaciones. Por lo tanto, los corticosteroides en dosis altas no pueden recomendarse generalmente para el tratamiento de COVID-19.

Manejo y tratamiento en pacientes con diabetes y covid-19

La ADA (Asociación Americana de Diabetes) comunicó recientemente algunas recomendaciones ambulatorias para diabéticos y COVID-19: (15).

- a. Ingerir suficientes líquidos para evitar la deshidratación.
- b. Mantener niveles de glucosa cercanos a los valores objetivo individualizados.
- c. Monitorización de los niveles de glucosa en sangre capilar en momentos adicionales (durante el día, la noche, al acostarse, etc.) para evitar episodios de hipoglucemia y cetoacidosis.
- d. Preservar una higiene rigurosa, como lavarse las manos, limpiar las zonas de punción, inyección e infusión, con agua y jabón o alcohol.
- e. El tratamiento de las comorbilidades, especialmente de la HTA coexistente, la dislipidemia, las enfermedades cardiovasculares y renales, no debe interrumpirse.
- f. Evitar la hospitalización tanto como sea posible.

Existen guías para el manejo de pacientes hospitalizados con DM y COVID-19 (figura N° 7). Para poder afrontar este desafío se requiere: (15).

- a. Contar con médicos especialistas en los hospitales denominados como COVID, para que puedan ser consultados sobre el tratamiento de los fármacos utilizados para el control de la glucosa en los pacientes con diabetes.
- b. Mantener los objetivos de glucemia, recomendados por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la ADA (140 mg/dl para glucemia preprandial y 180 mg/dl para glucemia posprandial).
- c. Manejo de la variabilidad de la glucosa como parte del enfoque integral para el control de la hiperglucemia, principalmente y de forma urgente en UCI.
- d. Coordinar con los nutriólogos y servicios de comedor de hospitales, para ofrecer una dieta integral y equilibrada.
- e. Proporcionar instrucciones de ejercicio en el interior de las instalaciones.

- f. Evaluar los niveles de ansiedad de los pacientes (la intervención psicológica debe llevarse a cabo para pacientes necesitados).
- g. Garantizar las mejores opciones terapéuticas de sostén para el tratamiento de la infección por COVID-19, con un enfoque de manejo en pacientes con diabetes y sus posibles complicaciones crónicas y agudas asociadas.
- h. Establecer tratamiento farmacológico mediante protocolos de investigación, con el rigor científico que se requiere.
- i. Actualmente no se recomienda el uso de monitoreo continuo de la glucosa en el hospital, por lo que este método no se puede recomendar fuera de un ensayo clínico.

El tratamiento farmacológico de los pacientes diabéticos será el mismo que en pacientes con diabetes que requieren hospitalización. Las estrategias terapéuticas y los objetivos óptimos de control de la glucosa deben formularse en función de la gravedad de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y complicaciones relacionadas con la diabetes, la edad y otros factores. Se han reportado algunas consideraciones particulares para ciertos grupos farmacológicos de uso en pacientes con diabetes y COVID-19: (15)

- a. Incretinas: Los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 han mostrado ser beneficiosos en pacientes con diabetes y COVID-19, ya que mejoran el metabolismo de la glucosa sin riesgo de interacciones farmacológicas con el uso de fármacos disponibles contra la infección por SARS-CoV-2.
- b. Inhibidores de la ECA: Estos fármacos son utilizados con frecuencia en pacientes con diabetes e hipertensión y deberán de continuarse durante la infección por SARS-CoV-2
- c. Cloroquina e hidroxicloroquina: Es escasa la información relacionada con el uso de estos medicamentos en pacientes con diabetes. Aunque los resultados no han sido concluyentes, algunos estudios han mostrado que la hidroxicloroquina mejora el control glucémico (promoviendo la reducción de la degradación de insulina intracelular) en pacientes con diabetes descompensada.
- d. Corticosteroides. Su efecto en la COVID-19 también está bajo investigación. Como ya se mencionó, el daño pulmonar agudo y el síndrome de distrés respiratorio agudo se deben en parte a la respuesta inmunitaria del huésped.

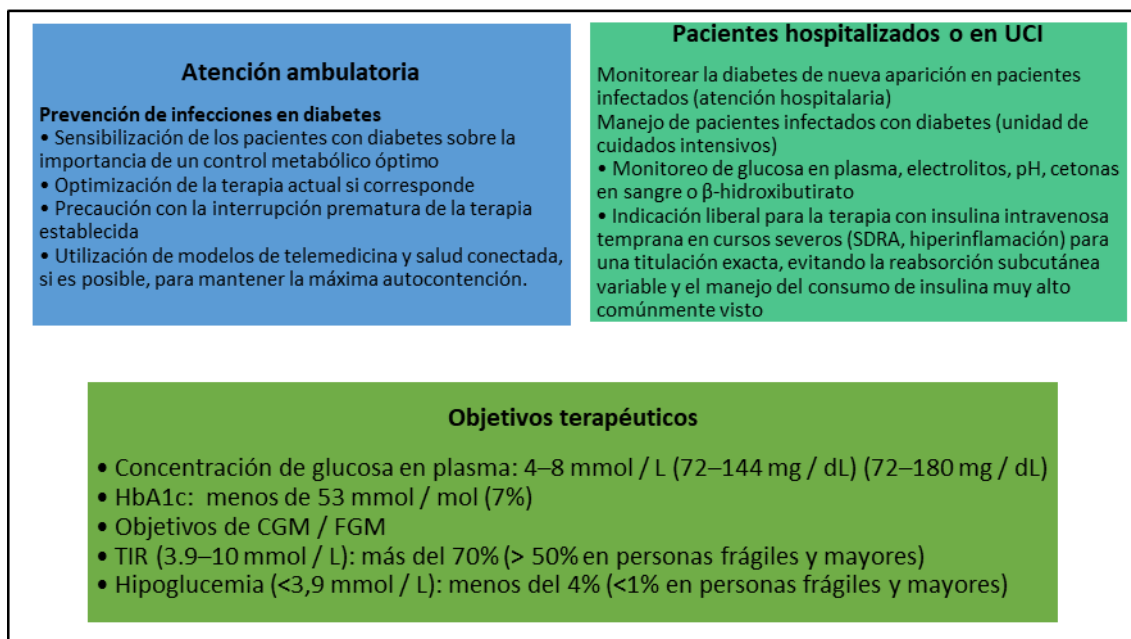
Si bien los corticosteroides suprimen la inflamación pulmonar, también inhiben la inmunidad y la eliminación de patógenos.

Tabla N°1. Recomendaciones en pacientes diabéticos y covid-19 (44).

1. En los pacientes con dm no infectados por covid-19
Intensificar su control metabólico con el objetivo añadido de prevenir complicaciones si se infectasen
Siempre que sea posible, se debe usar la telemedicina y las consultas telefónicas para disminuir la exposición durante la pandemia
Evitar los niveles de HbA1c elevados, que especialmente en los pacientes con DM1 comprometen el sistema inmunitario ante cualquier infección
Importante una monitorización y un seguimiento de los controles glucémicos para evitar las descompensaciones como la cetoacidosis diabética y detectar los pacientes con riesgo de hipoglucemia
2. Respecto a las comorbilidades de la DM.
Hipertensión arterial: se recomienda continuar con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Dislipemia: se recomienda continuar con el tratamiento con estatinas optimizando los objetivos
Atención en los pacientes con dm que presentan esteatosis hepática, pues este condicionante podría desencadenar una respuesta inflamatoria más severa
Los pacientes con DM y obesidad presentan un riesgo elevado de problemas respiratorios
3. Recomendaciones no farmacológicas
Seguir hábitos dietéticos saludables
Valorar adecuarse a la posible disminución de las necesidades calóricas. Mantener peso
Intentar realizar ejercicio. Mínimo 150 min/semana combinando aeróbico con entrenamiento de fuerza muscular
Mantener contactos, aunque no sean presenciales. Evitar la soledad
4. Recomendaciones farmacológicas
La metformina ante la posibilidad de acidosis láctica, debe ser suspendida en los pacientes infectados
Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 aumentan el riesgo de cetoacidosis diabética y deben ser suspendidos en caso de infección por covid-19, pero no de manera profiláctica
Los inhibidores de la DPP-4 son generalmente bien tolerados durante la infección y pueden ser mantenidos
Los pacientes con agonistas del péptido glucagon-like deben ser estrechamente monitorizados, y se debe cuidar su hidratación
Los pacientes en tratamiento con insulina deben mantenerla, monitorizándose las glucemias y estar atentos ante un aumento de los requerimientos que pueda hacernos sospechar un empeoramiento clínico del enfermo por covid-19

DM: diabetes mellitus; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4.

Figura N 7: Diagrama de flujo para el cribado metabólico y el control de la diabetes tipo 1 y 2 de pacientes con COVID-19 (45).



Los pacientes mayores se refieren a mayores de 70 años. SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda. CGM = medición continua de glucosa. FGM = Medición instantánea de glucosa. TIR = tiempo en rango.

Tabla N° 2. Posibles efectos de interferencia metabólica de los fármacos en pacientes con diabetes tipo 2 sospechosos o positivos para COVID-19 (45).

Fármaco	Efecto
Metformina	<ul style="list-style-type: none"> • Es probable que se produzca deshidratación y acidosis láctica si los pacientes están deshidratados, por lo que los pacientes deben dejar de tomar el medicamento y seguir las reglas para los días de enfermedad. • Durante una enfermedad, la función renal debe controlarse cuidadosamente debido al alto riesgo de enfermedad renal crónica o lesión renal aguda.
Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • Estos incluyen canagliflozin, dapagliflozin y empagliflozin • Riesgo de deshidratación y cetoacidosis diabética durante la enfermedad, por lo que los pacientes deben dejar de tomar los medicamentos y seguir las reglas de los días de enfermedad. • Los pacientes deben evitar iniciar la terapia durante una enfermedad respiratoria. • La función renal debe controlarse cuidadosamente para detectar una lesión renal aguda.
Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón	<ul style="list-style-type: none"> • Estos incluyen albiglutida, dulaglutida, exenatida de liberación prolongada, liraglutida, lixisenatida y semaglutida • Es probable que la deshidratación provoque una enfermedad grave, por lo que los pacientes deben ser monitoreados de cerca. • Se debe fomentar la ingesta adecuada de líquidos y las comidas regulares.
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4	<ul style="list-style-type: none"> • Estos incluyen alogliptina, linagliptina, saxagliptina y sitagliptina • Estos medicamentos generalmente son bien tolerados y pueden continuarse
Insulina	<ul style="list-style-type: none"> • No se debe interrumpir la terapia con insulina • Debe fomentarse la automonitorización regular de la glucemia cada 2 a 4 horas o la monitorización continua de la glucosa. • Ajustar cuidadosamente la terapia regular si es apropiado para alcanzar los objetivos terapéuticos de acuerdo con el tipo de diabetes, las comorbilidades y el estado de salud.

Tabla N° 3. Efectos potenciales de los fármacos (29).

Fármacos	Mecanismo de acción en COVID-19	Efecto en el perfil de glucosa	Efecto en el perfil de lípidos
Corticosteroides	Antiinflamatorio, bloquea la tormenta de citoquinas	Hiper glucemia	Dislipidemia (aumento de CT, LDL, TG)
Lopinavir/Ritonavir	Inhibidores de la proteasa, bloquea la entrada celular viral	Hiper glucemia de lipodistrofia	Dislipidemia (aumento de CT, TG)
Darunavir/Cobicistat	Inhibidores de la proteasa, bloquea la entrada celular viral	Lipodistrofia Hiper glucemia (menos probable en comparación con lopinavir/ritonavir)	Dislipidemia (aumento de TC, TG) (menos probable en comparación con lopinavir/ ritonavir)
Remdesivir	Análogo de adenosina, inhibe la replicación viral	Aumento de la glucosa en sangre observado en el 7% de los pacientes en remdesivir frente al 8% en el grupo placebo	Aumento de los lípidos en sangre observados en el 6% de los pacientes en remdesivir frente al 10% en el grupo placebo
Interferón-b1 (y otros interferones de tipo 1)	Citoquinas, estimulan la inmunidad antiviral innata	Puede provocar daños autoinmunes de las células b, por lo tanto, precipitar o empeorar la diabetes mellitus	Dislipidemia (aumento de la TG principalmente)
Cloroquina/ Hidroxicloroquina	Aumenta el pH endosomal de las células huésped, previene la entrada viral y el inmunomodulador	Mejora el perfil de glucosa y HbA1c en personas con DM2	Mejora el perfil lipídico en personas con DM2 (CT reducido, LDL, TG, efecto variable en HDL)
Azitromicina	El antibiótico macrólido utilizado con hidroxycloroquina, conocido por tener actividad in vitro contra el virus del Zika y el ébola, previene la infección grave del tracto respiratorio en pacientes que sufren de enfermedad viral	Riesgo de disglucemia en personas con diabetes mellitus	No hay datos robustos Ser un inhibidor de la enzima, puede prolongar la vida media de las estatinas
Camostat mesilato	Inhibidores de la proteasa, bloquea la maduración viral y la entrada en las células	Se ha encontrado para reducir los niveles de glucosa en sangre en pacientes tratados con insulina con diabetes mellitus	Alteraciones desconocidas
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal contra IL-6, bloquea la tormenta de citoquinas	Mejora el perfil de glucosa y reduce la HbA1c en personas con artritis reumatoide y diabetes mellitus	Altera el perfil lipídico en personas con artritis reumatoide (aumento de TC, HDL, TG, sin cambios en LDL)
Plasma convaleciente	Proporciona anticuerpos anti-SARS-CoV-2	Desconocido (probablemente no hay efectos)	Desconocido (probablemente no hay efectos)

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 son variables, desde portador asintomático, hasta enfermedad respiratoria aguda y severa (17), según Zhao et al. (19), hay comorbilidades puntuales pueden llegar a exacerbar el cuadro clínico y, por ende, su gravedad, como HTA, DM, enfermedad cerebrovascular, EPOC, aunque, Baradaran et al. (22), encontró que las comorbilidades no parecen ser un requisito previo para la infección sintomática y grave, excepto la HTA. Desde los primeros informes de COVID-19 en China, las altas frecuencias de personas diabéticas hospitalizadas y con desenlace fatal han demostrado su importancia como una factora de riesgo (25), suponiendo un reto de magnas dimensiones, y un problema de salud global (8).

La tasa de pacientes diabéticos varía según la ubicación del paciente, la edad, el método de prueba y criterios de hospitalización, con prevalencia global del 5,3% y 34% (2,21), mayor prevalencia en hombres, edad mayor a 60 años (27,26), donde la edad avanzada de los pacientes con diabetes sugiere que existe una alta tasa de pacientes con DM2 (21,27), además, la gravedad y la mortalidad fueron más altas que en pacientes sin diabetes (2), con alto riesgo enfermedad grave/crítica y un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria (8,26).

Según Jeong et al. (1), los diabéticos son vulnerables a las infecciones debido a la hiperglucemia, función inmunológica deteriorada, complicaciones vasculares y comorbilidades tales como hipertensión, dislipidemia y enfermedad cardiovascular. Además, fisiopatológicamente encontró una entrada eficaz del virus a las células por aumento de la expresión de ECA-2, mayor tiempo de eliminación viral, disminución de la función de las células T, aparte de los mecanismos habituales (alteración de la quimiotaxis de neutrófilos y fagocitosis) por lo que la diabetes predispone a las infecciones de vías respiratorias bajas y urinarias (17,38,39).

En la patología respiratoria, la respuesta de los monocitos en pacientes con enfermedad mal controlada con hiperglucemia estaba gravemente afectado en comparación con el de pacientes con enfermedad bien controlada y personas

sanas. La inflamación crónica de bajo grado es una característica común en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. (2).

La DM se asoció con resultados desfavorables que incluyen COVID-19 grave, SDRA, necesidad de atención en la UCI y progresión de la enfermedad, hasta el desenlace fatal (2), en que los pacientes con DM2 presentan frecuentemente desenlace fatal frente a los DM1 (33). Conjuntamente, el aumento de probabilidades de muerte hospitalaria aumenta en la edad avanzada (≥ 70 años) (46), mayor puntuación en la escala SOFA, y dímero D mayor de 1 $\mu\text{g/mL}$ (24), junto a comorbilidades que juegan un rol determinante en la evolución clínica (47). La magnitud de la problemática llega a tal punto, que los pacientes diabéticos tienen las mayores tasas de transferencias a hospitales de mayor capacidad (34).

De esta manera la interacción bidireccional entre COVID-19 y DM establece un círculo vicioso, en el que COVID-19 conduce al empeoramiento de la disglucemia y la DM (29), resultando en la exacerbación la gravedad (2), los diabéticos tienen otros componentes como hipertensión y dislipidemia. Por tanto, la continuación de un régimen antihipertensivo e hipolipemiante adecuado en todos estos pacientes es de crucial importancia (45).

Un estudio de Corea, mostró que el uso de un inhibidor de DPP-4 se asocia con mejores resultados clínicos (2). De manera similar Hariyanto et al. (42), concluyó que la metformina ha mostrado beneficios en la reducción de la tasa de mortalidad por infecciones por COVID-19. Zhang et al. (2), encontró que el tratamiento con IECA y ARA II tiene el potencial de provocar una regulación positiva de la ECA-2 (38). De esta manera las Sociedades Europea, francesa y Americanas de Cardiología, abogan por el mantenimiento de tratamientos con IECA o ARA II para pacientes infectados por el virus (21).

La orientación provisional de la OMS sobre el manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave cuando por SARS-CoV-2 limita el uso de corticosteroides, considerando el efecto hiperglucémico e impacto de estos fármacos en la respuesta inmunitaria. Por otro lado, la Surviving Sepsis

Campaign recomienda el uso de corticosteroides solo en pacientes graves con ventilación mecánica (15).

CONCLUSIONES

- a. La DM en individuos con COVID-19 es más que la simple suma de dos morbilidades en términos pronósticos. Comprender los mecanismos subyacentes de esta asociación es urgente para afrontar el actual SARS-CoV2, proponer una prevención eficaz a través de vacunas y agentes farmacológicos, así como preparar los sistemas de salud para los desafíos futuros.
- b. Debe entenderse bien la relación fisiopatológica para planificar medidas preventivas y/o proponer estrategias terapéuticas más eficaces. Es posible que la susceptibilidad y el pronóstico varíen según el tipo de DM, edad, duración de la enfermedad, grado de control glucémico, presencia de complicaciones y medicamentos en uso.
- c. La diabetes preexistente de cualquier tipo se asocia significativamente con un mayor riesgo de enfermedad grave / crítica y mortalidad hospitalaria en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19, especialmente si son ancianos, masculinos, que requieren atención especial y cuidados intensivos inmediatos.
- d. Se recomienda continuar los tratamientos ya instaurados para la diabetes junto al tratamiento de sus comorbilidades como HTA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jeong I-K, Yoon KH, Lee MK. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. agosto de 2020;166:108303. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822720305556>
2. Noh J, Chang H-H, Jeong I-K, Yoon KH. Coronavirus Disease 2019 and Diabetes: The Epidemic and the Korean Diabetes Association Perspective. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2020;44(3):372. Disponible en: <https://e-dmj.org/DOIx.php?id=10.4093/dmj.2020.0138>
3. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression: *Diabetes and COVID-19. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(4):395–403. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
4. Stoian AP, Banerjee Y, Rizvi AA, Rizzo M. Diabetes and the COVID-19 Pandemic: How Insights from Recent Experience Might Guide Future Management. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020;18(4):173–5.
5. Cumulative COVID-19 cases reported by countries and territories in the Americas [Internet]. [citado el 14 de julio de 2020]. Disponible en: <https://who.maps.arcgis.com/apps/webappviewer/index.html?id=2203b04c3a5f486685a15482a0d97a87&extent=-17277700.8881%2C-1043174.5225%2C-1770156.5897%2C6979655.9663%2C102100>
6. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clínica Española* [Internet]. mayo de 2020;(xx). Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014256520301442>
7. Kyrou I, Robbins T, Randeve HS. COVID-19 and diabetes: No time to drag our feet during an untimely pandemic. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2020;(xxxx):107621. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107621>
8. Pérez-Martínez P, Carrasco Sánchez FJ, Carretero Gómez J, Gómez-Huelgas R. Resolviendo una de las piezas del puzle: COVID-19 y diabetes tipo 2. *Rev Clínica Española* [Internet]. mayo de 2020;(xx):5–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014256520301351>
9. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Diabetes and Novel Coronavirus Infection: Implications for Treatment [Internet]. Vol. 11, *Diabetes Therapy*. Springer Healthcare; 2020. p. 1915–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00858-2>
10. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet].

2020;8587(20):1–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)

11. Limaye AAP, Hardinger K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Issues related to diabetes mellitus in adults. *UpToDate*. 2020;1–14.
12. Yang Y, Zhong W, Tian Y, Xie C, Fu X, Zhou H. The effect of diabetes on mortality of COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020;99(27):e20913. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32629686>
13. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis [Internet]. Vol. 135, *Medicina Clínica*. 2010. p. 507–11. Disponible en: http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf
14. Linares-Espinós E, Hernández V, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Pello S, Hevia V, Mayor J, et al. Metodología de una revisión sistemática. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2018;42(8):499–506. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2018.01.010>
15. Torres-Tamayo M, Caracas-Portillo NA, Peña-Aparicio B, Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia AX, Martínez-Alvarado M del R. Infección por coronavirus en pacientes con diabetes. *Arch Cardiol México* [Internet]. el 10 de junio de 2020;90(91):67–76. Disponible en: http://www.archivoscardiologia.com/frame_esp.php?id=184
16. Mateos EA. Armando el Rompecabezas Fisiopatológico del COVID-19. *An la Fac Ciencias Médicas* [Internet]. el 30 de agosto de 2020;53(2):105–26. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1816-89492020000200105&lng=es&nrm=iso&tlng=es
17. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Metab* [Internet]. el 1 de mayo de 2020;318(5):E736–41. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00124.2020>
18. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J. Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú. *Tetrahedron Lett*. 2020;28(44):5241–4.
19. Zhao J, Li X, Gao Y, Huang W. Risk factors for the exacerbation of patients with 2019 Novel Coronavirus: A meta-analysis. *Int J Med Sci* [Internet]. 2020;17(12):1744–50. Disponible en: <https://www.medsci.org/v17p1744.htm>
20. Hussain S, Baxi H, Chand Jamali M, Nisar N, Hussain MS. Burden of diabetes mellitus and its impact on COVID-19 patients: A meta-analysis of real-world evidence. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet].

- noviembre de 2020;14(6):1595–602. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402120303179>
21. Bouhanick B, Cracowski J-L, Faillie J-L. Diabetes and COVID-19. Therapies [Internet]. julio de 2020;75(4):327–33. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040595720300950>
 22. Baradaran A, Ebrahimzadeh MH, Baradaran A, Kachooei AR. Prevalence of comorbidities in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Arch Bone Jt Surg. 2020;8(SpecialIssue):247–55.
 23. Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet]. 2020;30(8):1236–48. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.014>
 24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet [Internet]. marzo de 2020;395(10229):1054–62. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620305663>
 25. Pititto BDA, Ferreira SRG. Diabetes and covid-19: more than the sum of two morbidities. Rev Saude Publica [Internet]. el 1 de julio de 2020;54:1–6. Disponible en: <http://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/171883>
 26. Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet]. julio de 2020;30(8):1236–48. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939475320302076>
 27. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetologia [Internet]. el 29 de agosto de 2020;63(8):1500–15. Disponible en:
<http://link.springer.com/10.1007/s00125-020-05180-x>
 28. Wang X, Wang S, Sun L, Qin G. Prevalence of diabetes mellitus in 2019 novel coronavirus: A meta-analysis dd. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. junio de 2020;164(1):108200. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822720304502>
 29. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics dd. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. julio de 2020;14(4):513–7. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402120301144>
 30. Shang L, Shao M, Guo Q, Shi J, Zhao Y, Xiaokereti J, et al. Diabetes Mellitus is Associated with Severe Infection and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Arch Med Res

[Internet]. agosto de 2020;(January). Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0188440920306810>

31. Guo L, Shi Z, Zhang Y, Wang C, Do Vale Moreira NC, Zuo H, et al. Comorbid diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID-19 patients in China: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. agosto de 2020;166(December 2019):108346. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822720305982>
32. Liu Z, Li J, Huang J, Guo L, Gao R, Luo K, et al. Association Between Diabetes and COVID-19: A Retrospective Observational Study With a Large Sample of 1,880 Cases in Leishenshan Hospital, Wuhan. En: *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2020. p. 1–7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.00478/full>
33. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Type 1 and Type 2 Diabetes and COVID-19 Related Mortality in England: A Whole Population Study. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020;(May). Disponible en: <https://www.ssrn.com/abstract=3605225>
34. Chang MC, Park Y-K, Kim B-O, Park D. Risk factors for disease progression in COVID-19 patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. el 23 de diciembre de 2020;20(1):445. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05144-x>
35. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. abril de 2020;162:108142. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822720303922>
36. De Francesco EM, Vella V, Belfiore A. COVID-19 and Diabetes: The Importance of Controlling RAGE. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. el 14 de julio de 2020;11(July):1–6. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.00526/full>
37. Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, Bahari Z. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging”. *Inflamm Res* [Internet]. el 11 de septiembre de 2020;69(9):825–39. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00011-020-01372-8>
38. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. julio de 2020;14(4):303–10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402120300631>
39. Marhl M, Grubelnik V, Magdič M, Markovič R. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. julio de 2020;14(4):671–7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402120301326>

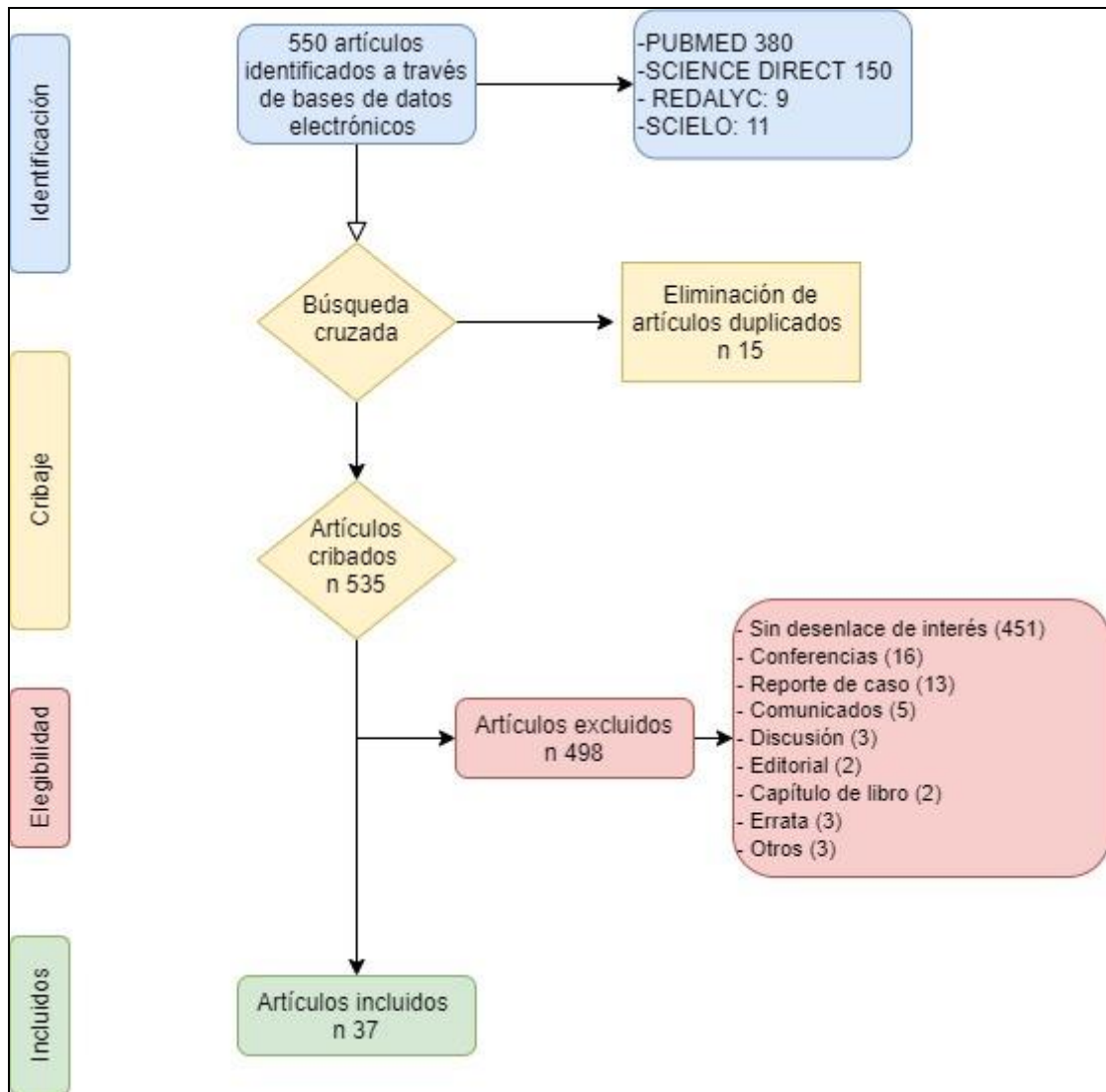
40. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res* [Internet]. el 28 de diciembre de 2020;21(1):198. Disponible en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01462-5>
41. ILIAS I, JAHAJ E, KOKKORIS S, ZERVAKIS D, TEMPERIKIDIS P, MAGIRA E, et al. Clinical Study of Hyperglycemia and SARS-CoV-2 Infection in Intensive Care Unit Patients. *In Vivo (Brooklyn)* [Internet]. el 31 de agosto de 2020;34(5):3029–32. Disponible en: <http://iv.iijournals.org/lookup/doi/10.21873/invivo.12136>
42. Hariyanto TI, Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes Med* [Internet]. septiembre de 2020;19(January):100290. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S245184762030110X>
43. Jagat J M, Kalyan K G, Subir R. Use of pioglitazone in people with type 2 diabetes mellitus with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Boon or bane? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. septiembre de 2020;14(5):829–31. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402120301843>
44. Formiga F, Tarazona-Santabalbina FJ. Diabetes y COVID-19 en el adulto mayor, simbiosis nociva. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. agosto de 2020;(xx):7–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211139X20301347>
45. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. junio de 2020;8(6):546–50. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858720301522>
46. Kim MK, Jeon J-H, Kim S-W, Moon JS, Cho NH, Han E, et al. The Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Moderate-to-Severe Coronavirus Disease 2019 Infection and Diabetes in Daegu, South Korea. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2020;44(4):602. Disponible en: <https://e-dmj.org/DOLx.php?id=10.4093/dmj.2020.0146>
47. Kammar-García A, Vidal-Mayo J de J, Vera-Zertuche JM, Lazcano-Hernández M, Vera-López O, Segura-Badilla O, et al. Impact of Comorbidities in Mexican SARS-CoV-2-Positive Patients: A Retrospective Analysis in a National Cohort. *Rev Investig Clínica* [Internet]. el 23 de junio de 2020;72(3). Disponible en: http://www.clinicalandtranslationalinvestigation.com/frame_esp.php?id=284

GLOSARIO

- **PRISMA:** es un conjunto mínimo de elementos, basados en evidencias, para ayudar a presentar informes de revisiones sistemáticas y meta-análisis.
- **MeSH:** es el tesoro de Medline, un vocabulario controlado que contiene los descriptores utilizados en la base de datos.
- **Pubmed:** es un motor de búsqueda de libre acceso que permite consultar principal y mayoritariamente los contenidos de la base de datos MEDLINE, aunque también una variedad de revista científicas de similar calidad pero que no son parte de MEDLINE. A través de este buscador es posible acceder a referencias bibliográficas y resúmenes de estos artículos de investigación biomédica.
- **SOFA:** es una escala sencilla para identificar la disfunción o fracaso de órganos fundamentales
- **Dislipidemia:** es la elevación anormal de concentración de grasas en la sangre (colesterol, triglicéridos, colesterol HDL y LDL).

ANEXOS

Anexo N° 1. Diagrama de resultados identificados a través de la búsqueda exhaustiva en base de datos



Anexo N° 2. Evaluación del riesgo de sesgo para los estudios incluidos en la revisión bibliográfica

Posibles riesgos de sesgos Estudios incluidos	Generación de secuencia aleatoria	Ocultamiento de la secuencia	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva
Baradaran A. et al. 2020. Pubmed.	+	+	-	-	+	+
Guo Li. et al. 2020. Science Direct.	-	-	-	+	+	+
Hussain S. et al. 2020. Science Direct.	-	-	+	+	+	+
Mantovani A. et al. 2020. Science Direct.	?	?	-	-	+	+
Shang L. et al. 2020. Science Direct.	+	+	+	+	+	?
Zhao J. et al. 2020. Pubmed.	?	?	+	+	+	?
Wang X. et al. 2020. Science Direct.	+	+	+	+	+	+
Liu Z. et al. 2020. Pubmed.	-	-	+	+	?	?
Zhou F. et al. 2020. Pubmed.	+	+	+	+	?	+
Cariou B. et al. 2020. Pubmed.	-	-	+	+	?	?
Suárez V. et al. 2020. Science Direct.	+	+	+	+	?	?
Ilias I. et al. 2020. Pubmed.	?	?	+	+	+	+
Barron E. et al. 2020. Science Direct.	+	+	+	+	+	?
Kammar A. et al. 2020. Scielo.	-	-	+	+	?	?
Kim M. et al. 2020. Pubmed.	?	?	-	-	+	+
Mejía F. et al. 2020. Scielo.	-	-	+	+	?	?



Bajo riesgo de sesgo



Riesgo incierto de sesgo



Alto riesgo de sesgo

Anexo N° 3. Diseño del mapa organizacional de la revisión bibliográfica sobre “diabetes mellitus y COVID-19”.

MAPA ORGANIZACIONAL						
#	AUTOR, AÑO, BASE DE DATOS	DISEÑO	PROPÓSITO	MUESTRA	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
1	Baradaran A. et al. 2020. Pubmed. (22)	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar la prevalencia de comorbilidades en los pacientes confirmados con COVID-19.	9,249 pacientes	La edad media de los pacientes diagnosticados fue de 51 años. La relación hombre / mujer fue de 55 a 45. El hallazgo más prevalente en los pacientes confirmados con COVID-19 fue la hipertensión, que se encontró en 1/5 de los pacientes (21%).	La infección por COVID-19 parece afectar a todas las razas, sexos y edades, independientemente del estado de salud. El riesgo de enfermedad sintomática y grave puede ser mayor debido a la edad más avanzada que suele ir acompañada de comorbilidades.
2	Guo L. et al. 2020. Science Direct. (31)	Metaanálisis	o evaluar la asociación de la diabetes comorbilidad con covid-19 gravedad o mortalidad en china	8807 pacientes	La mayoría de los casos se derivaron de la provincia de Hubei. Se observó un bajo grado de heterogeneidad en las estimaciones de riesgo en los estudios incluidos. El metaanálisis mostró que había una asociación significativa de diabetes preexistente con la gravedad de la enfermedad o la muerte. El RR combinado fue 2,96	La diabetes comórbida se asoció con un mayor riesgo de gravedad de la enfermedad o muerte en pacientes chinos con COVID-19
3	Hussain S. et al. 2020. Science Direct. (20)	Metaanálisis	Comprender la prevalencia combinada de diabetes en pacientes infectados con COVID-19. También intentamos calcular el riesgo de mortalidad e ingresos en la UCI en pacientes con COVID-19 con y sin diabetes.	23007 pacientes	Se encontró que la prevalencia combinada de diabetes en pacientes infectados con COVID-19 era del 15%.	Este metaanálisis encontró una alta prevalencia de diabetes y una mayor mortalidad y riesgo de ingreso a la UCI en pacientes con COVID-19 con diabetes.
4	Mantovani A. et al. 2020.	Metaanálisis	Estimar la prevalencia de diabetes	78.874 hospitalizados	La diabetes preexistente se asoció con un riesgo aproximadamente dos veces mayor de	La diabetes preexistente se asocia significativamente con un mayor

	Science Direct. (26)		establecida y su asociación con la gravedad clínica y la mortalidad hospitalaria asociada a covid-19.		tener una enfermedad grave / crítica por COVID-19 y tres veces mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria	riesgo de enfermedad grave / crítica y mortalidad hospitalaria en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19
5	Shang L. et al. 2020. Science Direct. (30)	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar si la diabetes mellitus (DM) aumentaría el riesgo de infección grave y muerte en pacientes con COVID-19.	31.067 pacientes	Los pacientes con COVID-19 con DM tenían tasas de infección grave y de mortalidad por casos más altas en comparación con los que no tenían DM (21,4 frente a 10,6% y 28,5 frente a 13,3%, respectivamente) Los pacientes con COVID-19 con DM tenían un riesgo significativamente elevado de infección grave y mortalidad	La DM se asocia con un mayor riesgo de infección grave y una mayor mortalidad en pacientes con COVID-19. Nuestro estudio sugiere que los médicos deberían prestar más atención al seguimiento y tratamiento de los pacientes con DM COVID-19.
6	Zhao J. et al. 2020. Pubmed. (19)	Metaanálisis	Realizar el metaanálisis de los factores de riesgo de exacerbación de la neumonía infectada por el nuevo coronavirus.	179 pacientes	Se encontró que varios factores importantes aumentaban significativamente el riesgo de exacerbaciones en pacientes con NCIP, e incluían hipertensión, enfermedades cardiovasculares, EPOC, disnea, mialgia o fatiga, pero varios factores como el género, la diabetes.	Se confirmó que varios factores de riesgo mejoran significativamente el riesgo de exacerbación en pacientes con NCIP, lo cual fue muy importante para la predicción y el tratamiento de la exacerbación de estos pacientes.
7	Wang X. et al. 2020. Science Direct. (28)	Metaanálisis	Evaluar sistemáticamente la prevalencia de diabetes mellitus y covid-19.		La prevalencia de DM en pacientes graves con 2019-nCoV fue del 17%. La prevalencia de DM en pacientes graves con 2019-nCoV fue significativamente mayor que en los pacientes moderados con 2019-nCoV	Hasta donde sabemos, este trabajo es el primer informe que muestra la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con 2019-nCoV, que es beneficioso para prevenir la propagación de 2019-nCoV en el futuro.
8	Liu Z. et al. 2020. Pubmed. (32)	Estudio observacional retrospectivo de un solo centro	Para investigar los cursos clínicos y los resultados de los pacientes con diabetes mellitus con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en Wuhan.	1.880 pacientes	La tasa de mortalidad en pacientes con o sin diabetes fue del 2,9% (n = 4) y del 1,1% (n = 9), respectivamente (p = 0,114). Los análisis de regresión de Cox univariados y multivariados y las curvas de Kaplan-Meier no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin diabetes	Los resultados de nuestro estudio sugirieron que la diabetes no tuvo ningún efecto sobre el pronóstico de los pacientes con COVID-19, pero tuvo una asociación negativa con sus cursos clínicos. Estos resultados pueden ser útiles para los médicos en el manejo de pacientes diabéticos con COVID-

						19.
9	Zhou F. et al. 2020. Pubmed. (24)	Un estudio de cohorte retrospectivo	Para explorar los factores de riesgo de muerte en el hospital para los pacientes y describir la evolución clínica de los síntomas, replicación viral.	191 pacientes	91 (48%) pacientes tenían una comorbilidad, siendo la hipertensión la más común (58 [30%] pacientes), seguida de la diabetes (36 [19%] pacientes) y la enfermedad coronaria (15 [8%] pacientes).	Los posibles factores de riesgo de edad avanzada, puntuación SOFA alta y dímero D mayor de 1 µg / ml podrían ayudar a los médicos a identificar a los pacientes con mal pronóstico en una etapa temprana.
10	Cariou B. et al. 2020. Pubmed. (27)	Estudio observacional multicéntrico	Identificar las características clínicas y biológicas asociadas con la gravedad de la enfermedad y el riesgo de mortalidad en personas con diabetes hospitalizadas por covid-19.	1317 participantes	En el análisis univariante, características antes de la admisión significativamente asociados con el resultado primario fueron el sexo, el IMC y el tratamiento previo con bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), pero no la edad, el tipo de diabetes, la HbA1c, las complicaciones diabéticas o las terapias hipoglucemiantes.	En personas con diabetes hospitalizadas por COVID-19, el IMC, pero no el control de glucosa a largo plazo, se asoció positiva e independientemente con la intubación traqueal y / o la muerte dentro de los 7 días. Juicio
11	Suárez V. et al. 2020. Science Direct. (6)	Estudio retrospectivo	Analizar los datos epidemiológicos, demográficos y clínicos.	19.224 casos	Los pacientes fallecidos tenían una o múltiples comorbilidades, principalmente hipertensión (45,53%), diabetes (39,39%) y obesidad (30,4%). En los primeros 64 días de epidemia, China había reportado 80.304 casos con una tasa de mortalidad del 3,66%	Nuestros resultados indican la transmisión temprana de COVID-19 en México. La epidemiología descriptiva muestra las similitudes entre los casos de COVID-19 de México y China.
12	Ilias I. et al. 2020. Pubmed. (41)	Estudio clínico	Describir el curso de la glucemia en pacientes críticamente enfermos con síndrome respiratorio agudo severo infección por coronavirus-2 (SARS-CoV2)	36 pacientes	Veinte de los 36 pacientes presentaron hiperglucemia; Se administraron breves infusiones intravenosas de insulina de acción corta a seis pacientes. Al 29 de mayo de 2020, 11 pacientes habían fallecido (siete con hiperglucemia).	En nuestra serie de pacientes de la UCI con infección por SARS-CoV-2 y sin antecedentes de diabetes, un número sustancial de pacientes tenía hiperglucemia, en un grado más alto de lo esperado por el estrés de una enfermedad crítica, lo que da crédito a los informes que especulaban asociación tentativa entre SARS-CoV-2 e hiperglucemia.
13	Barron E. et al. 2020. Science	Un estudio de población	Asociaciones con muerte	263,830 personas	Un tercio de muertes ocurrió en personas con diabetes: 7.466 (31,4%) con diabetes	Este análisis a nivel nacional en Inglaterra demuestra que todos los

	Direct. (33)	completa	intrahospitalaria, ajustando por factores demográficos y comorbilidades		tipo 2 y 365 (1,5%) con diabetes tipo 1. Las tasas brutas de mortalidad por 100.000 personas durante los 72 días para la población general y para las personas con diabetes tipo 1 y tipo 2 fueron 38,8, 138,3 y 260,6 respectivamente. Ajustado por edad, sexo, privaciones, etnia y región geográfica, las personas con diabetes tipo 1 y tipo 2 tenían 3,50 y 2,03 veces las probabilidades respectivamente de morir en el hospital con COVID-19 en comparación con aquellos sin diabetes	tipos de diabetes se asocian de forma independiente con un aumento significativo del riesgo de muerte intrahospitalaria con COVID-19.
14	Kammar A. et al. 2020. Scielo. (47)	Estudio observacional retrospectivo	Evaluar el impacto de las comorbilidades en la tasa de letalidad y el desarrollo de eventos adversos en pacientes positivos para el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en la población mexicana	13,842 pacientes	La edad media de los pacientes fue de 46,6 ± 15,6 años, el 42,3% (n = 5853) de los casos fueron mujeres, el 38,8% de los pacientes fueron hospitalizados, el 4,4% fueron intubados, el 29,6% desarrolló neumonía y el 4,4% presentó enfermedad crítica.	El número de comorbilidades puede ser un factor determinante en la evolución clínica y sus resultados en pacientes con SRAS-CoV-2 positivo
15	Kim M. et al. 2020. Pubmed. (46)	Multicéntrico estudio observacional y	Evaluó las características clínicas y los resultados del covid-19 de moderado a grave en pacientes con diabetes	1.082 pacientes	En comparación con el grupo sin DM (n = 847), los pacientes con DM (n = 235) eran mayores, presentaban mayor mortalidad y requerían cuidados más intensivos. Incluso después de la compatibilidad con PS, los pacientes con DM mostraron una enfermedad más grave y la DM siguió siendo un factor pronóstico de mayor mortalidad (índice de riesgo, 2,40; intervalo de confianza del 95%, 1,38 a 4,15).	La DM es un factor de riesgo significativo para la gravedad y mortalidad de COVID-19. Nuestros hallazgos implican que los pacientes con COVID-19 con DM, especialmente si son ancianos, requieren atención especial y cuidados intensivos inmediatos.
16	Mejía F. et al. 2020. Scielo. (18)	Cohorte retrospectiva	Identificar las características clínicas y factores asociados a	369 historias clínicas	El 68,56% presentaba al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes obesidades (42,55%), diabetes mellitus	Nuestro estudio muestra que la edad mayor a 60 años y el nivel de hipoxemia presente al momento

			mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19		(21,95%) e hipertensión arterial (21,68%). La mediana de duración de síntomas anterior al ingreso hospitalario fue de 7 días (RIC: 5-10). La mortalidad intrahospitalaria encontrada fue del 49,59%.	de la admisión al hospital son factores asociados de forma independiente a la mortalidad intrahospitalaria.
17	Hussain A. et al. 2020. Science Direct. (35)	Revisión bibliográfica	Para revisar brevemente las características generales del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) y proporcionar una mejor comprensión de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en personas con diabetes y su manejo.		El espectro clínico de COVID-19 es heterogéneo y va desde síntomas leves similares a los de la gripe hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia orgánica múltiple y muerte. Se informa que la edad avanzada, la diabetes y otras comorbilidades son predictores significativos de morbilidad y mortalidad.	Se hacen sugerencias sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos de la relación entre diabetes y COVID-19, y su manejo. No se pueden sacar conclusiones definitivas sobre la base de la evidencia limitada actual. Se necesitan más investigaciones sobre esta relación y su manejo clínico.
18	Hariyanto T. et al. 2020. Science Direct. (42)	Revisión bibliográfica	Analizar el beneficio potencial del uso de metformina en la reducción de la tasa de mortalidad por infección por COVID-19.		En nuestro análisis se incluyeron un total de 5 estudios con un total de 6937 pacientes. Nuestro metaanálisis mostró que el uso de metformina está asociado con la reducción de la tasa de mortalidad por infecciones por COVID-19	La metformina ha mostrado beneficios en la reducción de la tasa de mortalidad por infecciones por COVID-19. Se debe advertir a los pacientes con diabetes que continúen tomando metformina a pesar del estado de infección por COVID-19.
19	Marhl M. et al. 2020. Science Direct. (39)	Revisión bibliográfica	Investigar los orígenes fisiológicos de esta observación clínica que relaciona la diabetes con la gravedad y el resultado adverso del COVID-19.		La minería de datos reveló tres vías fisiopatológicas que vinculan la diabetes y el COVID-19. La primera vía indica un mayor riesgo de COVID-19 debido a una desregulación de la enzima convertidora de angiotensina 2.	Los biomarcadores revelados se pueden aplicar directamente en la práctica clínica. En el caso de los pacientes recién infectados, es necesario verificar el historial médico en busca de evidencia de una desregulación crónica a largo plazo de estos biomarcadores. En particular, los pacientes con diabetes, pero también aquellos con estado prediabético, merecen una atención especial.

20	Mateos E. 2020. Scielo. (16)	Narrativa de revisión	Profundizar en los aspectos fisiopatológicos de la infección por SARS-CoV2.	centrado sobre todo en la capacidad del virus de alterar el delicado balance entre la angiotensina II y sus antagonistas, analizar las posibles razones de la peor evolución en un subgrupo de pacientes y proponer medidas terapéuticas enfocadas en estos hallazgos. El SARS-CoV2 infecta células que expresan el receptor primario para el virus, la enzima ACE2, presente en epitelio intestinal y respiratorio, así como en endotelio.		
21	Chang M. et al. 2020. Pubmed. (34)	Estudio de cohorte retrospectivo	Evaluar las diferencias en los datos demográficos y clínicos entre los grupos curados y transferidos	211 pacientes	Un análisis logístico multivariado mostró que la temperatura corporal, los escalofríos, los hallazgos iniciales de la radiografía de tórax y la presencia de diabetes se asociaron significativamente con la predicción de la progresión a la etapa grave de COVID-19 ($p < 0,05$). La razón de probabilidades de transferencia en pacientes con COVID-19 aumentó 12,7 veces para hallazgos anormales como nebulosidad o consolidación en la radiografía de tórax inicial, 6,32 veces para síntomas iniciales de escalofríos y 64,1 veces para diabetes	Incluso si los pacientes están asintomáticos o tienen síntomas leves, los médicos deben observar de cerca a los pacientes con COVID-19 que presenten escalofríos, temperatura corporal > 37,5 ° C, hallazgos de neumonía en la radiografía de tórax o diabetes.
22	Jagat J. et al. 2020. Science Direct. (43)	Revisión narrativa	Revisar la seguridad de la pioglitazona en personas con DM2 y COVID-19 leve / moderado		Los medicamentos, incluida la pioglitazona, que regulan al alza la expresión tisular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), podrían tener una función doble en COVID-19; por un lado, podrían aumentar el riesgo de infección, ya que el SARS-CoV2 usa ACE2 como correceptor para ingresar a las células alveolares, pero, por otro lado, al reducir los niveles de angiotensina II, pueden proteger contra la lesión pulmonar aguda.	La pioglitazona tiene más potencial de beneficio que de daño, y puede continuarse en personas con DM2 y COVID-19 leve / moderado, a menos que existan contraindicaciones específicas para su uso. Existe una necesidad urgente de evaluar los resultados clínicamente relevantes en personas con diabetes y COVID-19 basándose en el tratamiento antidiabético inicial, en particular pioglitazona.
23	Singh A. et al. 2020. Science Direct. (38)	Narrativa de revisión	Revisar y analizar los datos sobre la asociación entre diabetes y COVID-19, fisiopatología de la	aumento en la incidencia y severidad de COVID-19 en pacientes con diabetes. COVID-19 podría tener efecto sobre la fisiopatología de la diabetes. El control de la glucosa en sangre es importante no solo para los pacientes infectados con COVID-19, sino también para aquellos que no tienen la enfermedad.		

			enfermedad en diabetes y manejo de pacientes con diabetes que desarrollan infección COVID-19.	
24	Pal R. et al. 2020. Science Direct. (29)	Revisión narrativa	Revisar las interacciones bidireccionales entre COVID-19 y diabetes mellitus.	La inmunidad innata comprometida, el entorno de citocinas proinflamatorias, la expresión reducida de ACE2 y el uso de antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona en personas con diabetes mellitus contribuyen a un pronóstico desfavorable en COVID-19. La interacción bidireccional entre COVID-19 y diabetes mellitus establece un círculo vicioso en el que COVID-19 conduce al empeoramiento de la disglucemia y la diabetes mellitus, a su vez, exacerba la gravedad de COVID-19.
25	Noh J. et al. 2020. Pubmed. (2)	Revisión bibliográfica	La diabetes se ha asociado con resultados más graves y una mayor mortalidad en los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en comparación con la morbilidad y la mortalidad en pacientes sin diabetes. Varios mecanismos pueden desempeñar un papel en esta mayor morbilidad y mortalidad, especialmente la hiperglucemia no controlada, un sistema inmunológico deteriorado, estados proinflamatorios preexistentes, múltiples comorbilidades y señalización desregulada de la enzima convertidora de angiotensina 2.	
26	Jeong I. et al. 2020. Science Direct. (1)	Revisión bibliográfica	La diabetes es uno de los principales factores de riesgo de desenlace fatal del COVID-19. Los pacientes con diabetes son vulnerables a las infecciones debido a la hiperglucemia; función inmunológica deteriorada; complicaciones vasculares; y comorbilidades tales como hipertensión, dislipidemia y enfermedad cardiovascular. Además, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es un receptor del SARS-CoV-2 en el cuerpo humano.	
27	Williams D. et al. 2020. Pubmed. (9)	Revisión bibliográfica	El nuevo brote de coronavirus (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 [SARS-CoV-2]) que se originó en diciembre de 2019 ha provocado una pandemia mundial que afecta a millones de personas en casi 200 países. Las personas con diabetes parecen desarrollar formas más graves de la enfermedad y requerir el apoyo de la unidad de cuidados intensivos y / o ventilación mecánica con más frecuencia que aquellas con otras condiciones médicas subyacentes.	
28	Torres M. et al. 2020. Scielo. (15)	Revisión bibliográfica	La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, compleja, multifactorial, que se caracteriza por alteración en el metabolismo de la glucosa, las grasas y las proteínas. Los pacientes que la padecen con frecuencia cursan con hiperglucemia y la enfermedad arterial coronaria es la principal causa de muerte. Las comorbilidades que se asocian a la diabetes son: sobrepeso y obesidad, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia aterogénica y en algunos pacientes enfermedad vascular periférica, daño renal, neuropatía y retinopatía.	
29	Pititto B. et al. 2020. Pubmed. (25)	Revisión bibliográfica	La pandemia de la enfermedad del coronavirus 2019 (covid-19) ha provocado una emergencia de salud pública en todo el mundo. El riesgo, la gravedad y la mortalidad de la enfermedad se han asociado con enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes mellitus. La evidencia acumulada ha causado gran preocupación en países con alta prevalencia de esta morbilidad, como Brasil.	

30	Muniyappa R. y Gubbi S. 2020. Pubmed. (17)	Revisión bibliográfica	La pandemia de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), una enfermedad causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), está causando una morbilidad y mortalidad sustanciales. La edad avanzada y la presencia de diabetes mellitus, hipertensión y obesidad aumentan significativamente el riesgo de hospitalización y muerte en pacientes con COVID-19.
31	Dhont S. et al. 2020. Pubmed. (40)	Revisión bibliográfica	La pandemia de la enfermedad del nuevo coronavirus de 2019 (COVID-19) es una crisis global que desafía a los sistemas de salud en todo el mundo. Muchos pacientes se presentan con una notable desconexión en reposo entre hipoxemia profunda, pero sin signos proporcionales de dificultad respiratoria (es decir, hipoxemia feliz) y puede ocurrir un rápido deterioro.
32	Formiga F. et al. 2020. Science Direct. (44)	Revisión bibliográfica	Durante mucho tiempo recordaremos el mes de diciembre del año 2019. En esa fecha empezaron a llegar noticias procedentes de Wuhan (en la provincia china de Hubei) sobre la hospitalización de pacientes con afecciones respiratorias graves. Posteriormente, el 7 de enero de 2020 las autoridades chinas identificaron un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae como agente causal del brote.
33	Bouhanick, B. et al. 2020. Science Direct. (21)	Revisión bibliográfica	Según informes anteriores, la diabetes parece ser un factor de riesgo que agrava los eventos clínicos graves causados por COVID-19. Pero, ¿es la diabetes per se un factor de riesgo que aumenta la probabilidad de contraer el virus? Este documento discutirá este punto. No hay muchos datos de investigación sobre fármacos antidiabéticos en este contexto. Aún no se ha descrito la posible influencia de los agentes hipoglucemiantes sobre la gravedad de COVID-19.
34	Meftahi G. et al. 2020. Pubmed. (37)	Revisión bibliográfica	En resumen, parece que los adultos jóvenes han equilibrado las redes de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Por lo tanto, su sistema inmunológico equilibrado puede limitar la progresión de la infección por COVID-19. Sin embargo, los pacientes ancianos no tienen el mismo equilibrio respuesta inmune como adultos jóvenes.
35	Bornstein S. et al. 2020. Science Direct. (45)	Revisión bibliográfica	La diabetes es una de las comorbilidades más importantes relacionadas con la gravedad de las tres infecciones por coronavirus patógenos humanos conocidas, incluido el síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2. Los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de complicaciones graves, incluido el síndrome de dificultad respiratoria del adulto y la insuficiencia multiorgánica. Según la región mundial, entre el 20 y el 50% de los pacientes de la pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) tenían diabetes.
36	De Francesco E. et al. 2020. Pubmed. (36)	Revisión bibliográfica	La reciente pandemia que se avecina de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que tiene un 80% de homología con el SARS-CoV-1 y un 50% de homología con el medio Virus del síndrome respiratorio del este (MERS), ambos patógenos probablemente se originan en murciélagos
37	Pérez P. et al. 2020. Science Direct. (8)	Revisión bibliográfica	La eclosión de la pandemia por COVID-19 supone un reto de enormes dimensiones, y la gran presencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población actual hace que sea un problema de salud en el que centrar nuestros esfuerzos para dar la mejor respuesta a nuestros pacientes, que son más vulnerables al desarrollo de la infección y candidatos a presentar cuadros clínicos más graves

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **MARÍA FERNANDA SALCEDO POLO**, portador(a) de la cédula de ciudadanía **No. 0104718598**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**DIABETES MELLITUS Y COVID-19**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, NOVIEMBRE de 2020



MARÍA FERNANDA SALCEDO POLO

C.I. 0104718598