

PREGUNTA 67:

¿ CUÁL ES EL TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE MÁS EFECTIVO EN LAS PERSONAS CON DM2 EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2?

AUTORES

- Francisco M. Adán Gil *Equipo de atención primaria Épila. Zaragoza*
- Alberto León Estella *CAP Torredembarra . Tarragona. Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla*

■ Marzo 2021 (Última revisión)

Desde el primer caso de un trabajador de un mercado de la ciudad china de Wuhan en diciembre de 2019 afectado de una neumonía grave e insuficiencia respiratoria atribuido a una infección por coronavirus de tipo 2 (SARS-CoV-2: *severe acute respiratory síndrome coronavirus 2*) hasta el momento actual, el mundo ha sido sacudido por una pandemia declarada por la OMS el 11 de marzo de 2020 (COVID-19: *coronavirus disease 2019*), de dimensiones incalculables tanto en el terreno sanitario como socioeconómico y en todos los ámbitos de la vida.

Aunque lo novedoso de esta situación obliga a ser cauto en las afirmaciones médicas, desde 2020 se han llevado a cabo estudios primarios y metaanálisis que han podido documentar un aumento de la prevalencia de formas graves de presentación de la COVID-19 con mayor severidad de la neumonía y tendencia al distress respiratorio del adulto, con una mortalidad hasta tres veces superior en el paciente con diabetes¹⁻³. Por el contrario, la predisposición a esta infección en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no ha sido demostrada⁴. Es decir, la persona con DM2 no parece tener mayor riesgo de ser infectado por el coronavirus de tipo 2, pero si sufre COVID-19 su pronóstico es más desfavorable. Un reciente estudio español apunta a la hiperglucemia, incluso en personas sin diabetes, como un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con COVID-19⁵.

A día de hoy no hay evidencia de que el coronavirus de tipo 2 pueda desencadenar una diabetes, pero sí parece plausible que la infección pueda afectar a la función pancreática endocrina y empeorar el control glucémico del paciente con diabetes. La obesidad y la hipertensión arterial, a menudo presentes en el paciente con DM2, se asocian a una mayor severidad de la COVID-19^{6,7}. La DM2 parece regular a la baja el sistema inmune innato y humoral a través de las funciones de neutrófilos y células T. Un mal control previo de la diabetes podría asociarse con una evolución peor de la infección, siendo la cifra de HbA_{1c} un predictor de la severidad de la COVID-19⁸. Igualmente hay estudios que evidencian que un buen control metabólico previo se correlaciona con una significativa reducción en la tasa de mortalidad hospitalaria comparada con sujetos con mal control previo en sus niveles de glucosa sanguínea⁹.

Pero, ¿cuál es el tratamiento hipoglucemiante más efectivo en los pacientes con DM2 en la infección por coronavirus de tipo 2 (COVID-19)? No hemos encontrado ensayos clínicos controlados aleatorizados y solamente estudios retrospectivos de cohortes u observacionales prospectivos. Las principales evidencias disponibles a día de hoy para cada tratamiento se describen a continuación:

- **Metformina:** a la metformina se le atribuyen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras, aunque parecen poco relevantes clínicamente. Hasta la fecha se han llevado a cabo varios estudios retrospectivos, así como un estudio prospectivo¹⁰, algún metaanálisis agrupado de estudios retrospectivos¹¹⁻¹⁴ y un estudio multicéntrico retrospectivo con metodología *propensity-matche*¹⁵, que han

reportado consistentemente resultados favorables en los pacientes en tratamiento con metformina, con menor aparición de complicaciones como síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) o insuficiencia cardíaca, mayores y más tempranas tasas de alta hospitalaria y también menor mortalidad por COVID-19. El citado estudio CORONADO, no exento de limitaciones metodológicas, demostró una disminución del riesgo relativo en los usuarios de metformina del 35 %¹⁰.

En resumen, con los datos hoy disponibles, el tratamiento con metformina en pacientes con DM2 con COVID-19 se asocia a una mejor evolución de la infección con menor mortalidad. Sin embargo, la evidencia es aún limitada, no pudiendo excluirse por completo variables de confusión. Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados, como el *MET-Covid*¹⁶ cuyos resultados verán la luz a lo largo de este año 2021, para fijar esta evidencia.

- **Sulfonilureas (SU) y glinidas:** pocos son los datos disponibles hasta hoy en DM2 y COVID-19 con estos fármacos. Varios estudios retrospectivos^{17,18} han comunicado ausencia de perjuicio o beneficio en los usuarios de SU, resultados que han sido corroborados por algún estudio de análisis multivariante con metodología *propensity-matched*¹⁹, que no ha encontrado tampoco diferencias en la aparición de formas más severas, ingresos en UCI o mayor mortalidad en usuarios de SU frente al resto. En el estudio CORONADO¹⁰ tampoco hubo diferencias en las tasas de alta hospitalaria o muerte en el grupo combinado de SU y glinidas respecto a los demás. Son, sin embargo, datos escasos que obligan a la prudencia en el empleo de SU en pacientes con DM2 y COVID-19.

- **Pioglitazona:** estudios de laboratorio han demostrado un posible efecto beneficioso en la inflamación pulmonar con una significativa reducción en la producción de citoquinas proinflamatorias incluyendo la IL-6 o el factor de necrosis tumoral TNF^{20,21}; sin embargo, todavía no hay estudios en pacientes con DM2 y COVID-19 en tratamiento con pioglitazona que permitan hacer recomendaciones en uno u otro sentido. Tendremos que esperar a la conclusión de estudios en curso, como el de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, cuyos resultados se esperan en 2021²².

- **iDPP-4:** estudios *in vitro* han demostrado que el receptor DPP-4 junto al ACE-2 serían receptores funcionales del coronavirus de tipo 2, pudiendo los anticuerpos antiDPP-4 disminuir la susceptibilidad a la infección. Se ha sugerido por ello que los iDPP-4 podrían tener un comportamiento favorable en esta infección, unido también a sus efectos antiinflamatorios -capaces de reducir las citoquinas proinflamatorias- antifibróticos e inmunomoduladores. A día de hoy solo hay disponibles un estudio prospectivo y varios retrospectivos en pacientes con DM2 y COVID-19 en tratamiento con iDPP-4.

Los datos son por ello aún poco consistentes, aunque esperanzadores. El estudio SIDIACO-RETRO²³ con 334 pacientes es, hasta la fecha, el mayor estudio retrospectivo con iDPP-4 en pacientes con DM2 y COVID-19 que compara el empleo de sitagliptina con el estándar de cuidados, obteniendo una reducción del 56 % del riesgo relativo en la mortalidad por todas las causas, aunque adolece de carencias metodológicas. Otros ensayos prospectivos¹⁰ o retrospectivos²⁴⁻²⁵ ofrecen también resultados iniciales favorables en las tasas de intubación, formas severas de la enfermedad o altas hospitalarias. Tres ensayos clínicos aleatorizados, dos con linagliptina y otro con sitagliptina, están en curso para evaluar el efecto de iDPP-4 en DM2 y COVID-19 y deberían ofrecer resultados más esclarecedores a lo largo de 2021.

En resumen, en pacientes con contraindicación al empleo de metformina o cuando sea necesaria la intensificación del tratamiento, los iDPP-4 (con una evidencia aún menos robusta que metformina) pueden ser una buena alternativa.

- **Agonistas de los receptores de GLP-1 (arGLP-1):** como los iDPP4, los arGLP-1 parecen tener también efectos antiinflamatorios y en estudios *in vitro* han demostrado modular el sistema renina-angiotensina

pulmonar, reduciendo la aparición de citoquinas proinflamatorias, sugiriendo un posible papel en la infección por coronavirus de tipo 2²⁶. Pocos estudios han evaluado el efecto de los arGLP-1 en pacientes con DM2 y COVID-19¹⁷, sin encontrar en su mayoría diferencias significativas en la necesidad de intubación, ingresos en UCI, altas hospitalarias o mortalidad, entre ellos el estudio prospectivo CORONADO¹⁰. Los escasos datos disponibles no parecen sugerir la discontinuación de estos fármacos en pacientes no ingresados, salvo contraindicación específica.

- **iSGLT-2:** pese al riesgo de cetoacidosis euglucémica de los iSGLT-2 y a su aumento de expresión de ACE-2 en el riñón, estos fármacos tienen propiedades antiinflamatorias que podrían tener un efecto beneficioso en el proceso de tormenta de citoquinas asociado a la COVID-19. En el caso concreto de la dapagliflozina, esta ha demostrado capacidad para disminuir la acidosis láctica pudiendo revertir potencialmente el equilibrio ácido-base celular durante la hipoxia²⁷.

Existen algunos estudios con iSGLT-2 en pacientes con DM2 y COVID-19 de análisis univariante y multivariante con metodología *propensity matched* que no han mostrado diferencias en la gravedad, ingresos en UCI o mortalidad con iSGLT-2^{17,19}, e incluso descenso en la necesidad de ventilación mecánica¹⁸. Hay en curso un estudio de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y doble ciego frente a placebo con dapagliflozina en pacientes con insuficiencia respiratoria y COVID-19 en sujetos con y sin diabetes (DARE19 study) cuyos próximos resultados deberían aportar luz sobre el empleo de los iSGLT-2 en esta infección. Entretanto la evidencia disponible no sugiere la necesidad de discontinuar este tratamiento hasta la hospitalización, momento en que deberían ser retirados en presencia de comorbilidad o situación de deterioro clínico importante por su riesgo de cetoacidosis.

- **Insulina:** la insulina ejerce efectos inmunomoduladores independientemente del control glucémico e inhibe la síntesis de factores proinflamatorios, incluyendo TNF α e IL-6. Constituye el tratamiento de elección en el paciente con DM2 hospitalizado por COVID-19 moderada o severa, especialmente si la ingesta no es regular o está en tratamiento con glucocorticoides, con un objetivo de rango de glucemia entre 110-180 mg/dl para la mayoría de pacientes no críticos²⁸. En los sujetos en tratamiento previo con insulinas de acción larga o intermedia, en dependencia de su situación nutricional y general, serán necesarios ajustes a la baja en su dosis diaria en función de la ingesta, con corrección de insulina rápida si precisa. En los pacientes en tratamiento previo con dieta, antidiabéticos orales o arGLP-1, una pauta de insulina basal con ajustes de insulina rápida posprandial en función de la ingesta y cifras de glucemia, puede ser lo más indicado en el momento del ingreso. Los pacientes más graves pueden requerir una pauta de infusión continua de insulina intravenosa.

En caso de hospitalización por COVID-19, sobre todo si la ingesta no es adecuada o existe comorbilidad o formas severas de la infección, son frecuentes las situaciones de compromiso hemodinámico o fallo renal agudo y riesgo de acidosis láctica, por lo que la recomendación general es suspender la metformina durante el ingreso. Los iSGLT-2 deberían también discontinuarse debido a su riesgo de deshidratación o contracción de volumen y cetoacidosis euglucémica. Igualmente, los arGLP-1, que pueden causar náuseas y problemas digestivos, deben retirarse por el riesgo de empeoramiento del estado general²⁹.

En la COVID-19 puede aparecer en cualquier momento un fallo renal agudo por depleción de volumen, lesión tubular o glomerular producida por el propio virus, trombosis o rabdiomiolisis entre otras causas, aspecto que debe ser tenido en cuenta a la hora de continuar con un determinado tratamiento antidiabético oral.

En conclusión, con los datos disponibles a día de hoy, metformina es el tratamiento hipoglucemiante más efectivo en pacientes con DM2 e infección por coronavirus de tipo 2 (COVID-19). Si fuera preciso intensificar el tratamiento, los iDPP-4 pueden ser una buena alternativa, a falta de estudios que avalen su posible rol activo en esta infección. iSGLT-2, arGLP-1, pioglitazona, sulfonilureas y glinidas pueden mantenerse en el

paciente no hospitalizado, debiendo recurrir a la insulina en caso de ingreso hospitalario, especialmente en cuadros severos de la infección.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Nivel de evidencia	
2++	El uso de metformina reduce el distress respiratorio del adulto, la insuficiencia cardíaca, mejora las tasas de hospitalización y reduce la mortalidad.
2++	El uso de iDPP-4 reduce el riesgo relativo en la mortalidad por todas las causas, la tasa de intubación, formas severas de la enfermedad y favorece las altas hospitalarias.
2+	El uso de arGLP-1, iSGLT-2, SU o glinidas no ha demostrado diferencias significativas en necesidad de intubación, ingresos en UCI, altas hospitalarias y mortalidad.
Grado de recomendación	
D	En caso de necesidad de intensificación o no tolerancia de la metformina, se sugiere el tratamiento con iDPP-4 o SU o arGLP1 o iSGLT-2 en DM2 con evolución leve de la COVID-19.
✓	Se sugiere el tratamiento con metformina como primera opción terapéutica en DM2 con evolución leve de la COVID-19.
✓	Se sugiere el tratamiento con insulina en situaciones de hospitalización.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
PubMed, Epistemonikos database, Cochrane Library, ADA, NICE y UpToDate medRxiv, preprint y ClinicalTrials.gov	"Diabetes Mellitus" and "Sars-Cov2" and "Covid-19" and "Anti-diabetics agents" and "Hypogluceemic agents" and "Metformin" and "Sulfonylureas" and "Glinidas" and "Pioglitazone" and "DPP-4 inhibitors" and "SGLT2 inhibitors" and "GLP1 receptor agonist" and "Insulin"	Enero 2000-enero 2021

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar A, Arora A, Sharma P, Shrihari A, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):535-545.
2. Aggarwal G, Lippi G, Lavie C, Henry B, Sanchis-Gomar F. Diabetes mellitus association with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *J Diabetes* 2020;12(11):851-855.
3. Mantovani A, Byrne C, Zheng M, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30(8):1236-1248.
4. Pugliese G, Vitale M, Resi V, Orsi E. Is diabetes mellitus a risk factor for CORonaVirus Disease 19 (COVID-19)? *Acta*

Diabetol 2020 57(11):1275-1285.

5. Carrasco-Sánchez F, López-Carmona M, Martínez-Marcos F, Pérez-Belmonte L, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry.
6. Lu L, Zhong W, Bian Z, Li Z, Zhang K, Liang B, et al. A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(4):e18-e25.
7. Huang Y, Lu Y, Huang Y, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2020;113:154378.
8. Merzon E, Green I, Shpigelman M, Vinker S, Raz I, Golan-Cohen A, et al. Haemoglobin A1c is a predictor of COVID-19 severity in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;e3398.
9. Zhu L, She Z, Cheng X, Qin J, Zhang X, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2020; 31(6):1068-1077.
10. Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou P, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia* 2021 (in press).
11. Luo P, Qiu L, Liu Y, Liu X, Zheng J, Xue H, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2020;103(1):69-72.
12. Jiang N, Chen Z, Yin X, Liu L, Yang H, Tan X, et al. Association of metformin with mortality or ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2021 (in press).
13. Crouse A, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *medRxiv preprint* 2021.
14. Abu-Jamous B, Anisimovich A, Baxter J, Mackillop L, Vizcaychipi M, McCarthy A, et al. Associations of comorbidities and medications with COVID-19 outcome: a retrospective analysis of real-world evidence data. *medRxiv preprint* 2021.
15. Bramante C, Ingraham N, Murray T, Marmor S, Hovertsen S, Gronski J, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalized with Covid-19: a retrospective cohort analysis. *Lancet Healthy Longev* 2021;2(1):e34-41.
16. University of Minnesota. MET-Covid Trial-Metformin for Outpatient Treatment and Post-exposure Prophylaxis (PEP) of COVID-19.
17. Izzi-Engbeaya C, Distaso W, Amin A, Yang W, Idowu O, Kenkre J, et al. Severe COVID-19 and diabetes: a retrospective cohort study from three London 2 teaching hospitals. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2021(in press).
18. Dalan R, Ang L, Tan W, Fong S, Tay W, Chan Y, et al. The association of Hypertension and Diabetes Pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, pvaa098.
19. Kim M, Jeon J, Kim S, Moon J, Cho N, 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 & Metabolism Journal* 2020;44(4):602-613.
20. Zhang W, Schwartz E, Permana P, Reaven P. Pioglitazone inhibits the expression of inflammatory cytokines from both monocytes and lymphocytes in patients with impaired glucose tolerance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:2312-2318.
21. Kutsukake M, Matsutani T, Tamura K, Matsuda A, Kobayashi M, Tachikawa E, et al. Pioglitazone attenuates lung injury by modulating adipose inflammation. *J Surg Res* 2014;189(2):295-303.
22. Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Non-blinded, randomized and controlled clinical trial of pioglitazone treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and Covid-19.
23. Solerte S, D'Addio F, Trevisan R, Lovati E, Rossi A, Pastore I, et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter,

- case-control, retrospective, observational study. *Diabetes Care* 2020;43(12): 2999-3006.
24. Mirani M, Favacchio G, Carrone F, Betella N, Biamonte E, Morengi E, et al. Impact of comorbidities and glycemia at admission and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes with COVID-19: a case series from an academic hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care* 2020;43(12): 3042-3049.
 25. Montastruc F, Romano C, Montastruc J, Silva S, Seguin T, Minville V, et al. Pharmacological characteristics of patients infected with SARS-Cov-2 admitted to intensive care unit in South of France. *Therapies (Paris)* 2020;75(4):381-384.
 26. Elkabily A, Sebaiy M. A suggestion of using Ang-(1-7) and/orGLP-1 receptor agonists in high mortality patients with COVID-19. *Trends Med* 2020;20:1-3.
 27. Cure E, Cure M. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes & Metabolic Syndrome. Clin Res Rev* 2020;14(4):405-406.
 28. Umpierrez G, Hellman R, Korytkowski M, Kosiborod M, Maynard G, Montori V, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1):16-38.
 29. Bornstein S, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld A, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:546-550.