

Diabetes y COVID, una importante sindemia negativa

Antonio Hormigo Pozo¹, Francisco Javier García Soidán², Josep Franch-Nadal³, Noelia Sanz Vela⁴

¹Médico de familia. UGC Puerta Blanca (Málaga). Miembro de la Fundación redGDPS. ²Médico de familia. Centro de Salud de Porriño (Pontevedra). Miembro de la Fundación redGDPS. ³Médico de familia. Equipo de Atención Primaria Raval Sud (Institut Català de la Salut). ⁴Enfermera. Centro de Salud de Prosperidad (Madrid). Miembro de la Fundación redGDPS

Palabras clave: sindemia, SARS-CoV-2.

RESUMEN

La sindemia se define como la «coexistencia de dos o más enfermedades que se extienden entre la población por la interacción o sinergia de factores biológicos y sociales». La diabetes mellitus modifica la evolución y el pronóstico del COVID. La metformina ha demostrado mejorar el pronóstico del COVID-19. Existen resultados prometedores con iDPP-4 y asGLP-1.

Nos prometieron que los sueños podrían volverse realidad. Pero se les olvidó mencionar que las pesadillas también son sueños.
Oscar Wilde

Desde hace solo unos meses estamos viviendo unos tiempos únicos e insospechados. El virus SARS-CoV-2 ha sacudido nuestro mundo y nos ha obligado a salir de nuestra zona de confort. Ya no podemos pasar visita como antes y, consecuentemente, no podemos atender igual a las personas con diabetes. Esto nos ha obligado a pensar en nuevas opciones y aplicarlas... con resultados desiguales.

Estamos hablando de una sindemia («coexistencia de dos o más enfermedades que se extienden entre la población por la interacción o sinergia de factores biológicos y sociales») mundial que no sabemos cuánto va a durar, aunque sí que las personas con diabetes tienen un mayor riesgo... ¿o no?

LA EXTENSIÓN DE LAS DOS EPIDEMIAS

Desde hace muchos años sabemos que la diabetes mellitus (DM) está aumentando su prevalencia de forma espectacular. Según la International Diabetes Federation¹, en 2019 en el mundo había 460 millones de adultos con diabetes (un 9,3 % de la población), cifra que se incrementará hasta los 700 millones en 2045 (51 % de incremento), aunque en

algunas regiones como África el incremento será del 143 %. En un año la DM mata a 4,2 millones de personas y obliga a gastar 760 millardos (x10⁹) de dólares.

En el otro lado, tenemos la imparable epidemia de COVID. En el momento de escribir estas líneas (justo en la tercera ola, a mediados de enero 2021), ya ha afectado a más de 72 millones de personas y ha ocasionado más de 1,6 millones de muertes. En breve tendremos una tercera ola que se prevé será peor que las dos anteriores. Y así hasta no sabemos cuándo.

RIESGO DE INFECTARSE POR COVID EN LAS PERSONAS CON DIABETES

En primer lugar, sabemos que las personas con diabetes tienen una mayor susceptibilidad a las enfermedades infecciosas. En general, presentan un retraso de la activación de los mecanismos inmunitarios².

La forma de estudiar este riesgo ha sido a través de la comparación entre las prevalencias de DM tipo 2 en los pacientes ingresados en hospitales con respecto a las prevalencias de DM tipo 2 en la población general. Estudios y metanálisis tanto en China³, como en Italia⁴ o en España⁵ encuentran prevalencias algo superiores en los ingresados. En el caso de España, con una prevalencia poblacional estimada de DM tipo 2 del 13,8 %⁶, vemos que entre los ingresos hos-

pitalarios registrados por la Sociedad Española de Medicina Interna la prevalencia de DM era del 19,4 %.

En Estados Unidos una revisión ha estudiado la prevalencia de DM entre los pacientes COVID-19 no ingresados (6 %), los ingresados (24 %) y los ingresados en UCI (32 %)⁷. En población general de Estados Unidos la prevalencia es del 13,3 %¹.

En resumen, estos datos parecen indicar que el riesgo de presentar un COVID-19 es algo más elevado en las personas con diabetes, pero tal vez este hecho se debe al sesgo de la edad o a la presencia de otras comorbilidades frecuentes en la persona con DM tipo 2. Serán necesarios estudios más precisos del tipo cohortes o casos y controles en Real World Data cuyo objetivo principal sea corroborar esta hipótesis.

LA DIABETES MELLITUS MODIFICA LA EVOLUCIÓN Y EL PRONÓSTICO DEL COVID

Sobre este punto ya existen pocas dudas. El pronóstico del COVID-19 viene marcado en gran parte por la respuesta inflamatoria del organismo. Todas aquellas entidades clínicas que supongan una inflamación crónica de bajo grado contribuirán a un peor pronóstico. No olvidemos que la persona con DM tipo 2 en realidad es un paciente crónicamente inflamado, con una mala resolución del estrés oxidativo, con hipercoagulabilidad, con una elevada resistencia a la insulina y con una frecuente asociación con otras comorbilidades⁸. Todo ello contribuye a empeorar el pronóstico de cualquier infección y los datos clínicos lo corroboran.

En el caso de la infección por COVID también se ha visto que el pronóstico empeora especialmente en aquellos en los que existe una marcada hiperglucemia al ingreso^{9,10}. Sin embargo, no se ha observado una relación clara con un deficiente control metabólico previo medido por la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Una revisión sistemática ha encontrado una relación no significativa entre la HbA_{1c} y la gravedad de la infección por COVID-19¹¹, lo que tampoco significa que no exista o que descuidemos el control de la HbA_{1c}.

Prácticamente todas las revisiones sistemáticas y metanálisis muestran que los pacientes con DM que presentan una infección por COVID tienen una mayor mortalidad (*odds ratio* [OR] = 1,90), más ingresos en UCI, más posibilidades de ventilación mecánica y más días de estancia hospitalaria. Esta mayor gravedad tiene aproximadamente una OR combinada de 2,75¹²⁻¹⁴. La obesidad también es un factor importante¹⁵.

ALGUNOS DE LOS FÁRMACOS QUE TOMAN HABITUALMENTE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 PUEDEN VARIAR LA EVOLUCIÓN Y EL PRONÓSTICO DEL COVID-19

Al principio de la primera ola de la pandemia uno de los posibles mecanismos fisiopatológicos de la toxicidad por el SARS-CoV-2 pasaba por la vía del receptor de la enzima convertidora de la angiotensina. Por tanto, se temía que los fármacos que bloqueaban esta vía se asociasen a una mayor mortalidad. Posteriormente varios metanálisis han descartado esta posibilidad y recomiendan mantener su uso^{16,17}.

Con respecto a las estatinas, algunos estudios como el realizado en España por Lluís Massana et al.¹⁸ vieron una menor mortalidad por COVID entre los pacientes que tomaban estatinas antes de su ingreso hospitalario, lo que hizo levantar esperanzas con esta familia. Posteriormente, el estudio CORONADO no solo no ha corroborado estos resultados, sino que ha encontrado una mayor mortalidad entre los usuarios de estatinas¹⁹.

Por lo que se refiere a los fármacos antidiabéticos, hay algunos estudios puntuales, pero falta una evidencia clara. La metformina ha demostrado mejorar el pronóstico del COVID-19²⁰. También se ha estudiado el papel de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2²¹ y se ha observado que no empeoran el pronóstico del COVID-19, pero tampoco lo mejoran.

En la actualidad las esperanzas están puestas en la familia de las incretinas²². En concreto, en relación con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4), el estudio de Solerte²³ fue el primero en mostrar que los pacientes que tomaban sitagliptina antes del ingreso hospitalario tenían una menor mortalidad por COVID-19 (OR = 0,23) y una mejor evolución clínica con menos ingresos en UCI (OR = 0,51) y menos ventilación mecánica (OR = 0,27). Estos resultados se han intentado explicar por el efecto de los iDPP-4 sobre las citocinas al impedir la tormenta inflamatoria pulmonar principalmente. Este efecto beneficioso se ha observado en otros estudios²⁴, pero no en todos²⁵.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) es posible que además tengan un papel estabilizando las barreras que impiden la acción de mecanismos proinflamatorios, enlenteciendo la progresión del virus y mejorando los resultados clínicos²⁶.

En espera de los resultados de estudios diseñados para dar una respuesta específica al efecto protector o perjudicial

de varias familias de fármacos antidiabéticos, lo más lógico parece ser seguir con la misma filosofía de tratamiento de la DM tipo 2 que estamos utilizando en la actualidad.

REPERCUSIONES DEL COVID-19 SOBRE EL CONTROL METABÓLICO DE LA DIABETES MELLITUS

Uno de los problemas más importantes que está causando esta epidemia de COVID-19 es la falta de control de las patologías crónicas como la diabetes, muy probablemente por falta de recursos y tiempo. Algunos estudios han apuntado al papel diabetogénico del virus SARS-CoV-2²⁷, pero en nuestras consultas diarias el problema tiene unas causas mucho más simples: la sobrecarga de la atención a personas con COVID-19 ha provocado una menor atención a personas con patologías crónicas como la DM tipo 2.

Este hecho ha sido demostrado muy recientemente en un estudio con datos de práctica real en cerca de 6 millones de pacientes del sistema Català de la Salut que ha analizado el impacto de la epidemia de COVID sobre la evolución de 34 indicadores de calidad asistencial²⁸. Por lo que se refiere a la DM tipo 2, durante la primera oleada (de febrero a abril de 2020) las solicitudes de HbA_{1C} descendieron un 17 %, y el porcentaje de pacientes con HbA_{1C} <8 % en 2,5 puntos. También han descendido los porcentajes de cribados del pie diabético (en 10 puntos), la retinopatía (en 5 puntos) y la salud bucal (en 1,3 puntos).

CONCLUSIONES

La sindemia COVID-19/DM tipo 2 ha presentado graves repercusiones y grandes interrogantes. Muy probablemente las personas con DM tipo 2 tienen un mayor riesgo de infectarse (aunque es necesario estudiarlo con una metodología rigurosa), con toda seguridad los pacientes con DM que sufren una infección por SARS-CoV-2 tienen más riesgo que la población general para que la enfermedad COVID-19 evolucione peor (más ingresos hospitalarios, más estancias en la UCI, mayor necesidad de ventilación mecánica y mayor mortalidad).

No estamos seguros de si algunos de los fármacos antidiabéticos como la metformina, los iDPP-4 o los arGLP1 tienen un papel protector en la infección por COVID-19. Pero sí sabemos que lamentablemente el control metabólico de nuestros pacientes está empeorando y eso se acompañará de una mayor presencia de complicaciones diabéticas.

Sin duda la pandemia de COVID-19 ha modificado nuestras vidas y las de nuestros pacientes. Ya no podemos visitar como antes y es mucho más difícil hacer una medicina preventiva con las patologías crónicas no-COVID. Los pacientes también están desorientados. No sabemos cuánto tiempo durará esta situación ni cómo va a ser la consulta futura de los profesionales sanitarios en el centro de salud. Se potencian la telemedicina y las visitas no-presenciales, pero... ¿permanecerá esta filosofía?

BIBLIOGRAFÍA

1. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID. Actualización. [Internet]. Atlas de la Diabetes de la FID. 2019. 1-169 p. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_ES.pdf
2. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):281-8.
3. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2020;94:91-5.
4. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81.
5. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumberras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp*. 2020;220(8):480-94.
6. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
7. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382-6.
8. Domingueti CP, Dusse LMSA, Carvalho MDG, De Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications*. 2016;30:738-45.

9. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. 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. *Ann Med.* 2021;53(1):103-16.
10. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? *Diabetes Care.* 2020;43(7):1408-15.
11. Chen J, Wu C, Wang X, Yu J, Sun Z. The impact of COVID-19 on blood glucose: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:574541.
12. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, 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):535-45.
13. Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, Vlasisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108347.
14. 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.* 2020;14(4):395-403.
15. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):655-9.
16. Pirola CJ, Sookoian S. Estimation of renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS)-inhibitor effect on COVID-19 outcome: A meta-analysis. *J Infect [Internet].* 2020;81(2):276-81.
17. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, Parruti G, Cappadona R, Mascitelli A, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: A meta-analysis. *Heart.* 2020;106(19):1519-24.
18. Masana L, Correig E, Rodríguez-Borjabad C, Anoro E, Arroyo JA, Jericó C, et al. Effect of statin therapy on SARS-CoV-2 infection-related mortality in hospitalized patients. *Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;pvaa128.
19. Cariou B, Goronflot T, Rimbart A, Boullu S, Le May C, Moulin P, et al. Routine use of statins and increased COVID-19 related mortality in inpatients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes Metab.* 2020;S1262-3636(20)30153-1.
20. 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 Prepr Serv Heal Sci.* 2020;(205).
21. Sainsbury C, Wang J, Gokhale K, Acosta-Mena D, Dhalla S, Byne N, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and susceptibility to COVID-19: A population-based retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:263-9.
22. Morin N. Response to COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? – GLP-1 might play one too. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108160.
23. Solerte SB, 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. Schlicht K, Rohmann N, Geisler C, Hollstein T, Knappe C, Hartmann K, et al. Circulating levels of soluble dipeptidylpeptidase-4 are reduced in human subjects hospitalized for severe COVID-19 infections. *Int J Obes (Lond).* 2020;44:2335-8.
25. Strollo R, Maddaloni E, Dauriz M, Pedone C, Buzzetti R, Pozzilli P. Use of DPP4 inhibitors in Italy does not correlate with diabetes prevalence among COVID-19 deaths. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;171:108444.
26. Hanchard J, Capó-Vélez CM, Deusch K, Lidington D, Bolz SS. Stabilizing cellular barriers: raising the shields against COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:583006.
27. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Dissanayake HA, Yogendranathan N, et al. The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. *J Endocr Soc.* 2020;4:bvaa082.
28. Coma E, Mora N, Méndez L, Benítez M, Hermosilla E, Fàbregas M, et al. Primary care in the time of COVID-19: Monitoring the effect of the pandemic and the lockdown measures on 34 quality of care indicators calculated for 288 primary care practices covering about 6 million people in Catalonia. *BMC Fam Pract.* 2020;21(1):208.