

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 11 - Número 02 - 2020
Periodicidad trimestral

01 El algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS de 2020

Javier Díez Espino

Página 42

02 Individualización en diabetes, más que nunca, en tiempos de pandemia

Ana María Cebrián Cuenca

Página 44

03 Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS

Manel Mata Cases, Sara Artola Menéndez, Javier Díez Espino, Patxi Ezkurra Loiola, Josep Franch Nadal, Francisco Javier García Soidán

Página 47

04 Tratamiento de la diabetes mellitus durante la pandemia de covid-19

Patxi Ezkurra Loiola

Página 56

05 «Hola, Pedro»: la covid-19 y su relación con la hiperglucemia

Carlos Hernández-Teixidó

Página 64



Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Editor de la revista:
Juan Martínez Candela

Secretarios de redacción:
Laura Romera Liébana
Josep Franch Nadal

Comité editorial:
Enrique Carretero Anibarro
Antonieta Vidal Tolosa
Xavier Mundet Tudurí

Web redGDPS:
www.redgdps.org



Passeig de Gràcia, 101, 1.º 3.ª
08008 Barcelona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal: B-15336-2010
ISSN: 2013-7923

© 2020: De los autores.

© de la edición 2020: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la portada muestra la covid-19 (acrónimo del inglés *coronavirus disease 2019*), que es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comuniquemos al e-mail redaccion@redgdps.org.

SUMARIO:

EDITORIALES

El algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS de 2020 42
Javier Díez Espino

Individualización en diabetes, más que nunca, en tiempos de pandemia 44
Ana María Cebrián Cuenca

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS 47
Manel Mata Cases, Sara Artola Menéndez,
Javier Díez Espino, Patxi Ezkurra Loiola,
Josep Franch Nadal, Francisco Javier García Soidán

HABILIDADES PRÁCTICAS

Tratamiento de la diabetes mellitus durante la pandemia de covid-19 56
Patxi Ezkurra Loiola

CASO CLÍNICO

«Hola, Pedro»: la covid-19 y su relación con la hiperglucemia 64
Carlos Hernández-Teixidó

El algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS de 2020

Javier Díez Espino

Médico de familia. Equipo de Atención Primaria de Tafalla (Navarra). Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Presidente de la Fundación RedGDPS

Palabras clave: algoritmo 2020, redGDPS, DM2.

RESUMEN

Los beneficios demostrados en los estudios de seguridad cardiovascular de las nuevas familias terapéuticas han hecho imperativo la actualización del mismo. Los autores del algoritmo son médicos de familia pertenecientes a la Fundación Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS), con práctica asistencial en atención primaria.

El imperativo de la ciencia es el reconocimiento de la ignorancia, sin el cual es imposible ningún avance. La certidumbre es una situación bastante transitoria, efímera, sujeta a revisión permanente y (afortunadamente, creo) un lujo que no nos podemos permitir.

El desarrollo del conocimiento en el campo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) pone en nuestra mano de forma continua y a escala exponencial nuevos elementos que nos permiten perfeccionar nuestras prácticas, ofrecer alternativas terapéuticas más adecuadas a las características de cada paciente que disminuyan el riesgo de complicaciones y, en definitiva, que contribuyan a reducir el sufrimiento, mejorar la calidad de vida de las personas y, como consecuencia, hacer también más sostenible nuestro Servicio Nacional de Salud y favorecer el desarrollo de nuestra sociedad. Así pues, el avance en el conocimiento nos permite, de una forma continua e imparable, remodelar nuestra realidad.

No podemos negar que esta situación tan inestable del conocimiento, en continua revisión, supone para los profesionales de la salud un estimulante aunque incómodo estrés. Manejar la incertidumbre es una característica de nuestro ámbito de trabajo, y mucho más en el de la medicina de familia, en la que el campo de conocimiento es muy amplio (casi inabarcable) y requiere de una continua actualización en numerosos frentes. Adaptar los avances al mundo real, con pacientes reales, no seleccionados como en un ensayo clínico, es nuestro mayor mérito y también nuestro mayor reto.

La diabetes es una enfermedad común en nuestras consultas. Su prevalencia va en aumento, como también lo hace la de sus complicaciones, y con frecuencia se asocia a otros problemas de salud. Todo ello, unido a la avanzada edad de la mayoría de los pacientes afectados, hace que la toma de decisiones terapéuticas diste de ser tarea fácil. En efecto, la DM2 es un problema complejo, poliédrico, y simplificar su abordaje terapéutico es un trabajo muy meritorio. Con el fin de reducir la incertidumbre en la toma de decisiones y en la variabilidad terapéutica, se elaboran guías y algoritmos basados en la mejor evidencia disponible, y cuando esta no es de la calidad suficiente, en el consenso de expertos en la materia.

En este número de *Diabetes Práctica* se publica el nuevo **algoritmo de tratamiento de la DM2 de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) 2020**¹. El anterior (posteriormente revisado en 2017) supuso un salto pionero en el diseño de este tipo de herramientas, incluyendo a la vez recomendaciones terapéuticas según el nivel de control glucémico y situaciones clínicas relevantes. La mayoría de los algoritmos anteriores elaborados por sociedades científicas y organismos oficiales encaraban el problema desde el punto de vista casi exclusivo del control glucémico y de las consecuencias negativas del tratamiento, básicamente el aumento de peso y la hipoglucemia.

Pero el avance en el conocimiento no se detiene, y aunque lo mínimo que se le puede pedir a una estrategia terapéutica es que ayude a controlar la glucemia y no ten-

ga efectos adversos relevantes, realmente pretendemos que haga mucho más, que reduzca las complicaciones y mejore la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, además de conseguir el mejor control glucémico. La incorporación de las nuevas familias terapéuticas, ya presentes en el anterior algoritmo (como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 o los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1, con bajo riesgo de hipoglucemia, efectos positivos en la reducción de peso y perfil de seguridad favorable) fue una importante novedad, pero no era suficiente. Los estudios de seguridad cardiovascular realizados con diversas moléculas de esos grupos terapéuticos durante los años transcurridos desde su salida al mercado nos han demostrado sus efectos beneficiosos en cuanto a mortalidad, enfermedad cardiovascular y renal e insuficiencia cardíaca. Estas nuevas evidencias han hecho que fuera imperativa la actualización del algoritmo.

El nuevo **algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS 2020** ha sido fruto del magnífico y exhaustivo trabajo a lo largo de varios meses del grupo de trabajo liderado por el Dr. Manel Mata. Durante este período se llevaron a cabo interesantes e intensas discusiones y un sesudo contraste de pareceres, numerosos borradores y centenares de correos electrónicos hasta llegar al modelo consensuado que se recoge en este número de *Diabetes Práctica*.

Un primer vistazo, superficial, del algoritmo podría hacer pensar que presenta pocos cambios, pero no es así; solo la estructura del dibujo se ha mantenido y ni tan siquiera esta se ha librado de ser modificada. Permanece, eso sí, el anillo exterior, obligadas e imprescindibles las medidas higienico-dietéticas si se pretende un adecuado control del paciente con DM2. Se han revisado prácticamente todos y cada uno de lo que coloquialmente llamamos «quesitos». Un primer detalle, cargado de significado, es que se han pasado a la parte superior los condicionantes clínicos predominantes; aparecen en color verde (enfermedad cardiovascular establecida, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal establecida) aquellos en los cuales la alternativa terapéutica propuesta proporciona un valor respecto a la reducción de eventos, para diferenciarlos de aquellos (filtrado glomerular <30 ml/min, >75 años los de edad o fragilidad) que limitan o contraindican determinados tratamientos; y, por último, el de la obesidad, en el que se recogen los tratamientos que han demos-

trado su eficacia en la reducción de peso, incluida la cirugía bariátrica.

Pero las cosas no acaban ahí, hay más novedades. En la parte inferior están las recomendaciones según el grado de control glucémico. Se sigue apostando, como primer escalón de tratamiento, por las medidas higienico-dietéticas en los pacientes con hemoglobina glucosilada <7 % (anteriormente <8 %) previas al tratamiento farmacológico, pero sin renunciar a unos objetivos más estrictos (<6,5 %) en el caso de pacientes jóvenes, evitando el uso de fármacos con riesgo elevado de hipoglucemia. Se da un paso hacia delante en la intensificación del tratamiento entre las cifras de hemoglobina glucosilada del 7-9 % (antes entre el 8 y el 10 %) y de más del 9 % (antes del 10 %), distinguiendo entre la presencia de sintomatología cardinal, que requeriría inevitablemente del empleo de insulina, y su ausencia, circunstancia en la que se recomienda una doble terapia de inicio.

Pero es difícil que un algoritmo en el que se pretende realizar una sinopsis del conocimiento para el manejo en consulta de un problema complejo como es la DM2 pueda recoger todos los matices; por ello, se requiere de un cuadro de llamadas numeradas en un lateral de la imagen, en el que se recoge una síntesis explicativa de aquellos puntos en los que se consideró precisa alguna puntualización.

Las circunstancias acaecidas en nuestro país durante los pasados meses a consecuencia de la pandemia por covid-19 trastocaron los planes de difusión del algoritmo y han supuesto una demora, ya que, además de expertos en DM2, los autores son médicos de familia con práctica asistencial en sus centros de salud y también han estado en la primera línea de la atención de los pacientes con covid-19. Desde aquí mi agradecimiento como presidente de la Fundación redGDPS y el del patronato por su esfuerzo en ambas tareas.

Nuestro mayor deseo es que el nuevo **algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS 2020** constituya una herramienta útil que redunde en un mejor abordaje terapéutico de la DM2 y sea beneficioso para la salud de nuestros pacientes.

A partir de aquí queda en manos del lector enjuiciar el trabajo realizado, valorar su utilidad y, si lo hemos hecho bien, emplearlo en su práctica diaria. Es su turno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del

algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2020;11(02):47-54.

Individualización en diabetes, más que nunca, en tiempos de pandemia

Ana María Cebrián Cuenca

Centro de Salud Cartagena Casco. Cartagena (Murcia)

Palabras clave: covid-19, diabetes mellitus tipo 2, individualización, pandemia, telemedicina.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 requiere un abordaje multidisciplinar e individualizado que se debe adaptar a los tiempos de pandemia de covid-19. Dicha pandemia ha puesto encima de la mesa otro elemento fundamental en la individualización: la manera en que atendemos a los pacientes en nuestro sistema sanitario. Es el momento de revisar la forma de trabajo previa y rediseñar la atención al paciente crónico. Esto precisa un trabajo multidisciplinar.

El presente artículo pretende poner de relieve la necesidad de un nuevo modelo de atención al paciente con diabetes mellitus tipo 2 con el que potenciar el uso de nuevas tecnologías como herramienta fundamental para el abordaje de esta patología y que sirva para dejar más espacio a la consulta presencial, con el beneficio mutuo para pacientes y profesionales.

A principios de este año, como sucede anualmente, se publicaron las recomendaciones de la American Diabetes Association, donde una vez más se insiste en el concepto de la individualización y de adaptarnos a la realidad de las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Vale la pena recordar la figura 1 del paciente en el centro, donde los objetivos que perseguimos en el paciente con DM2 son prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida. Para ello, debemos tener en cuenta, entre otras muchas cosas, las características del paciente: su estilo de vida, comorbilidades, características clínicas, motivación y patologías que puedan afectarle tanto en el abordaje, como puede ser la depresión, como en el contexto cultural y socioeconómico.

Entre los factores que impactan a la hora de elegir el tratamiento, se incide mucho en la individualización en el objetivo de control que nos planteamos con cada paciente¹.

La pandemia de covid-19 ha puesto encima de la mesa otro elemento a la hora de individualizar el manejo de los pacientes con DM2: la manera en que atendemos a los pacientes en nuestro sistema sanitario.

Ahora más que nunca se hace necesaria la individualización, y no solo de los objetivos de control y terapéuticos; también debemos individualizar la asistencia que ofrecemos a nuestros pacientes.

La DM2, como paradigma de enfermedad crónica, requiere un abordaje multidisciplinar, en distintos momentos de la enfermedad, por profesionales que trabajan en diferentes entornos (centro de salud, hospital, centros sociales, residencias de mayores, etc.), que nos obliga a buscar formas eficaces de comunicación entre nosotros y con el paciente.

Es el momento de revisar la forma de trabajo previa y rediseñar la atención al paciente con DM2.

Los pilares fundamentales a la hora de individualizar la asistencia al paciente con DM2 serían:

- **Conocer al paciente y su entorno.** Los médicos de familia tenemos una posición privilegiada en este sentido, pues conocemos a pacientes y familiares y podemos buscar formas de comunicación adaptadas.
- **Conocer los medios tecnológicos que maneja el paciente:** teléfono móvil, tabletas, telemedicina, aplicaciones, internet de las cosas, redes sociales, blogs, webs, etc.
- **Aumentar competencias en gestión de datos y comunicación.** Es aconsejable disponer de un listado de recursos seguros y recomendables, si es posible con distintivo de calidad².
- **Potenciar la comunicación entre profesionales de distintos entornos** de manera que seamos lo más eficientes posible, dando una respuesta a la demanda de los pacientes y adelantándonos a sus necesidades.

Figura 1. Ciclo de decisión para el manejo glucémico centrado en el paciente con diabetes mellitus tipo 2



Extraído de American Diabetes Association¹.

EAAD: educación y apoyo para el autocontrol de la diabetes; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; GAC: glucemia autocontrolada; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IC: insuficiencia cardíaca.

En todo este proceso, los médicos debemos ser proactivos a la hora de satisfacer las necesidades de los pacientes que usan tecnologías de telemedicina y establecer atención a través de estos medios, porque puede tener un impacto duradero en la forma en que tratamos y damos seguimiento a los pacientes con DM a largo plazo³. La automatización de la medicina cederá más espacio a la comunicación con los pacientes en consulta. Es fundamental que empecemos a integrar los recursos y datos en la historia del paciente. Se puede prescribir o recomendar, sin olvidar anotar en la historia clínica el recurso recomendado y registrar los progresos. El uso de la telemedicina nos permitirá tener pacientes más informados, formados y activos en su proceso de salud. Recordemos que el autocuidado forma parte de la gestión de las enfermedades y la tecnología digital puede ayudar. Una aplicación/web es solo una herramienta más en el manejo de la DM que nos permite capacitar y motivar en la consecución de los objetivos, individualizando en cada caso qué recurso prescribimos o utilizamos. Hay que orientar en su empleo, motivar y

evaluar el uso adecuado². Los avances tecnológicos beneficiarán tanto a pacientes como a médicos. La pandemia de covid-19 ha hecho necesario el uso de la telemedicina para minimizar el contacto físico y, al mismo tiempo, brindar atención, apoyo y cuidados individualizados a nuestros pacientes⁴.

Con esta nueva forma de atención también podemos garantizar un seguimiento cercano, el mantenimiento de las prácticas de estilo de vida saludable, el cumplimiento del tratamiento y la posibilidad de abordar de forma remota los problemas de salud de manera eficiente y oportuna, explorando nuevas formas de comunicación que antes parecían lejanas⁵.

La pandemia de covid-19 nos ha puesto un desafío por delante y debemos, desde ya, ponernos a trabajar de forma multidisciplinar todos los profesionales, tanto de los servicios sociales como de salud, para ayudar a los pacientes con DM, a sus familias y cuidadores, aprovechando las nuevas formas de comunicación⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S37-47.
2. Benito Badorrey B. ¿Nos ayuda internet a una mejor gestión de la diabetes mellitus? *Diabetes Práctica* 2019;10:37-72.
3. Angelidi AM, Belanger MJ, Mantzoros CS. COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism* 2020:154245.
4. Iacobucci G. Covid-19: diabetes clinicians set up social media account to help alleviate patients' fears. *BMJ* 2020;368:m1262.
5. Calton B, Abedini N, Fratkin M. Telemedicine in the time of coronavirus. *J Pain Symptom Manage* 2020;S0885-3924(20) 30170-6
6. Smith AC, Thomas E, Snowswell CL, Haydon H, Mehrotra A, Clemensen J, et al. Telehealth for global emergencies: implications for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Telemed Telecare* 2020;1357633X20916567.

Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS

Manel Mata Cases¹⁻³, Sara Artola Menéndez^{1,4}, Javier Díez Espino^{1,5}, Patxi Ezkurra Loiola^{1,6}, Josep Franch Nadal^{1,3,7}, Francisco Javier García Soidán^{1,8}

¹ Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS). ² Centro de Atención Primaria La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona). ³ Ciber de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM). ⁴ Centro de Salud José Marv. Madrid. ⁵ Centro de Salud de Tafalla (Navarra). ⁶ Centro de Salud de Zumai (Guipúzcoa). ⁷ Centro de Atención Primaria Raval Sud. Barcelona. ⁸ Centro de Salud de Porriño (Pontevedra)

Palabras clave: redGDPS, algoritmo de tratamiento 2020, condicionante clínico predominante.

RESUMEN

La actualización del algoritmo terapéutico de la DM2 de la redGDPS de 2020 pretende abordar un tratamiento individualizado de las personas con DM2 de tal manera que, dependiendo de su grado de control glucémico o de la presencia de condicionantes clínicos, se disponga de opciones terapéuticas. Manteniendo el característico diseño circular del algoritmo presentado por primera vez en 2014, en la actualización de 2020 se incorporan nuevas evidencias que ayudarán a los profesionales de atención primaria a tomar decisiones personalizadas y, a su vez, a contribuir a reducir la inercia terapéutica.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha vuelto mucho más complejo y obliga al clínico a contemplar de manera global las características particulares de la enfermedad, las comorbilidades, los recursos disponibles o asumibles por el sistema sanitario y, finalmente, las preferencias del paciente. Existen numerosas guías de práctica clínica nacionales e internacionales¹⁻⁷ con el objetivo de ofrecer una atención de calidad y, al mismo tiempo, disminuir la variabilidad entre los profesionales de atención primaria. Sin embargo, la progresiva introducción de nuevos grupos de antidiabéticos en los últimos años y la aparición de nuevas evidencias en la prevención de complicaciones cardiovasculares y renales de algunos de ellos han hecho que las decisiones terapéuticas se deban individualizar.

Desde su constitución, la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) ha elaborado y difundido guías y algoritmos con el fin de ayudar a los clínicos en la toma de decisiones para el mejor tratamiento de las personas con DM2¹⁻⁴. El algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la DM2 de la redGDPS se presentó

con su característico diseño circular por primera vez en 2014¹, y en la actualización de 2017² se incluyó, dentro de los condicionantes clínicos predominantes, el subgrupo de pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida. Como principales cambios en la actualización de 2020 debemos resaltar que se han incluido dos nuevos subgrupos de pacientes (insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica) y que se han reducido los puntos de corte de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) para el tratamiento según el control glucémico con el fin de reducir la inercia terapéutica. El algoritmo ha sido consensuado por los miembros de la redGDPS y se encuentra disponible en la web del grupo: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020/>.

Queremos resaltar que este algoritmo, que incluye únicamente a los pacientes con DM2, excluyendo a las embarazadas, pretende ser una ayuda en la toma de decisiones para un manejo individualizado de la enfermedad. No sustituye a las guías de práctica clnica^{4,7} y sus recomendaciones no son inamovibles, ya que van cambiando conforme se va disponiendo de nuevas evidencias. Tampoco sustituyen el juicio clínico ni excluyen otras opciones terapéuticas que pueden

ser igualmente válidas en determinados pacientes. Por último, factores administrativos relacionados con las condiciones de prescripción (ficha técnica), así como de financiación por el Sistema Nacional de Salud, pueden también condicionar las opciones terapéuticas. Es responsabilidad del clínico completar o actualizar la información aquí contenida en aquellos casos en que sea necesario.

PRINCIPALES CAMBIOS EN EL ALGORITMO DE 2020

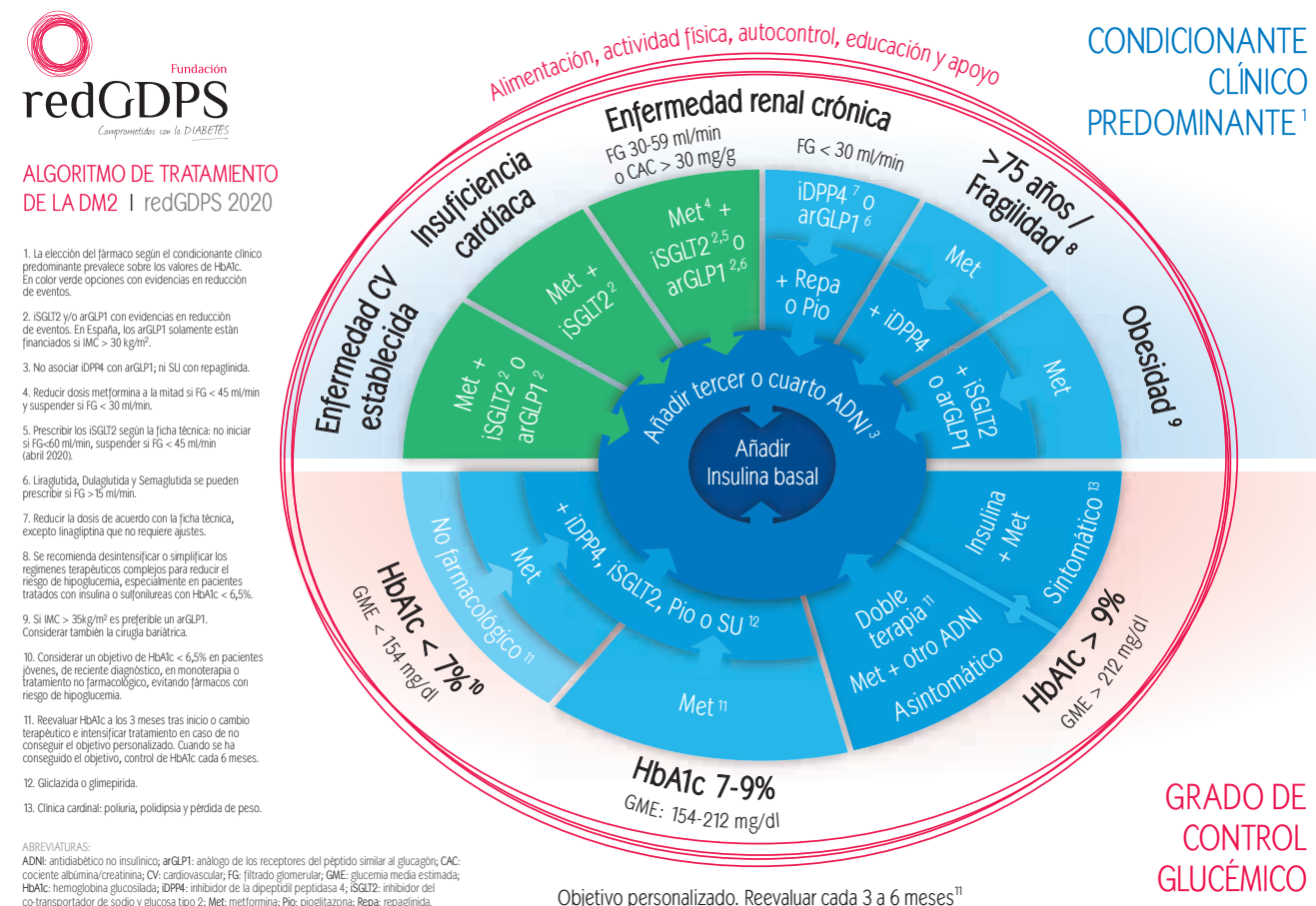
En la figura 1 se muestra el nuevo algoritmo. La primera diferencia que se observa a simple vista respecto de la edición anterior es que se ha invertido la mitad superior e inferior. Así, la mitad del «Condicionante clínico predominante», que anteriormente estaba en la parte inferior, ahora pasa a la parte superior, y el grado de control glucémico según el valor de HbA_{1c} o glucemia media estimada pasa a la parte inferior. El motivo principal de este cambio es que,

basándonos en las evidencias disponibles, se debe atender en primer lugar a los condicionantes clínicos predominantes y, posteriormente, al grado de control glucémico. Así se propuso en el documento de consenso de la American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) de 2018⁷, que, tras el inicio con metformina, hace la pregunta de si el paciente presenta ECV establecida o enfermedad renal crónica y, a partir de ahí, muestra las recomendaciones para la selección de antidiabéticos en el segundo escalón terapéutico. Finalmente, se han reducido los puntos de corte de HbA_{1c} para el tratamiento según el control glucémico, pasando del 8 al 7 % y del 10 al 9 % con el fin de mejorar el control glucémico de manera más precoz y reducir la inercia terapéutica.

MANEJO DEL ALGORITMO

1. La alimentación junto con la realización de ejercicio físico adecuado son un pilar básico en el plan terapéutico

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS de 2020



DM2: diabetes mellitus tipo 2; redGDPS: Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud.

de la diabetes mellitus (DM), y se deben acompañar de un programa educativo y de autocontrol adecuados, al plan terapéutico propuesto.

2. A continuación, debemos considerar si el paciente presenta alguno de los condicionantes clínicos que figuran en la parte superior del algoritmo y seguiremos las indicaciones para cada uno de ellos. Si un paciente presenta más de un condicionante, se priorizarán en el orden que se han descrito, de izquierda a derecha, ya que se han marcado en verde las situaciones en que existe evidencia de reducción de eventos.
3. En el caso de que el paciente no presente ningún condicionante, elegiremos una ruta diferente dependiendo del grado de control glucémico (nivel de HbA_{1c}) que presente el paciente: <7, 7-9 o >9 %.
4. Si en un período de tres meses no se alcanza el objetivo de control glucémico, se pasará al siguiente escalón del algoritmo. Esta es la principal recomendación para evitar la inercia terapéutica. Una vez alcanzado el objetivo, los controles podrán ser cada seis meses.

PARTE SUPERIOR: RECOMENDACIONES SEGÚN EL «CONDICIONANTE CLÍNICO PREDOMINANTE»

En esta mitad del algoritmo se trata de priorizar las recomendaciones cuando el paciente presenta al menos una de las seis situaciones clínicas siguientes:

- ECV establecida.
- Insuficiencia cardíaca.
- Enfermedad renal crónica con un filtrado glomerular (FG) entre 30 y 60 ml/min/1,73 m².
- Insuficiencia renal con un FG menor de 30 ml/min/1,73 m².
- Edad superior a 75 años o bien cumpla criterios de fragilidad.
- Obesidad.

Estas situaciones no son excluyentes entre sí y permiten valorar las posibilidades terapéuticas que ayuden a personalizar el tratamiento. Además, se pueden aplicar tanto en el inicio de la DM como en el transcurso de la enfermedad conforme van apareciendo las complicaciones crónicas o nuevas comorbilidades que no existían previamente. Todas las recomendaciones están basadas en las evidencias disponibles, y se resaltan en un color diferente (verde y en la parte izquierda del algoritmo) aquellas opciones que han demostrado de manera consistente reducción de eventos.

Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida

Actualmente, la mayoría de las guías consideran que esta es la primera pregunta que hay que hacerse antes de iniciar el tratamiento farmacológico. Así, en personas tratadas con metformina que han padecido ECV o riesgo cardiovascular alto, se recomienda añadir un antidiabético que haya demostrado disminución de eventos cardiovasculares; se puede escoger entre un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) o un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1). En el algoritmo se ha optado en primer lugar por el iSGLT2 debido a la preferencia de la vía oral y el menor coste, aunque cabría la posibilidad de intercambiarlo según la tolerancia o incluso su uso combinado, si bien no se dispone de suficientes evidencias que lo avalen. El efecto de ambos grupos en la reducción de eventos cardiovasculares es relativamente modesto (reducciones del 13 % con arGLP1 y del 14 % con iSGLT2)^{8,9} y se concentra, principalmente, en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida y no en prevención primaria, pese a que la mayoría de pacientes con DM2 presentan un riesgo cardiovascular alto⁸⁻¹⁰.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Un efecto único de los iSGLT2 que se ha observado de manera consistente en todos los estudios de seguridad cardiovascular es la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca atribuible a sus efectos hemodinámicos. Un metanálisis de todos ellos indica que reducen en un 32 % el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca⁸. Esta reducción es independiente de la presencia de historia conocida de insuficiencia cardíaca y de la función renal basal, pero, al no formar parte la insuficiencia cardíaca de la variable principal, el número de eventos fue relativamente pequeño. Más recientemente, se ha publicado el Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF), que es el primer estudio que evalúa específicamente la eficacia de un iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se estudiaron 4744 pacientes con fracción de eyección reducida (<40 %) con o sin DM. Se observó una reducción del 26 % del combinado de mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca (variable principal) de manera similar en pacientes con y sin DM¹¹.

Pacientes con enfermedad renal crónica (filtrado glomerular de 30-59 ml/min/1,73 m²)

La definición de enfermedad renal crónica incluye a pacientes con albuminuria (cociente albúmina/creatinina >30 mg/g o FG <60 ml/min/1,73 m²), y en estos pacien-

tes se ha dividido el algoritmo en dos subgrupos: pacientes que tienen un FG entre 30 y 59 ml/min/1,73 m² (con o sin albuminuria) y pacientes con insuficiencia renal grave (FG <30 ml/min/1,73 m²); básicamente, porque en los segundos hay numerosas limitaciones en la prescripción de antidiabéticos no insulínicos.

En los casos de insuficiencia renal moderada (FG: 30-59 ml/min/1,73 m²), el algoritmo recomienda la prescripción de un iSGLT2 o un arGLP1, lo que podría inicialmente generar confusión por las limitaciones a la prescripción de los glucosúricos en pacientes con FG <30 ml/min/1,73 m².

Esta limitación se debe a que el efecto hipoglucemiante de los iSGLT2 requiere una función renal relativamente preservada (FG >45 ml/min/1,73 m²). De hecho, en el momento de publicarse nuestro algoritmo, según la ficha técnica no deberían iniciarse con valores de FG <60 ml/min/1,73 m² y deberían suspenderse si el FG descendiera por debajo de 45 ml/min/1,73 m². Sin embargo, sus efectos favorables sobre eventos cardiovasculares y renales⁸ aparecen independientemente de su efecto hipoglucemiante, por lo que seguramente en el futuro se reconsiderará el límite del FG. De forma directa, presentan efectos hemodinámicos en los riñones que se traducen en un retardo en la progresión de la enfermedad renal crónica. En un metanálisis reciente se demuestra que los iSGLT2 reducen el combinado de eventos renales: diálisis, trasplante renal o muerte de causa renal⁸; y ya se dispone de un estudio específicamente realizado en pacientes con enfermedad renal crónica con canagliflozina. En el estudio Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDESCENCE), la canagliflozina mostró beneficios en eventos ateroscleróticos incluso en el subgrupo de pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular (prevención primaria), además del beneficio en la variable combinada renal principal (reducción del 30 %)^{8,10}.

Los arGLP1, con beneficios renales demostrados en un metanálisis reciente que mostró reducción de la variable combinada de eventos renales (especialmente por la importante disminución de la aparición de macroalbuminuria)⁹, pueden prescribirse en pacientes con FG reducido. En el caso de la dulaglutida, la liraglutida y la semaglutida, con FG >15 ml/min/1,73 m². Por tanto, de momento, en pacientes con FG entre 30 y 59 ml/min/1,73 m², por las limitaciones de la ficha técnica de los iSGLT2, debería optarse por un arGLP1. Teniendo en cuenta que próximamente se esperan cambios en las fichas técnicas de algunos de ellos y que ambos grupos terapéuticos han mostrado beneficios renales (y ante la preferencia por la vía oral y su menor coste), en el algoritmo se ha situado en primer lugar un iSGLT2.

Pacientes con insuficiencia renal con filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m²

En estos pacientes, evitar las crisis hipoglucémicas constituye un objetivo prioritario, puesto que la insuficiencia renal es el principal factor de riesgo cuando se utilizan sulfonilureas o insulina. Se recomienda no iniciar las sulfonilureas con valores de FG por debajo de 45 ml/min/1,73 m² y suspenderlas por debajo de 30 ml/min/1,73 m². En los pacientes con FG <30 ml/min/1,73 m² también está contraindicado el uso de la metformina. Así pues, en estos casos, la primera opción de tratamiento farmacológico oral son los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4). Según sus fichas técnicas, la sitagliptina, la vildagliptina, la saxagliptina y la alogliptina pueden utilizarse con una reducción de la dosis al 50 % cuando el FG sea de 50-30 ml/min/1,73 m². La linagliptina, la sitagliptina y la alogliptina pueden emplearse en cualquier grado de enfermedad renal crónica, incluso en pacientes en diálisis. La linagliptina, por su vía de eliminación hepatobiliar, es la única que no requiere ajuste de dosis.

En pacientes obesos con insuficiencia renal grave también se podría considerar un arGLP1 diario, como la liraglutida, o semanal, como la dulaglutida o la semaglutida, que pueden prescribirse hasta con FG de 15 ml/min/1,73 m². Sin embargo, se debe atender a las condiciones de prescripción y financiación por el Sistema Nacional de Salud. Las tres están autorizadas (con visado) únicamente en pacientes con un índice de masa corporal >30 kg/m² en asociación con otros antidiabéticos, aunque también en monoterapia cuando la metformina está contraindicada. El resto de arGLP1 no están autorizados en monoterapia ni con FG <30 ml/min/1,73 m².

Si la monoterapia con iDPP4 o arGLP1 es insuficiente, se puede añadir la repaglinida o la pioglitazona. Sin embargo, esta última, a pesar de sus beneficios demostrados en prevención secundaria (reducción de ECV mayores del 16 %)¹⁰, se debe utilizar con precaución debido al riesgo de retención hidrosalina. Finalmente, si aun así no se consigue un control adecuado, se pueden valorar las ventajas e inconvenientes de la triple terapia no insulínica o la adición de una dosis de insulina basal.

Pacientes con edad superior a 75 años de edad o fragilidad

En pacientes ancianos o con fragilidad se deben priorizar fármacos con escasos efectos adversos e interacciones, y constituye una prioridad evitar las hipoglucemias, tanto sintomáticas como asintomáticas. La estrategia terapéutica aquí planteada es extensible a otros pacientes con riesgo de

hipoglucemias alto: pacientes con deterioro cognitivo o limitaciones sensoriales que dificultan la identificación o la respuesta a la hipoglucemia.

Además, no hay que olvidar la limitada información clínica que en general se tiene de la mayor parte de antidiabéticos en este grupo de población, especialmente en mayores de 80 años.

La metformina continúa siendo de elección en el primer escalón, aunque requiere una valoración y monitorización periódica de la función renal. En los casos en que la monoterapia con metformina fracasa o no se tolera, se añadirá un iDPP4. Cuando la biterapia oral sea insuficiente y persista inaceptablemente elevada la HbA_{1c}, se podrá valorar la triple terapia no insulínica o la adición de una dosis de insulina basal. En todos los casos se debe valorar el soporte familiar o social que requieren estas terapias, puesto que el riesgo puede superar el escaso beneficio a largo plazo que cabe esperar de la mejora del control glucémico en estos pacientes con una esperanza de vida limitada.

En cuanto al resto de antidiabéticos, las sulfonilureas se desaconsejan en el paciente anciano por el riesgo de hipoglucemias asociado a la edad. De utilizarse, son preferibles la gliclazida o la glibepirida, mientras que la glibenclamida está totalmente desaconsejada. En general, la pioglitazona no es un fármaco conveniente en el anciano por los efectos secundarios que limitan su empleo: ganancia de peso, retención hidrosalina, anemia dilucional e incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca y de fracturas. Finalmente, los arGLP1 constituyen una alternativa a la insulinización, aunque, por su menor experiencia en pacientes de edad avanzada, solo se deberían prescribir en ancianos no frágiles con índice de masa corporal >30 kg/m², ya que la pérdida de peso en el anciano puede ser incluso perjudicial por la frecuente sarcopenia que presentan. Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos para reducir el riesgo de hipoglucemias, especialmente en pacientes tratados con insulina o sulfonilureas con HbA_{1c} <6,5 %¹².

Pacientes con obesidad

En presencia de obesidad, los iSGLT2 y arGLP1 son preferibles por la pérdida de peso que comportan. En caso de obesidad de grado 2 (índice de masa corporal >35 kg/m²) sería preferible un arGLP1, ya que contribuye a controlar el apetito, y al mismo tiempo se debe considerar seriamente la posibilidad de cirugía bariátrica. En general, no son aconsejables los fármacos que incrementan el peso corporal (sulfonilureas, repaglinida, pioglitazona e insulina) aunque suelen ser frecuentemente necesarios para conseguir un buen con-

trol glucémico con triple o cuádruple terapia. La metformina y los iDPP4 tienen un efecto neutro en el peso.

La metformina sigue siendo el fármaco de elección en el primer escalón farmacológico. En el segundo escalón se ha optado por un iSGLT2 o un arGLP1 porque ambos se asocian a pérdidas de peso similares en los ensayos clínicos comparativos¹⁰. Algunos arGLP1, especialmente semanales, pueden ayudar a mejorar el cumplimiento y son más eficaces en cuanto a reducción de HbA_{1c} y peso por su efecto sobre el vaciamiento gástrico y el apetito, pero tienen una peor tolerancia y su precio es notablemente mayor. Por tanto, esta decisión se debería individualizar según el perfil y las preferencias del paciente: preferencia por la terapia oral, la necesidad de una gran reducción de peso, la presencia de un apetito excesivo o episodios de atracones, la tolerancia, etc. La respuesta en reducción de peso es muy variable con los arGLP1, desde pacientes que pierden hasta 20 kg hasta pacientes que no pierden ninguno. Por este motivo, se recomienda suspender el fármaco que no ha sido efectivo a los 3-6 meses. Así, por ejemplo, por razones de coste-efectividad se recomienda suspender los arGLP1 si no se ha producido una reducción de al menos el 1 % en la HbA_{1c} y del 3 % del peso corporal^{4,5}. En estos casos, se puede probar con un iSGLT2.

Cuando fracasa la terapia combinada (metformina más un arGLP1 o metformina más un iSGLT2), se valorará añadir un tercer o incluso un cuarto fármaco antidiabético no insulínico.

En general, la insulinización se asocia a incremento de peso, por lo que se reserva para casos en que el control glucémico es francamente deficiente (HbA_{1c} >9 %), ya que los beneficios a largo plazo de la mejora del control glucémico superan los inconvenientes del posible incremento de peso. Además, este incremento de peso se puede contrarrestar manteniendo o añadiendo antidiabéticos como metformina, arGLP1 e iSGLT2. En algunos casos, la adición de pioglitazona puede reducir las necesidades de insulina, pero también puede producir aumento de peso y edemas por retención hidrosalina.

PARTE INFERIOR: RECOMENDACIONES SEGÚN EL GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO

Pacientes con hemoglobina glucosilada <7 % (glucemia media estimada <154 mg/dl)

En los pacientes con diagnóstico reciente se iniciará la intervención con modificación en los estilos de vida: alimentación y actividad física, educación diabetológica y autocontrol durante un período de tres meses. De no alcanzar

una reducción satisfactoria de la HbA_{1c} según el objetivo acordado, se comenzará el tratamiento en monoterapia con metformina con una titulación de dosis progresiva que minimice la aparición de efectos adversos gastrointestinales.

Si con la monoterapia con metformina en dosis medias-altas (1770–2450 mg/día) no se logra el objetivo glucémico, se debe pasar a biterapia oral, añadiendo un iDPP4, un iSGLT2, pioglitazona o una sulfonilurea (gliclazida o glimepirida). Aunque las sulfonilureas constituyen la opción más coste-efectiva^{4,5}, la elección del segundo fármaco se realizará atendiendo a los condicionantes clínicos predominantes, la eficacia, el riesgo de hipoglucemias, el peso corporal y las preferencias del paciente.

Tras el fracaso de la biterapia se optará por la triple terapia oral o un arGLP1. Se debe evitar la asociación de sulfonilureas con repaglinida por el riesgo elevado de hipoglucemias y de iDPP4 con arGLP1 porque, dado que comparten el mismo mecanismo de acción, no añaden una mayor eficacia y sí, en cambio, un incremento innecesario del coste.

Actualmente, el documento de consenso de la ADA/EASD considera los arGLP1 como el primer inyectable que se ha de probar antes de la insulinización en pacientes con obesidad⁷. En el caso de los arGLP1 semanales, con una eficacia similar o superior a la de la insulinización basal, constituye una pauta más conveniente para la mayor parte de los pacientes, ya que no requiere autoanálisis o ajustes frecuentes de dosis y, por tanto, precisa un menor esfuerzo educativo y de recursos para los profesionales. Finalmente, cabe recordar que en cualquier momento se puede recurrir a la adición de insulina basal manteniendo los antidiabéticos que previamente se hayan mostrado eficaces.

Tras el tercer o cuarto antidiabético no insulínico se procederá a la insulinización con una dosis de insulina basal. En general, se considera adecuado mantener otros antidiabéticos no insulínicos salvo las sulfonilureas por el riesgo de hipoglucemia que comporta el uso conjunto con insulina. Tanto para el inicio como para la progresión con diferentes pautas de insulinización se recomienda seguir el algoritmo de insulinización de la redGDPS de 2017³, disponible en la web de la revista *Diabetes Práctica*: <http://www.diabetespractica.com/public/numeros/articulo/410>.

Pacientes con hemoglobina glucosilada del 7-9 % (glucemia media estimada de 154-212 mg/dl)

A diferencia del grupo anterior, los pacientes con diagnóstico reciente o previamente tratados únicamente con

medidas no farmacológicas iniciarán directamente el tratamiento farmacológico con metformina tal como se ha planteado anteriormente e irán progresando en el algoritmo sucesivamente a la terapia doble, triple o cuádruple y, finalmente, a la insulinización con insulina basal.

Pacientes con hemoglobina glucosilada >9 % (glucemia media estimada >212 mg/dl)

A diferencia de los dos casos anteriores, en los pacientes con HbA_{1c} >9 % asintomáticos se recomienda iniciar el tratamiento directamente con dos fármacos: habitualmente, metformina en asociación con otro antidiabético no insulínico. Posteriormente, si el control no es suficiente, la escalada en el tratamiento será como en los otros dos grupos anteriores.

En cambio, en los pacientes sintomáticos con clínica cardinal de DM (especialmente si hay cetonuria o pérdida de peso), se recomienda iniciar el tratamiento con la combinación de insulina basal y metformina, con una titulación rápida y progresiva de las dosis de ambos fármacos. En la mayor parte de casos la insulinización será transitoria, por lo que tras unas semanas de control glucémico adecuado se puede probar a desescalar progresivamente la dosis de insulina hasta suspenderla, introduciendo al mismo tiempo un segundo antidiabético no insulínico.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS INDIVIDUALIZADOS

Los objetivos terapéuticos y las distintas intervenciones terapéuticas deben basarse en el juicio clínico. Serán definidos, planificados y pactados de forma personalizada y deben orientarse hacia un abordaje global e integral del paciente. El objetivo de control glucémico se establecerá de forma individualizada atendiendo a diversas variables: la edad del paciente, los años de evolución de la enfermedad, la presencia de complicaciones micro o macrovasculares, la capacidad funcional y cognitiva, la situación familiar y social, la comorbilidad asociada y las capacidades y recursos disponibles para conseguir dicho objetivo.

En los pacientes más jóvenes sin complicaciones, se debería intentar conseguir un objetivo de HbA_{1c} lo más próximo posible a la normalidad y sin riesgo de hipoglucemias, al menos durante los 10 primeros años de evolución y, especialmente, en pacientes tratados únicamente con cambios en el estilo de vida o monoterapia. En cambio, en el paciente frágil o con escasa expectativa de vida, primarán

las intervenciones orientadas a evitar los síntomas de la enfermedad y a mejorar o mantener la calidad de vida. Así, por ejemplo, en estos pacientes puede ser aceptable un control glucémico mucho más laxo siempre y cuando no se sobrepasen valores de $HbA_{1c} > 8,5\%$. En la tabla 1 se muestra la propuesta que acompañaba al algoritmo de la redGDPS de 2014 y que el grupo de trabajo considera plenamente vigente¹. Se establecen diferentes objetivos según la edad, la duración de la DM y la presencia de complicaciones o comorbilidades graves.

CONCLUSIONES

La actualización del algoritmo terapéutico de la DM2 de la redGDPS de 2020 pretende abordar un tratamiento individualizado de las personas con DM2 de tal manera que, dependiendo de su grado de control glucémico o de la presencia de condicionantes clínicos, se disponga de opciones terapéuticas diferentes. La incorporación de nuevas evidencias en cuanto a los beneficios de determinadas familias terapéuticas en la enfermedad renal crónica y la insuficiencia cardíaca, así como la disminución de los dinteles en los apartados de manejo según el grado de control glucémico, ayudarán a los profesionales de atención primaria a tomar decisiones personalizadas y, a su vez, a contribuir a reducir la inercia terapéutica.

AGRADECIMIENTOS

El grupo impulsor del algoritmo de la redGDPS quiere agradecer a todos los miembros del grupo que han con-

Tabla 1. Objetivos individualizados según edad, duración de la DM y presencia de complicaciones o comorbilidades. Propuesta del algoritmo de la redGDPS de tratamiento de la DM de 2014¹

Edad	Duración de la DM, presencia de complicaciones o comorbilidades	Objetivo de HbA_{1c}
≤65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	<7,0 %*
	>15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	<8,0 %
66-75 años	≤15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	<7,0 %
	>15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0-8,0 %
	Con complicaciones o comorbilidades graves	<8,5 %**
>75 años	<8,5 %**	

Basada en Ismail-Beiji et al.¹³.

* Puede plantearse un objetivo de $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la DM en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.

** No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA_{1c} .

DM: diabetes mellitus; HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada; redGDPS: Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud.

tribuido con sus sugerencias y aportaciones a mejorar la propuesta inicial: Francisco Adán, Margarita Alonso, Jaime Amor, Igotz Aranbarri, Luis Ávila, Lourdes Barutell, Belén Benito, Francisco Carramiñana, Enrique Carretero, Lourdes Carrillo, Ana Cebrián, Xavier Cos, Carlos Gómez, Rosario Iglesias, Flora López Simarro, Xavier Mundet, Domingo Orozco, Manuel Ruiz, Julio Sagredo, Mateu Seguí, Rosario Serrano, José Luis Torres y Ane Urbina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós JF, en nombre de la redGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. *Diabetes Práctica* 2014;5:18-21.
2. Artola Menéndez S, Grupo de Trabajo del Algoritmo RedGDPS. Actualización del algoritmo de hiperglucemia de la Red de Grupos de Estudio de Diabetes en Atención Primaria de la Salud 2017 (redGDPS). *Diabetes Práctica* 2017;8:49-96.
3. Artola Menéndez S, Grupo de Trabajo del Algoritmo RedGDPS. Consenso para la insulínización en diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2017;8(Supl Extr 4):S1-24.
4. García Soidán J (coord.). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la RedGDPS. Fundación RedGDPS; 2018. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/> [último acceso: 15 de mayo de 2020].
5. National Institute for Clinical Excellence. NICE guidelines [NG28]. Type 2 diabetes in adults: management. 2015. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [último acceso: 15 de mayo de 2020].
6. Gómez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, et al.; en representación del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la DM2: Actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65:611-24.

7. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-701.
8. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-31.
9. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2576-80.
10. Zhu J, Yu X, Zheng Y, Li J, Wang Y, Lin Y, et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:192-205.
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
12. Farrell B, Black C, Thompson W, McCarthy L, Rojas-Fernández C, Lochnan H, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:832-43.
13. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.

Tratamiento de la diabetes mellitus durante la pandemia de covid-19

Patxi Ezkurra Loiola

Medicina familiar y comunitaria. Miembro y coordinador de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud en Euskadi. Miembro del Consejo Asesor de Diabetes de la Comunidad Autónoma del País Vasco

Palabras clave: *clinical management, covid-19, diabetes, SARS-CoV-2, treatment.*

RESUMEN

El nuevo coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave es el causante de la enfermedad conocida como covid-19. Una de sus comorbilidades más frecuentes es la diabetes mellitus (DM). Las personas con DM presentan una mayor mortalidad y gravedad en el transcurso de la covid-19, aunque no un mayor riesgo de padecerla. Esta pandemia ha interrumpido la atención rutinaria a la DM. Las intervenciones a través de la telemedicina que aumentan el autocuidado y un estricto control de la glucemia y los mensajes de texto son estrategias prometedoras. Debe continuarse el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, estatinas o ácido acetilsalicílico. El tratamiento hipoglucemiante no debe interrumpirse en los casos leves; son fármacos seguros los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y en las situaciones críticas y de deshidratación la insulina. No existen evidencias ciertas sobre el tratamiento de la covid-19 en las personas con DM.

INTRODUCCIÓN

Desde enero de 2020, nos hemos enfrentado a un brote sin precedentes de covid-19, causada por el nuevo coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), que ahora se ha convertido en una catástrofe global. Datos de los primeros meses de 2020 sugieren que la mayoría de las personas con covid-19 tienen comorbilidades; las más frecuentes son hipertensión, diabetes mellitus (DM) y enfermedades cardiovasculares. Una asociación significativa con peores resultados se observa en personas con estas comorbilidades¹.

Según la evidencia disponible, las personas con DM (PCDM) no tienen una mayor propensión a la infección por SARS-CoV-21. Sin embargo, observaciones en la pandemia reciente de covid-19 son comparables a las de otras epidemias, con mayores tasas de complicaciones y mortalidad entre PCDM. Hipertensión, DM, enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular fueron las principales asociaciones con enfermedad grave (presente en el 23,7, el 16,2, el 5,8 y el 2,3 %, respectivamente, de personas gravemente afectadas por covid-19) y tasa de mortalidad (53,8; 42,3; 19,2 y 15,4 %) mayor, respectivamente, sobre personas que tuvieron la infección².

En un metanálisis reciente sobre 16 003 pacientes con covid-19, se descubrió que la DM se asociaba significativamente con la mortalidad de covid-19 con una *odds ratio* (OR) de 1,90 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,37-2,64; $p < 0,01$). La DM también se asoció con covid-19 grave con una OR de 2,75 (IC del 95 %: 2,09-3,62; $p < 0,01$). La OR combinada de mortalidad o gravedad fue de 2,16 (IC del 95 %: 1,74-2,68; $p < 0,01$). La prevalencia combinada de DM en pacientes con covid-19 fue del 9,8 % (IC del 95 %: 8,7-10,9 %)³.

RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y COVID-19

Existen al menos dos mecanismos específicos que podrían desempeñar un papel en la infección por covid-19. Primero, para entrar en sus células objetivo, el SARS-CoV-2 secuestra una vía endocrina que desempeña un papel crucial en la regulación de la presión arterial, metabolismo e inflamación. La enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) se ha identificado como el receptor para la espícula de la proteína del coronavirus. La ACE2 tiene efectos protectores, principalmente, con respecto a la inflamación. La infección

por covid-19 reduce la expresión de la ACE2 induciendo daño celular, hiperinflamación e insuficiencia respiratoria.

Sin embargo, la hiperglucemia crónica es conocida por disminuir la expresión de ACE2 haciendo a las células más vulnerables al efecto inflamatorio y perjudicial del virus. Además, la expresión de ACE2 en las células β pancreáticas pueden conducir a un efecto directo sobre la función de las células β . El posible daño de las células β causado por el virus que conduce a la deficiencia de insulina es apoyada por la observación de colegas italianos, quienes han comunicado casos frecuentes de cetoacidosis diabética grave en el momento de la admisión al hospital. Otra observación importante de varios centros en diferentes países afectados por covid-19 es el tremendo requerimiento de insulina en pacientes con un curso grave de la infección⁴.

Un segundo mecanismo potencial que podría explicar el vínculo entre covid-19 y DM implica a la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), que es una diana farmacológica común en PCDM tipo 2. En estudios celulares, la DPP4 se identificó como un receptor funcional para el coronavirus *Human Coronavirus-Erasmus Medical Center* (HCoV-EMC), el virus responsable del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). Anticuerpos dirigidos contra la DPP4 inhiben la infección por parte del HCoV-EMC en las células primarias. La enzima DPP4 es una glicoproteína transmembrana de tipo II que se expresa en multitud de tejidos. Desempeña un papel importante en el metabolismo de la glucosa y la insulina, pero también aumenta la inflamación en la DM2. Si estos mecanismos son aplicables a la covid-19 y si el tratamiento de la DM con inhibidores de la DPP4 (iDPP4) influyen en el curso de la infección, se desconoce en la actualidad, pero si estos mecanismos se trasladan al SARS-CoV-2, el uso de estos agentes podría reducir las concentraciones de DPP4 y proporcionar oportunidades para el tratamiento de la covid-19⁵.

Se pueden presentar múltiples explicaciones fisiopatológicas que respalden la asociación entre la DM y la gravedad de la covid-19. El sistema inmunitario, la primera línea de defensa contra el SARS-CoV-2, se ve afectado en pacientes con DM no controlada. Además, la DM es un estado proinflamatorio caracterizado por una respuesta de citocina inapropiada y exagerada; esto se ha representado en pacientes con covid-19 en los que los niveles séricos de interleucina 6, proteína C reactiva y ferritina fueron significativamente mayores en pacientes con DM que en aquellos sin DM. Esto sugiere que las PCDM son más vulnerables a una tormenta de citocinas inflamatorias que finalmente conduce a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), *shock* y rápido deterioro por covid-19⁶. Además, los pacientes con covid-19 y DM tienen niveles más altos de dímero D que

aquellos sin DM, lo que quizá signifique una sobreactivación del sistema hemostático. En medio de un estado hipercoagulante y protrombótico ya subyacente predispuesto por la mera presencia de DM, la sobreactivación de la cascada de coagulación en la covid-19 puede conducir a complicaciones tromboembólicas fatales y eventual mortalidad⁶.

Un estudio reciente ha demostrado que las proteínas no estructurales del SARS-CoV-2 atacan la cadena b1 de la hemoglobina, lo que conduce a la disociación del hierro de la porfirina y afecta a la capacidad de la hemoglobina para transportar oxígeno. Aunque solo es una hipótesis, el SARS-CoV-2 podría tener una mayor afinidad para unirse a la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) que a la hemoglobina no glucosilada⁶.

MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

Se aconseja a las PCDM que realicen un control de la glucosa más estricto cuando sea apropiado y factible, aunque no se ha identificado la evidencia detrás de esta recomendación (tabla 1). La atención rutinaria de la DM se verá afectada significativamente durante la pandemia actual. Los niveles de estrés y las interrupciones en la dieta y la actividad física también pueden contribuir a empeorar los resultados durante y después de la pandemia. Las intervenciones para mejorar el autocontrol o la autoeducación para la DM pueden ser limitadas en su generalización, pero las intervenciones de mensajes de texto y el autocontrol de la glucosa en sangre son las estrategias más prometedoras⁷.

Las PCDM tienen un mayor riesgo de enfermedad grave por covid-19. Comprender este riesgo y las mejores formas de mitigarlo es clave para permitir que los pacientes, cuidadores y profesionales de la salud tomen decisiones informadas sobre los modos de manejar a las PCDM durante la pandemia de covid-19. Una revisión complementaria evalúa la evidencia sobre los riesgos de covid-19 en PCDM. Esta revisión aborda las siguientes preguntas⁷:

- ¿Cómo pueden las PCDM reducir el riesgo de covid-19?
- ¿Cuál es la evidencia sobre la ansiedad por la salud y la angustia relacionada con la DM durante la pandemia de covid-19?
- ¿Cómo pueden las PCDM manejar mejor su condición en el contexto de la pandemia de covid-19?
- ¿Cómo se puede gestionar la atención de rutina de las personas con discapacidad debido a la interrupción de la atención médica y otros servicios?
- ¿Cuál es la evidencia sobre el manejo de las PCDM que se presentan con covid-19?

Tabla 1. Diagrama de flujo para el control metabólico y manejo de pacientes con DM tipo 1 y 2 con covid-19. Modificada a partir de Bornstein et al.⁴

Recomendaciones de consenso para la covid-19 y DM		
Objetivos terapéuticos	Atención primaria	Atención hospitalaria
Concentración de glucosa en plasma: 72-144 mg/dl* • HbA _{1c} : menos del 7 % • Objetivos de MCG/MGF: → TIR (70-180 mg/dl): más del 70 % (>50 % en personas frágiles y mayores) → Hipoglucemia (<70 mg/dl): menos del 4 % (<1 % en personas frágiles y mayores)	Prevención de infecciones en DM: • Sensibilizar a las personas con DM sobre la importancia del control metabólico óptimo • Mejora de la terapia actual si es preciso • Precaución con la interrupción prematura de la terapia establecida • Utilización de modelos de telemedicina y conexiones con servicios de salud si es posible para mantener el máximo autocontrol	Monitorización de la glucosa en plasma, electrolitos, pH, cetonas en sangre o hidroxibutirato: • Indicación para la terapia de insulina intravenosa temprana en cursos graves (SDRA, hiperinflamación): manejo común de dosis muy altas de consumo de insulina

* Las concentraciones objetivo para la glucosa plasmática más baja se pueden ajustar a 90 mg/dl en pacientes frágiles.
 DM: diabetes mellitus; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; MCG: medición continua de glucosa; MGF: medición de glucosa flash; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; TIR: tiempo en rango.

Reducción del riesgo de covid-19 en las personas con diabetes mellitus

Se recomienda a las PCDM que sigan una guía general sobre la reducción del riesgo, incluido el distanciamiento social y el lavado de manos. Hay pocos consejos específicos para PCDM. Una revisión narrativa (no sistemática) enfatiza la importancia del buen control glucémico durante la pandemia de covid-19, ya que puede ayudar a reducir el riesgo de infección y gravedad⁸. Los autores recomiendan una monitorización de la glucosa en sangre más frecuente (en personas que se monitorizan a sí mismas) y tomar las vacunas contra la gripe y el neumococo. Las PCDM con enfermedad cardíaca o renal coexistente requieren cuidados especiales para estabilizar su estado cardíaco/renal.

Estados de ansiedad relacionados con la diabetes mellitus durante la pandemia de covid-19

Las PCDM son más propensas a problemas de salud mental que la población en general, incluida la ansiedad y la depresión. No hay evidencia directa sobre el manejo de la ansiedad o angustia relacionada con la DM durante la pandemia de covid-19. Un artículo destacado para el manejo de la DM durante las crisis humanitarias señala la importancia de las barreras psicológicas y destaca que las mujeres con DM corren un riesgo particular de no priorizar el autocuidado y la atención de la salud porque a menudo se las tiene como cuidadoras principales durante las crisis. La adherencia puede empeorar cuando las personas están angustiadas o tienen depresión y también puede empeorar durante y después de los desastres.

En la literatura general, existe evidencia mixta sobre las intervenciones para reducir la angustia relacionada con la DM. Una revisión Cochrane de 30 ensayos controlados aleatorios (ECA) ($n = 9177$) no encontró ningún efecto de las intervenciones psicológicas sobre la angustia relacionada con la DM o la calidad de vida relacionada con la salud⁷. En contraste, otras cinco revisiones hallaron pequeñas mejoras, pero consideraron que la certeza de la evidencia era muy limitada debido a problemas con la calidad o heterogeneidad del estudio.

La gran mayoría de las intervenciones probadas en todas las revisiones involucraron el contacto cara a cara, lo cual es poco probable que sea factible en el contexto actual. Las intervenciones basadas en la web pueden ser posibles, pero una revisión sistemática de 16 ECA de intervenciones psicológicas basadas en la web para mejorar el bienestar en las PCDM no encontró diferencias significativas en la depresión o la angustia al realizar un metanálisis de nueve estudios⁷.

Autoeducación/manejo de la diabetes mellitus en el contexto de la pandemia de covid-19

Debido a la naturaleza emergente de la pandemia, hay poca información sobre qué herramientas de autogestión o autoeducación son efectivas en el contexto específico de covid-19. La guía de Diabetes UK sugiere que las PCDM sigan su «rutina actual», que incluye controlar los pies diariamente, mantener una dieta saludable y mantenerse activas. También advierte contra el almacenamiento de medicamentos y suministros y observa que las garantías de la bomba de insulina que vencen pronto se extenderán o que la compañía proporcionará un reemplazo si es necesario en cualquier momento⁹.

Evidencia de intervenciones no intensivas en recursos para optimizar el autocontrol que no requieren contacto cara a cara

Las intervenciones generalmente se dividen en cuatro categorías: mensaje de texto; aplicación de teléfono móvil; web o por internet y autocontrol de la glucosa en sangre.

Mensaje de texto

La evidencia sobre intervenciones basadas en mensajes de texto muestra la más prometedora de las modalidades revisadas. Esto incluye tanto intervenciones automatizadas como aquellas con aportes de profesionales de la salud. Una revisión sistemática de 13 ECA ($n = 1164$, DM tipo 1 y tipo 2) mostró una reducción significativa en HbA_{1c} en personas asignadas a intervenciones basadas en mensajes de texto para mejorar el control glucémico en comparación con el grupo control (diferencia media: $-0,62\%$; IC del 95 %: de $-0,82$ a $-0,41$). El análisis de subgrupos encontró una reducción significativa de HbA_{1c} tanto en la DM tipo 1 como en la tipo 2. Una segunda revisión sistemática y metanálisis de intervenciones personalizadas de mensajes de texto para mejorar el autocontrol de la DM tipo 2 encontró un «efecto sustancial y significativo» sobre HbA_{1c} (efecto medio ponderado = $0,54$; IC del 95 %: $0,08-0,99$)⁷.

Aplicación de teléfonos móviles

La evidencia en aplicaciones basadas en teléfonos inteligentes es limitada y mixta. Una revisión sistemática de 2019 y un metanálisis de la efectividad de las intervenciones de autocontrol basadas en teléfonos inteligentes para la DM tipo 2 encontraron 22 ECA ($n = 2645$). Las intervenciones incluyeron educación, recordatorios, monitorización o retroalimentación, y se compararon con la atención habitual o ninguna intervención con teléfonos inteligentes. Cuando se agruparon los resultados, la intervención dio lugar a una autoeficacia significativamente mejorada (pero con altos niveles de heterogeneidad estadística), actividades de autocuidado, calidad de vida relacionada con la salud y HbA_{1c} . Otros estudios han sido menos prometedores⁷.

Una revisión sistemática de aplicaciones gratuitas en español para el manejo de la DM (2019; no evaluó la efectividad) encontró que la mayoría de las aplicaciones carecían de certificaciones de calidad y muy pocas proporcionaban referencias científicas. Las aplicaciones mejor calificadas fueron, principalmente, aquellas relacionadas con las tecnologías: OneTouch Reveal™, SocialDiabetes™, mySugr: App Diario de Diabetes™, Diabetes Menú™, Tactio Health™ y Diabetes:M™⁷.

Intervenciones basadas en la web y en internet

La evidencia sobre intervenciones basadas en la web y en internet para mejorar el autocontrol de la DM también es limitada y mixta. Una revisión Cochrane que evaluó los efectos de las intervenciones de autocontrol basadas en webs para la DM tipo 2 encontró 16 ECA con 3578 participantes. No hubo pruebas para mejorar la depresión o la calidad de vida relacionada con la salud, pero se observaron pequeños beneficios para la HbA_{1c} (diferencia de medias del $-0,2\%$; IC del 95 %: de $-0,4$ a $-0,1$; 11 ensayos, $n = 2637$ que es poco probable que sean clínicamente significativos⁷.

Frecuencia de monitorización de la glucemia en sangre

El aumento en la frecuencia de monitorización de la glucemia en sangre muestra evidencia en la mejora del control metabólico (HbA_{1c}) en el corto plazo (6 meses); sus efectos a los 12 meses son de pequeña magnitud. Podría decirse que los efectos a corto plazo son más relevantes en el contexto actual de pandemia. Una revisión sistemática de ECA para evaluar el impacto de la frecuencia de la monitorización de glucosa en sangre en PCDM tipo 2 encuentra que los autoanálisis de 8 a 14 veces a la semana se relacionan con un mejor control de HbA_{1c} a los 6 y a los 12 meses (a 6 meses, diferencia de medias: $-0,46\%$; IC del 95 %: de $-0,54$ a $-0,39$). En una revisión Cochrane de autocontrol de la glucosa en sangre en PCDM tipo 2 que no usan insulina en comparación con la atención habitual o el control de la glucosa en orina (12 ECA, $n = 3259$), un metanálisis de 9 estudios mostró una pequeña mejoría en la HbA_{1c} hasta 6 meses de seguimiento ($-0,3\%$; IC del 95 %: de $-0,4$ a $-0,1$; 2324 participantes); pero el efecto fue menos seguro a los 12 meses⁷.

Finalmente, vale la pena considerar que la dieta y la actividad física son pilares del autocontrol de la DM. La interrupción del suministro de alimentos es una amenaza para el manejo de la DM durante las emergencias nacionales. Dentro del contexto de la pandemia actual, donde las interrupciones en el suministro de alimentos son un problema en muchos países debido a dificultades de almacenamiento y transporte, en la literatura se discute muy poco sobre este posible desafío para el manejo de la DM.

Una revisión narrativa (no sistemática) de las consideraciones clínicas para las PCDM durante la pandemia de covid-19 señala: «La atención a la nutrición y la ingesta adecuada de proteínas es importante. Cualquier deficiencia de minerales y vitaminas debe ser atendida», y también indica: «Se ha demostrado que el ejercicio mejora la inmunidad, aunque podría ser prudente tener cuidado y evitar lugares llenos de gente como gimnasios o piscinas»⁸.

Entorno y consideraciones generales

La mayoría de las personas con covid-19 desarrollarán una enfermedad leve que puede gestionarse en casa de acuerdo con las directrices locales. Para las PCDM manejadas en casa, disponer de un teléfono de contacto habitual para el seguimiento por parte de los servicios de salud es crucial en el reconocimiento precoz del deterioro en el control glucémico, la detección de emergencias hiperglucémicas o el deterioro del estado clínico. Las PCDM pueden tomar terapia sintomática, incluido paracetamol/acetaminofeno, que es el agente antipirético preferido. Sin embargo, el paracetamol puede interferir con la precisión de ciertos sensores de control glucémico. El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el alivio de los síntomas, incluido el ibuprofeno, ha suscitado preocupación. Se cree que el efecto supresor sobre la respuesta inmunitaria retrasa la recuperación, mientras que la retención de sal y agua podría empeorar la clínica pulmonar. En revisiones recientes, tanto de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), no se encuentran evidencias que sugieran tener que suspender, en el contexto de la covid-19, el tratamiento con AINE en aquellas personas que los toman a largo plazo. Suspender o cambiar el tratamiento con AINE podría tener un impacto negativo en algunas personas. Se deberá valorar el riesgo de efectos adversos de los AINE, el riesgo de complicaciones de la covid-19 y la presencia de comorbilidades que aumentan el riesgo de covid-19 más grave¹⁰.

Tratamiento de las comorbilidades en las personas con diabetes mellitus con covid-19

La terapia con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA2) es fundamental en el manejo de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la nefropatía diabética. En la actualidad, la mayoría de las organizaciones internacionales han recomendado continuar el tratamiento con IECA/ARA2, a menos que existan contraindicaciones explícitas tales como hipotensión o lesión renal aguda. Estudios retrospectivos observacionales con apareamiento por *propensity score* han evidenciado que no existe una mayor probabilidad de adquirir la covid-19 entre las PCDM que toman IECA/ARA2, que no tienen un peor pronóstico o gravedad una vez adquirida la covid-19, ni un aumento de la mortalidad^{11,12}.

No hay evidencia clara de los riesgos asociados con continuar el tratamiento con ácido acetilsalicílico. Aunque la lesión miocárdica es una manifestación grave conocida de

la covid-19, la isquemia miocárdica aguda no se describe claramente. Si existen alteraciones de la placa aterosclerótica con un aumento de los accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos. Hasta que se disponga de más estudios, sería apropiado continuar con ácido acetilsalicílico en pacientes con indicación en prevención secundaria a menos que presenten complicaciones específicas tales como el sangrado gastrointestinal.

En la actualidad, no hay evidencia directa a favor o en contra de la continuación de estatinas en PCDM y covid-19. Hay informes preliminares de enzimas hepáticas elevadas y enzimas musculares asociadas con covid-19, aunque la enfermedad hepática grave o rabdomiólisis no son características. Por lo tanto, sugerimos una decisión individualizada considerando la indicación para el tratamiento con estatinas, así como las posibles interacciones farmacológicas con agentes antivirales¹¹.

Tratamiento hipoglucemiante en personas con diabetes mellitus con covid-19

La importancia de un buen control glucémico durante la pandemia de covid-19 se ha enfatizado con anterioridad. Al tratarse de una nueva infección viral, los datos son limitados y, por ello, la mayoría de las recomendaciones son consensos u opiniones de expertos que se ajustan a estrategias utilizadas en epidemias similares^{4,7,9,11,13}. Los pacientes con covid-19 leve pueden manejarse con sus agentes hipoglucemiantes habituales siempre que puedan comer y beber satisfactoriamente (tabla 2). Las PCDM deben cumplir con los cuidados en caso de enfermedad intercurrente y con una monitorización frecuente de la glucosa capilar. Existen preocupaciones específicas en relación con el tratamiento con hipoglucemiantes cuando se usan en PCDM con covid-19. Hay ciertos subgrupos de PCDM que podrían requerir una consideración específica. Estos serían los de PCDM tipo 1 con HbA_{1c} elevada (>10 %) y en PCDM con afectación de la función inmunitaria, que los hacen más vulnerables a cualquier enfermedad infecciosa. Estos individuos necesitarán una monitorización más intensa y mayor apoyo terapéutico para reducir el riesgo de descompensación metabólica, incluyendo la cetoacidosis metabólica, en particular para aquellos que toman inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2^{4,7,9,11,14}.

La metformina debe suspenderse en PCDM que están hospitalizadas y gravemente enfermas, debido al riesgo de acidosis láctica. En la infección grave por covid-19, el estado hipóxico puede aumentar aún más el riesgo de acidosis láctica.

Tabla 2. Uso de terapia hipoglucemiante para las PCDM durante la covid-19. Modificada a partir de Bornstein et al.⁴ y Katulanda et al.¹¹

Consideraciones y efectos metabólicamente adversos de los hipoglucemiantes en PCDM con covid-19+ o probable	
Metformina	<ul style="list-style-type: none"> • La deshidratación y la acidosis láctica probablemente ocurrirán si los pacientes están deshidratados, en estado de hipoxia y con enfermedad aguda, por lo que las PCDM deben suspender el tratamiento y seguir las recomendaciones de días con enfermedad intercurrente • Durante la enfermedad, la función renal debe controlarse cuidadosamente debido al riesgo alto de enfermedad renal crónica o lesión renal aguda
iSGLT2	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de deshidratación y cetoacidosis diabética durante la enfermedad, por lo que las PCDM deben suspender el tratamiento y seguir las recomendaciones de días con enfermedad intercurrente • Las PCDM deben evitar iniciar la terapia durante la enfermedad respiratoria • La función renal debe controlarse cuidadosamente para detectar insuficiencia renal aguda
iDPP4	<ul style="list-style-type: none"> • Estos fármacos son generalmente bien tolerados y pueden continuarse en pacientes no críticos • Riesgo bajo de hipoglucemia; es posible usarlos en rangos muy bajos de filtrado glomerular
arGLP1	<ul style="list-style-type: none"> • Es probable que la deshidratación conduzca a una enfermedad grave, por lo que se debe monitorizar a los pacientes de cerca • Efectos secundarios gastrointestinales y riesgo de aspiración. Se deben suspender en pacientes gravemente enfermos
Sulfonilureas	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de hipoglucemia si la ingesta oral es pobre o con uso concomitante de hidroxicloroquina o cloroquina • Se deben suspender si no puede mantener la ingesta regular de alimentos orales o existe riesgo de hipoglucemia
Pioglitazona	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de retención de líquidos y edema; contraindicada en inestabilidad hemodinámica o hepática o disfunción cardíaca
Insulina	<ul style="list-style-type: none"> • La terapia con insulina no debe detenerse. Es de elección en pacientes críticos: <ul style="list-style-type: none"> – Se debe alentar el autocontrol regular de la glucosa en sangre cada 2-4 horas, o monitorización continua de glucosa – Ajustar cuidadosamente la terapia para alcanzar las metas terapéuticas de acuerdo con el tipo de diabetes mellitus, comorbilidades y estado de salud

arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; PCDM: personas con diabetes mellitus.

Durante una enfermedad grave, un control más estricto de la glucosa en sangre es difícil cuando se usan sulfonilureas. Así, en las PCDM en esta situación las sulfonilureas deben reemplazarse por insulina. También se debe tener precaución si se considera el tratamiento con cloroquina debido al riesgo aumentado de hipoglucemia con ambos.

La pioglitazona es una opción menos favorable para el manejo hospitalario de PCDM con enfermedades agudas, por la retención de líquidos y el edema que ocasiona. Está contraindicada en pacientes con inestabilidad hemodinámica, o disfunción hepática o cardíaca, que puede verse en casos graves de covid-19.

Aunque no hay datos específicos sobre el uso de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 durante la infección del covid-19, es recomendable suspenderlos durante una enfermedad aguda debido al mayor riesgo de deshidratación y cetoacidosis euglucémica, así como a dificultades para mantener sin infecciones el área urogenital^{4,7,11}.

Los iDPP4 están asociados con bajo riesgo de hipoglucemia y son relativamente seguros con filtrados glomerulares muy reducidos. Los iDPP4 añadidos a la insulina basal mejoran el control glucémico sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, incluso entre pacientes hospitalizados. Sin

embargo, es probable que tengan menor efecto terapéutico en pacientes con covid-19 grave. Mientras los pacientes con síntomas leves podrían continuar con los iDPP4, estos se deberían suspender en la enfermedad grave y reemplazarlos por insulina^{4,11,14}.

La terapia con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 se debe interrumpir temporalmente en PCDM con inestabilidad hemodinámica (que afecta a la absorción subcutánea) y disfunción gastrointestinal (impiden una ingesta oral adecuada). El tratamiento con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 puede causar efectos secundarios gastrointestinales, predisponiendo a reducción de volumen y broncoaspiraciones.

La evidencia existente favorece a la insulina sobre otros agentes hipoglucemiantes para el control glucémico en pacientes hospitalizados. Para pacientes hospitalizados no críticos, la terapia con insulina subcutánea basal o de acción intermedia administrada una o dos veces al día, junto con bolos a la hora de comer de acción corta o rápida, es la estrategia preferida para el control de la glucemia. Para pacientes críticos, la terapia con insulina debe iniciarse con un objetivo glucémico de 140-180 mg/dl. Un control glucémico menos estricto con concentraciones de glucosa objetivo menores de 180 mg/dl son aceptables en pacientes con enfermedades

terminales, o con graves comorbilidades y en entornos de atención al paciente donde no es factible la monitorización frecuente de glucosa o la supervisión de enfermería¹⁴.

Existen situaciones más concretas en el tratamiento de PCDM, como en residencias de ancianos (tabla 3)¹⁴.

Tratamiento específico para la covid-19 en pacientes con diabetes mellitus

Existe una serie de consideraciones generales de los tratamientos en el curso de la covid-19 (tabla 4). Una guía de práctica clínica, editada recientemente por la Canadian Medical Association, precisa que la evidencia disponible para el tratamiento de la covid-19 es indirecta (de estudios de gripe, síndrome respiratorio agudo grave y MERS) o procedente de varios estudios observacionales y ECA en pacientes con covid-19, limitados estos en tamaño de muestra y rigor, lo que permite solo recomendaciones débiles¹⁵.

Tabla 4. Precauciones en las PCDM con el uso de agentes terapéuticos para la covid-19. Modificada a partir de Katulanda et al.¹¹

Tratamiento	Consideraciones para las PCDM
Cloroquina/hidroxiclороquina	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia: precaución con insulina y secretagogos de insulina • Prolongación del intervalo QT: precaución en personas con enfermedades cardiovasculares comórbidas. Riesgo aumentado por azitromicina
Lopinavir/ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia, deterioro del control glucémico • Interacción con estatinas: aumenta el riesgo de toxicidad hepática y muscular
Corticoides	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia • Propensión a la infección bacteriana secundaria
Remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatotxicidad: precaución con estatinas y esteatosis hepática grasa preexistente

PCDM: personas con diabetes mellitus.

Tabla 3. Escenarios y tratamiento hipoglucemiante de personas con DM en residencias de ancianos. Modificada a partir de Sinclair et al.¹⁴

Escenario clínico	Acciones que se deben realizar
Residente estable (sin covid-19)	Se debe continuar el tratamiento habitual para la DM y mantener una estrecha vigilancia de síntomas de covid-19
Residente estable (covid-19+)	Se debe continuar el tratamiento habitual para la DM, incluso si tiene poco apetito. Se requiere monitorización regular para evitar hiperglucemias ≥ 210 mg/dl e hipoglucemias ≤ 70 mg/dl
Residente enfermo (covid-19+ y terapia oral)	<p>Inicialmente, se deben ajustar los medicamentos hipoglucemiantes orales y realizar autoanálisis de glucemia capilar (2-4 horas):</p> <p>A. Suspender la metformina en personas con fiebre y enfermedad aguda para minimizar el riesgo de acidosis láctica</p> <p>B. Suspender los iSGLT2, particularmente en personas con diarrea y vómitos debido a un mayor riesgo de deshidratación o estados de cetoacidosis</p> <p>C. Se debe considerar agregar un tratamiento hipoglucemiante oral diferente si es necesario (por ejemplo, linagliptina)</p> <p>D. Es preciso alertar al equipo local de enfermería de DM si los niveles de azúcar continúan aumentando y permanecen por encima de 210 mg/dl, ya que el comienzo de la insulina puede ser necesario</p>
Residente enfermo (covid-19+ y terapia con insulina)	<p>Autoanálisis con mayor frecuencia (por ejemplo, 2-4 horas)</p> <p>Se debe continuar con la insulina en la dosis habitual, controlar de cerca la glucosa en sangre (cada 2-4 horas) y, dependiendo del régimen de insulina presente, ajustar la insulina hacia arriba o hacia abajo inicialmente en 2-4 unidades o según lo aconseje el equipo DM</p> <p>Se debe monitorizar cada 6 horas si la glucemia está entre 126 y 210 mg/dl</p>
Residente enfermo (covid-19+ e incapaz de ingesta oral)	<p>Se debe buscar asesoramiento del equipo local de DM</p> <p>Se debe aumentar la frecuencia de los autoanálisis de glucemia (por ejemplo, cada 2-4 h)</p> <p>Se debe reemplazar la terapia oral con un inicio de insulina análoga basal de acción prolongada en una dosis diaria de 0,15 UI/kg de peso corporal (por ejemplo, 0,15 \times 80 kg administrados como 12 UI 1 vez/día).</p> <p>Objetivo: mantener el azúcar en la sangre en niveles dentro del rango objetivo de 126-210 mg/dl</p>
Residente enfermo (covid-19+ con patrones de comida erráticos y fluctuaciones de su glucemia)	<p>Se debe buscar el asesoramiento del equipo de DM. Hay que aumentar la frecuencia de autoanálisis en sangre (por ejemplo, 4-6 por hora). Hay que continuar con su terapia hipoglucemiante habitual</p> <p>La insulina de acción corta se puede administrar por vía subcutánea cuando se requiere en bolos de hasta 6 UI o más dependiendo del consejo del equipo de DM. Puede administrarse cada 6 horas cuando los niveles de azúcar en la sangre son ≥ 270 mg/dl</p>

DM: diabetes mellitus; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

Dados los inevitables efectos adversos de las intervenciones, se deduce que la mayoría de los pacientes informados rechazarían el tratamiento al haber solo evidencia de muy baja calidad e incertidumbre sobre los beneficios.

En el conjunto de recomendaciones de la Canadian Medical Association, solo existe una recomendación débil a favor del tratamiento: el uso de corticosteroides en pacientes con SDRA, basado en evidencia indirecta.

El panel de expertos hizo recomendaciones con fuerza de recomendación débil en las que se sugiere no usar corticosteroides en pacientes sin SDRA, así como no se sugiere el uso de plasma convaleciente y varios medicamentos antivirales (ribavirina, umifenovir, favipiravir, lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina, interferón α e interferón β) que se han propuesto como posibles tratamientos para la covid-19¹⁵.

En una reciente revisión sistemática sobre el uso de corticoides en la covid-19, no hubo una reducción significativa en las muertes según el riesgo relativo (1,07; IC del 90 %: 0,81-1,42; $I^2 = 80$ %). La duración de la hospitalización fue prolongada y el uso de ventilación mecánica aumentada. En conclusión, el empleo de corticosteroides en sujetos con infecciones por SARS-CoV-2, coronavirus del SARS y coronavirus del MERS retrasó la eliminación del virus y no mejoró de manera convincente la supervivencia, no redujo la duración de la hospitalización ni la tasa de ingreso en una unidad de cuidados intensivos o de uso de ventilación mecánica.

Un último estudio sobre el remdesivir en pacientes con covid-19 grave no se asoció con beneficios clínicos estadísticamente significativos. Sin embargo, la reducción que ha supuesto en el tiempo medio de estancia hospitalaria hasta la mejoría clínica en los tratados tempranamente requiere estudios más amplios que permitan confirmarlo¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020;43:867-69.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
3. 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 Clin Res Rev* 2020;14:535-45.
4. 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* 2020;8:546-50.
5. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162:108125.
6. Hussain A, Bhowmik B, Do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108142.
7. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, Kinton J, Perring J, Nunan D, et al. Managing diabetes during the COVID-19 pandemic. 2020. Disponible en: URL: <https://www.cebm.net/covid-19/managing-diabetes-during-the-covid-19-pandemic/> [último acceso: 8 de abril de 2020].
8. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19. *Diabetes Metabolic Syndr Clin Res Rev* 2020;14:211-2.
9. Diabetes UK. Updates: coronavirus and diabetes. 2020. Disponible en: URL: https://www.diabetes.org.uk/about_us/news/coronavirus [último acceso: 20 de mayo de 2020].
10. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. 2020. Disponible en: URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19> [último acceso: 20 de mayo de 2020].
11. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama P, Yogendranathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia* 2020;1-13.
12. Zhang X, Yu J, Pan LY, Jiang HY. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *Pharmacol Res* 2020;158:104927.
13. Matthews R. Glucose control key with COVID-19 in diabetes, say experts. *Medscape* 2020. Disponible en: URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/927044> [último acceso: 20 de mayo de 2020].
14. Sinclair A, Dhatariya K, Burr O, Nagi D, Higgins K, Hopkins D, et al. Guidelines for the management of diabetes in care homes during the Covid-19 pandemic. *Diabet Med* 2020. [Online ahead of print.]
15. Ye Z, Rochwerg B, Wang Y, Adhikari NK, Murthy S, Lamontagne F, et al. Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. *CMAJ* 2020;192:E536-45.

«Hola, Pedro»: la covid-19 y su relación con la hiperglucemia

Carlos Hernández-Teixidó

Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud San Roque. Badajoz. Rising Star de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)

Palabras clave: coronavirus, covid-19, diabetes esteroidea, hiperglucemia.

RESUMEN

Las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de infecciones bacterianas, micóticas, parasitarias y víricas. La pandemia de covid-19 nos fuerza a ampliar nuestros conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad y su relación con la diabetes.

Las necesidades de insulina en los pacientes con covid-19 son altas y conllevan un riesgo de cetoacidosis diabética para los pacientes. Las hiperglucemias analizadas en estos individuos son mayores de las previstas en comparación con otras infecciones. Entre los condicionantes clínicos de los pacientes afectado por covid-19, la hiperglucemia es capaz de predecir un empeoramiento clínico y radiológico al ingreso.

Estas hiperglucemias pueden ser desconocidas en el momento del ingreso, pero es inexacto hacer el diagnóstico de diabetes si el paciente se encuentra bajo un proceso infeccioso agudo. En caso de tratamiento con glucocorticoides, se puede diagnosticar diabetes esteroidea.

INTRODUCCIÓN

Para la medicina de familia, el seguimiento de los pacientes puede llegar a ser más estrecho que en otras especialidades. Se conoce su historia clínica personal y familiar, sus gustos, sus miedos y hasta los problemas laborales. En plena pandemia de covid-19, pequeños signos o gestos calan más hondo que de costumbre. Una herramienta como una red social puede influir de forma inesperada en un gran apoyo hacia nuestros pacientes.

«Twitter, haz tu magia.» Ese fue el final del tuit con el que pedíamos ánimo para un paciente que llevaba más de 40 días aislado. Y es que, como todos sabemos, desde diciembre de 2019 nos encontramos embebidos en una pandemia causada por un nuevo coronavirus que ha provocado la mayor crisis sanitaria y humana de los últimos tiempos. Entre los síntomas que provoca la covid-19 encontramos fiebre, tos, disnea, ageusia, anosmia, etc., pero hay un síntoma más, que a veces pasa desapercibido por todos. Se trata de la soledad.

«Tengo un paciente de 79 años que ha dado su 5.ª PCR positiva para SARS-CoV-2 después de 46 días con síntomas. Está desolado y con ganas de tirar la toalla.

*Si me dejáis mensajes por aquí presentándoos, diciendo de dónde sois y mandando ánimos, se los paso.
Twitter, haz tu magia.»*

Pedro es un paciente que dio 5 veces positivo para coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Pasó más de 50 días aislado en un cuarto, 30 de ellos en una habitación de hospital. Sin visitas. La clínica respiratoria acabó hacia el trigésimo día de enfermedad, pero las dificultades del aislamiento continuaban, dados sus problemas de visión. Fueron más de 19 000 mensajes de apoyo los que recibió en tan solo 3 días, y el día 53 la PCR resultó negativa y pudo volver a estar con su mujer.

La manera en la que muchos comenzaban sus mensajes («Hola, Pedro») se convirtió en *trending topic* en España,

México, Colombia y Venezuela durante más de 24 horas. La noticia se extendió por más de 30 países de los 5 continentes y el paciente recibió mensajes en más de 10 idiomas. Pedro vive en un pueblo de 1400 habitantes y su historia reportó más de 5 millones de visitas. Y es que las redes sociales y los dispositivos digitales nos están ayudando enormemente a acercarnos a «los nuestros» mientras estamos alejados.

En este artículo revisaremos el caso de Pedro y sus elevadas cifras glucémicas durante el ingreso.

CASO CLÍNICO

Pedro es un paciente de 79 años, alérgico a las quinolonas, con antecedentes personales de dislipemia, cardiopatía crónica estable, fibrilación auricular paroxística, ateromatosis en bifurcaciones carotídeas sin repercusión funcional, epilepsia de buen control y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Hasta la fecha nunca se le había diagnosticado diabetes (DM); se encontraba en rango de prediabetes con una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 6,1 % hacía cuatro meses. Tiene sobrepeso, problemas de visión desde hace más de 40 años y es exfumador hace más de 30 años. Está en tratamiento con pitavastatina (4 mg), acenocumarol (4 mg), levetiracetam (500 mg), salmeterol/propionato de fluticasona (25/250 µg) y omeprazol (20 g).

A mediados de marzo de 2020 consultó por tos y expectoración blanquecina y fiebre de hasta 38,7 °C desde hacía dos días. Refería disnea ante mínimos esfuerzos. No mostraba síntomas gastrointestinales ni cefalea. En la exploración en su domicilio, presentaba un murmullo vesicular disminuido con roncus en ambos hemitórax y crepitantes en la base izquierda. Se encontraba hemodinámicamente estable con presión arterial de 126/80 mmHg y saturación de oxígeno del 90 %. Dada la exploración y el estado general, se derivó a urgencias hospitalarias para una valoración por sospecha de infección respiratoria condensante, compatible con covid-19.

En urgencias, se obtuvo una analítica, se tomó una muestra nasofaríngea para PCR y se realizó una radiografía de tórax. En la analítica se mostraba linfopenia y plaquetopenia, alteraciones en la ratio internacional normalizada y el tiempo de protrombina, un dímero D de 458 ng/ml, una presión parcial de oxígeno de 62,9 mmHg, glucemia de 255 mg/dl, proteína C reactiva de 169,6 mg/l y troponina T ultrasensible de 34,7 ng/l. Además, la PCR resultó positiva para infección por SARS-CoV-2. La radiografía de tórax mostraba una neumonía bilateral multilobar.

Se ingresó al paciente con diagnóstico de neumonía adquirida en comunidad, bilateral y multilobar por infección por SARS-CoV-2. En el tratamiento, al ingreso, contaba con 40 mg de metilprednisolona cada 12 h, 500 mg de azitromicina cada 24 h, 2 g de amoxicilina/clavulánico cada 8 h y 200 mg de hidroxycloquina cada 12 h. Durante su ingreso se fue modificando el tratamiento y se añadió lopinavir/ritonavir e interferón β I-b, previo consentimiento del paciente. La administración de metilprednisolona se modificó durante el ingreso hospitalario hasta alcanzar dosis de 20 mg cada 24 h.

Durante los cuatro días primeros de ingreso, el paciente presentó glucemias capilares basales medias de 154 mg/dl y glucemias capilares medias a lo largo del día de 295,8 mg/dl, por lo que se decidió comenzar con una pauta de insulina basal y ajuste posprandial. Las glucemias diarias fueron elevándose durante los 15 días siguientes hasta unas glucemias medias de 370,2 mg/dl, con máximos de hasta 404 mg/dl, lo que precisó un aumento a diario de la dosis de su pauta bolo-basal. Tras 19 días de ingreso, se reflejó una mejora en las glucemias: la basal media fue de 103 mg/dl y las posprandiales estuvieron en torno a 192 mg/dl. La dosis máxima de insulina que recibió fue de 40 UI de glargina y 21 UI de insulina humana de acción rápida durante 24 h.

Tras 30 días de ingreso e intentando evitar (dados los condicionantes, como la escasa visión del paciente) un aislamiento posterior domiciliario, se realizó su cuarta PCR para SARS-CoV-2, que resultó de nuevo positiva. Se dio de alta al paciente con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 y DM tipo 2 y se añadió a su tratamiento 18 UI de insulina glargina diarias y metformina en pauta ascendente hasta alcanzar 2000 mg diarios.

Debido a los condicionantes del paciente (edad, escasa agudeza visual, aislamiento durante otros 14 días, nulo entrenamiento sobre administración de insulina o hipoglucemias, etc.), desde atención primaria se decidió retirar la pauta de insulina y realizar un control de glucemias capilares. Igualmente, se decidió, dada la bibliografía hasta la fecha, suspender la metformina. Actualmente, el paciente presenta glucemias basales en torno a 102 mg/dl.

DIABETES ESTEROIDEA

El diagnóstico de DM se puede obtener mediante varias estrategias ampliamente descritas y conocidas. Para ello, el paciente debe encontrarse estable, con un régimen farmacológico mantenido y sin infecciones agudas¹. En

consecuencia, es probable que el diagnóstico aportado a nuestro paciente (DM tipo 2) no sea del todo acertado, sino que se trate de una DM inducida por los glucocorticoides administrados y el estado de infección derivado del SARS-CoV-2.

Para el diagnóstico de DM esteroidea se deben seguir los mismos criterios que para el de DM. Sin embargo, dada la fisiopatología y la hiperglucemia inducida por el fármaco, los criterios establecidos ofrecerán una baja sensibilidad diagnóstica. Las glucemias basales infravaloran la hiperglucemia secundaria a corticoides. Por otro lado, las sobrecargas orales tampoco son el método diagnóstico idóneo para ello, dado que infravalora las hiperglucemias vespertinas. En su lugar, la HbA_{1c} podría ser el adecuado siempre que se realizase sobre pacientes que mantuviesen una pauta de glucocorticoides de acción media o prolongada de más de tres meses de evolución, por lo que sería inadecuado en este caso. Por tanto, el criterio más útil para el diagnóstico sería la presencia de glucemias superiores a 200 mg/dl acompañadas de la presencia de síntomas cardinales. A la hora de decidir el tratamiento adecuado para un paciente que ha desarrollado una DM esteroidea, es necesario conocer el perfil del glucocorticoide administrado, el tiempo previsto de duración del tratamiento y el estado previo del paciente en cuanto a glucemias se refiere^{2,3}.

En el caso que comentamos, se trata de un paciente con diagnóstico de prediabetes al que se le administra un glucocorticoide con una vida media de 12-16 h cada 12 h, por lo que modifica las glucemias durante la totalidad del día. Pero el condicionante con más valor a la hora de elegir el tratamiento en este caso es que se trata de una pauta transitoria de glucocorticoides. Por ello, las medidas hipoglucemiantes ideales deben ser de inicio inmediato y con un amplio margen de acción en cuanto a su dosis. Deben ser titulables y arrojar la suficiente flexibilidad como para adaptar su acción hipoglucemiante a los cambios en la dosis de corticoides⁴. Así, el uso de antidiabéticos no insulínicos quedará relegado a las hiperglucemias leves (<200 mg/dl) en pacientes sin DM previa conocida y con pautas de glucocorticoides prolongadas y estables. En el resto de situaciones, la insulina es el tratamiento de elección por eficacia, seguridad y flexibilidad. En el caso de nuestro paciente y estando hospitalizado, una pauta basal con correcciones si se precisaban era la más adecuada².

En pacientes con glucocorticoides de acción intermedia y en monodosis matutina se puede iniciar insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) antes del desayuno. Si se trata de pacientes que reciben dos o más dosis de glucocorticoides de acción intermedia, serán de elección dos dosis de NPH,

aportando dos tercios en el desayuno y un tercio previo a la cena. En pacientes con corticoides de larga acción son preferibles los análogos de insulina de larga duración por conllevar menos riesgo de hipoglucemia⁵.

Si la dosis de glucocorticoides es prolongada en el tiempo, debemos buscar un objetivo de control para dichos pacientes. Se recomienda seguir objetivos similares a los del resto de sujetos: glucemias basales inferiores a 130 mg/dl y posprandiales menores de 180 mg/dl³. El objetivo de HbA_{1c} se adecuará a la edad y comorbilidades del paciente. Cuando la administración de glucocorticoides sea transitoria, los objetivos serán similares a los propuestos para tratar la hiperglucemia en el paciente crítico durante la hospitalización: glucemias capilares preprandiales y posprandiales inferiores a 140 y 200 mg/dl, respectivamente⁶.

La DM esteroidea y la hiperglucemia inducida por corticoides es, en conjunto, un problema frecuente y potencialmente perjudicial para los pacientes que la padecen. Sin embargo, existe una ausencia de evidencia sobre las repercusiones clínicas que derivan de ella³. En resumen, la mejor estrategia de acción es adecuar a la fisiopatología del proceso el tratamiento propuesto. En los casos en los que la dosis de glucocorticoides sea cambiante o vaya disminuyendo, deberemos entrenar a los pacientes y familiares para que realicen los ajustes necesarios o incluso suspendan el tratamiento de forma paralela a los cambios en las dosis de glucocorticoides.

DÚO HIPERGLUCEMIA-CORONAVIRUS

Las personas con DM tienen un mayor riesgo de infecciones bacterianas, micóticas, parasitarias y víricas. La pandemia de covid-19 nos fuerza a ampliar nuestros conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad y su relación con la DM. Son dos las proteínas receptoras del coronavirus que se relacionan con la vía inflamatoria y son transductores ya establecidos para varias señales metabólicas en la homeostasis de la glucosa. A saber, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)⁷.

Tanto en las personas sin DM previa como en las que tienen DM, una infección puede ser causante de glucemias elevadas y mantenidas durante el trascurso de la enfermedad. Y es que las infecciones son una condición de estrés por la que se secretan mayores cantidades de hormonas hiperglucemiantes. Sin embargo, la relación específica entre la infección por coronavirus y la hiperglucemia podría ser más incisiva que en otras infecciones.

Desde el año 2010, es conocido que otros virus, como el coronavirus que provoca el síndrome agudo respiratorio grave (SARS), son causantes de un aumento de la incidencia de DM o de un incremento de las necesidades de insulina en pacientes que ya contaban con el diagnóstico previamente⁸. Este virus no es el único relacionado con la DM. Tenemos, como ejemplo, el rotavirus, que ha demostrado una relación importante con la incidencia de DM. Tanto es así que se ha descrito una disminución de la incidencia en DM tipo 1 a raíz de la vacunación masiva en países como Australia, con un *hazard ratio* de 0,86 (intervalo de confianza del 95 %: 0,74-0,99)⁹. Una de las explicaciones que se comunican en ambos casos es la relación entre varias proteínas de membrana del virus y la inflamación seguida de la destrucción celular. En el caso del coronavirus intervienen dos proteínas receptoras, llamadas ACE2 y DPP47, y en el caso del rotavirus interviene la proteína VP7 de la superficie, que es estructuralmente similar a los autoantígenos de las células β pancreáticas implicados en el desarrollo de la DM tipo 1⁹. No obstante, los estudios para demostrar una relación similar en el caso de la covid-19 aún no han llegado.

Del mismo modo que en el caso clínico de nuestro paciente, se están describiendo glucemias muy elevadas de acuerdo con la experiencia clínica previa. Recordemos que nuestro paciente alcanzó glucemias de hasta 404 mg/dl con dosis de metilprednisolona inferiores a 40 mg diarios. En consecuencia, encontramos aumentos de las necesidades de insulina desproporcionadas, incluso para otras enfermedades infecciosas o hasta en pacientes sépticos¹⁰. En el caso de nuestro paciente, se llegaron a alcanzar 40 UI de insulina basal y 21 UI de rápida, aun tratándose de un paciente que previamente ni precisaba insulina ni tenía DM. Debido a los rápidos cambios en la condición de algunos pacientes, el riesgo de cetoacidosis diabética aumenta y, por tanto, es importante la reeducación y la modificación de las pautas de insulina si se requiere. En caso de necesidad, es fundamental introducir de manera rápida insulina en el tratamiento de los pacientes para evitar las posibles complicaciones derivadas de la hiperglucemia¹¹.

Son varios los estudios que ya relacionan la hiperglucemia con diversos condicionantes de la covid-19, incluso con un pronóstico peor. Los resultados arrojados por Iacobellis et al. demuestran que la hiperglucemia al ingreso por covid-19 es un predictor del empeoramiento radiológico y, por tanto, no se debe descuidar como parámetro evaluable¹². Otros estudios, como el de Zhang et al., demuestran que la hiperglucemia tanto en pacientes con DM como en

los que no tienen DM supone un indicador de pronóstico peor y podría prolongar el tiempo de enfermedad¹³. En dicho estudio, analizan a 166 pacientes de Wuhan, donde uno de los grupos está compuesto por pacientes con glucemias basales superiores a 126 mg/dl pero con HbA_{1c} inferiores al 6,5 %. Este grupo, por tanto, se corresponde con pacientes en los que la hiperglucemia es aguda y no han presentado hiperglucemias previamente. Al comparar este grupo de pacientes con el grupo sin DM y el grupo con DM, observan que se presentan marcadores de inflamación similares a los del grupo previamente con DM. Además, igual que este último grupo, se asocia a un pronóstico peor. Los mismos investigadores son conscientes de que el estudio es modesto, pero, aunque no pueden llegar a conclusiones de peso, muestra la necesidad de tener en cuenta la hiperglucemia en los pacientes afectado por covid-19. Concluyen que la hiperglucemia podría verse como un parámetro necesario a la hora de plantear estrategias terapéuticas intentando evitar un pronóstico peor.

COMENTARIO FINAL DEL CASO CLÍNICO

Es probable que el diagnóstico de DM tipo 2 con el que Pedro salió del hospital no sea correcto, dados los condicionantes agudos. Esta afirmación se ve reforzada por la evolución posterior con glucemias en rango de normalidad y la retirada de la insulina. La infección y los glucocorticoides influyeron en la hiperglucemia en gran medida, pero es posible que, de no haber sido una infección por coronavirus, las glucemias no hubieran sido tan elevadas. Destaca el aumento tan grande de las necesidades de insulina que presentó, pasando en menos de 30 días de no estar insulinizado a precisar más de 60 UI.

Es importante conocer y valorar el contexto de nuestros pacientes y, más si cabe, a la hora de insulinar: nuestro paciente debía pasar otros 14 días de aislamiento, tenía problemas de visión, no había recibido entrenamiento durante el ingreso en cuanto a insulinización, control o hipoglucemias, etc. Esto nos llevó a pensar que era preferible mantener unas posibles glucemias elevadas antes que sufrir una hipoglucemia. En los días posteriores al alta, Pedro fue disminuyendo sus glucemias basales desde 190 hasta 102 mg/dl, por lo que hubiera precisado un ajuste importante en las necesidades de insulina.

Cada vez conocemos más sobre la relación entre el coronavirus y su implicación en las alteraciones metabólicas; sin embargo, queda mucho camino por recorrer.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):1-207.
2. Saigi I, Pérez A. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. *Semin Fund Esp Reumatol* 2011;12:83-90.
3. Pérez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-López MR, Miñambres I, Gómez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014;6:9-20.
4. Saigi I, Pérez A. Manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides. *Rev Clin Esp* 2010;210:397-403.
5. García Soidán J (coord.). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la RedGDPS. Fundación RedGDPS;2018. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/> [último acceso: 15 de mayo de 2020].
6. Lipshutz AK, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology* 2009;110:408-21.
7. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes—shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev* 2020;41:bnaa011.
8. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:193-9.
9. Perrett KP, Jachno K, Nolan TM, Harrison LC. Association of rotavirus vaccination with the incidence of type 1 diabetes in children. *JAMA Pediatr* 2019; 173:280-2.
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* 2020;8:546-50.
11. Nakhleh XA, Shehadeh N. Glycemic control of type 2 diabetic patients with coronavirus disease during hospitalization: a proposal for early insulin therapy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318:E835-7.
12. Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermúdez LE, Bernal Mizrahi E. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-COV2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;164:108185.
13. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, et al. The clinical characteristics and outcomes of diabetes mellitus and secondary hyperglycaemia patients with coronavirus disease 2019: a single-center, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab* 2020. [Online ahead of print.]

