

CONSIDERACIONES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

Acosta William^{1,2,3*}, Salazar Julio¹, Leal Gerardine⁴, Jimbo Ruth¹, Guevara Gabriela⁵



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International.

1. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Quito - Ecuador.
2. Hospital Vozandes Quito - HVQ SA. Médico del Servicio de Endocrinología. Quito - Ecuador.
3. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Médico del Servicio de Endocrinología. Quito - Ecuador.
4. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Facultad de Medicina. Posgrado de Medicina Familiar y Comunitaria. Quito - Ecuador
5. Pontificia Universidad Católica. Facultad de Medicina. Posgrado de Medicina Interna.

ORCID ID:

Acosta William
<https://orcid.org/0000-0002-0943-4476>
 Salazar Julio
<https://orcid.org/0000-0002-5018-5854>
 Leal Gerardine
<https://orcid.org/0000-0003-1309-0570>
 Jimbo Ruth
<https://orcid.org/0000-0001-5016-3834>
 Guevara Gabriela
<https://orcid.org/0000-0001-7215-8016>

*Corresponding author: Acosta William
 E-mail: wdanielmh@hotmail.com

Article history

Received: 01 - Jul - 2020
 Accepted: 23 - Ago - 2020
 Publish: 01 - Oct - 2020

Conflict of interest: All authors declared that there are no conflicts of interest.

Financial disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Authors' contribution: All the authors contributed in the search, selection of articles and writing. All the authors reviewed and approved the final manuscript.

Forma de citar este artículo: Acosta William, Salazar Julio, Leal Gerardine, Jimbo Ruth, Guevara Gabriela. CONSIDERACIONES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19. Rev Med Vozandes. 2020; 31 (2):-

Resumen

La diabetes mellitus (DM) ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para desarrollar COVID-19 grave, la mayoría de estos casos requiere manejo en unidades de cuidado intensivo y se asocia a mayor mortalidad y costos sanitarios.

Objetivo

Realizar una búsqueda y análisis de la literatura científica disponible sobre COVID-19 en pacientes con Diabetes Mellitus.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática y análisis de la literatura científica en Medline a través de PubMed, incluyendo publicaciones en español, inglés y francés que incluyan los siguientes términos de búsqueda: diabetes mellitus y COVID-19.

Resultados y conclusiones

Se ha demostrado que la hiperglucemia es un factor predictor para COVID-19 grave y se asocia a un incremento de mortalidad, así también se describe que un adecuado control glucémico disminuye la mortalidad tanto en pacientes con diabetes previa, como en aquellos que desarrollan hiperglucemia durante la hospitalización por COVID-19. El manejo con insulino terapia es el tratamiento de elección para pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada o severa. Para pacientes con diabetes mellitus que deben ser evaluados en un escenario ambulatorio, las estrategias de telemedicina son eficaces y deben abarcar el manejo nutricional, apego al tratamiento y aspectos farmacológicos.

Palabras clave: SARS-Coronavirus-2, COVID-19, Diabetes mellitus, tratamiento, afectaciones psicológicas.

Abstract

CONSIDERATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Diabetes mellitus (DM) has been shown to be an independent risk factor for developing the severe form of COVID-19, which in most cases requires management in intensive care units with mechanical ventilation and is associated with increased mortality.

Objective

Review and analyze the available scientific literature on COVID-19 in patients with Diabetes Mellitus

Methods

A search and analysis of the scientific literature was carried out in Pubmed, including publications in Spanish, English and French that deal directly with the topic diabetes mellitus and COVID-19.

Results and Conclusions

Adequate glycemic control has been shown to decrease mortality both in patients with previous diabetes and in those who develop hyperglycemia during hospitalization for COVID-19. For patients with diabetes mellitus that should be evaluated in an outpatient setting, telemedicine strategies are effective and should encompass nutritional management, adherence to treatment, and pharmacological aspects. Management with insulin therapy is the treatment of choice for hospitalized patients with moderate or severe COVID-19.

Keywords: SARS-Coronavirus-2, COVID-19, Diabetes, telemedicine

Introducción

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN que causan diferentes tipos de enfermedades respiratorias. A finales de 2019, se identificó un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), como causante de múltiples casos de neumonía en Wuhan- China.⁽¹⁾ En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS), denominó a la enfermedad como COVID-19⁽²⁾ y el 11 de marzo de 2020 la declaró pandemia.⁽³⁾

En reportes de China y otros países, se demostró que los pacientes más afectados corresponden a edades comprendidas entre los 46 -57 años⁽⁴⁾ y los hombres representan más de la mitad de los casos⁽⁵⁾. Las manifestaciones clínicas de la COVID-19, varían desde portadores asintomáticos, enfermedad respiratoria alta leve y neumonía grave⁽⁶⁾, también se han descrito síntomas gastrointestinales⁽⁷⁾, los casos graves desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que conduce a hipoxia severa, insuficiencia respiratoria, insuficiencia multiorgánica, shock y muerte.⁽⁸⁾

La proteína S favorece la entrada del virus a la célula objetivo, la enzima convertidora de angiotensina (ACE2) es el receptor celular para SARS-CoV-2 y SARS.⁽⁹⁾ Hay una expresión de ACE2 en el 95,85% de las células epiteliales de la lengua de los pacientes infectados con SARS-CoV-2.⁽¹⁰⁾ El estudio de Zou y colaboradores indica que la vía respiratoria de pacientes infectados con SARS-CoV-2 contiene aproximadamente 2% de células positivas para ACE2, con una alta expresión de ACE2 en los neumocitos tipo 2, en este mismo estudio se demostró una expresión de ACE2 en 7,5% de las células miocárdicas y 4% de expresión en las células del túbulo proximal del riñón.⁽¹¹⁾ También se ha demostrado que ACE2 se expresa en tejido pancreático.⁽¹²⁾

Las células infectadas sufren necrosis y apoptosis, y desencadenan respuestas inflamatorias marcadas por la activación de citocinas proinflamatorias. El aumento de la apoptosis de los linfocitos conduce a la linfocitopenia, que se relaciona con la gravedad de la enfermedad. Por otra parte, los niveles circulantes de citocinas como interleucina 6 y factor de necrosis tumoral- α (TNF α), involucrados en el síndrome de tormenta de citocinas, se elevan y pueden desempeñar un papel importante en la hiperinflamación que conduce a la falla multiorgánica observada en los pacientes que padecen esta enfermedad.⁽¹³⁾

El Consenso Interino Multidisciplinario Informado en la Evidencia sobre el Tratamiento de COVID-19 del Ministerio De Salud Pública del Ecuador⁽¹⁴⁾ recomienda varias estrategias terapéuticas que se están empleando a nivel internacional, aunque no existe ningún medicamento aprobado hasta la fecha para tratar el SARS-CoV-2; el manejo se basa en medidas de soporte.

Recientemente se ha publicado un pre print del estudio Recovery^(15,16) que muestra que el uso de dexametasona (y en pacientes embarazadas, hidrocortisona) disminuye la mortalidad y estancia en terapia intensiva, en casos de COVID-19 grave, hay que considerar que el uso de corticoesteroides induce o empeora la hiperglucemia aún en pacientes que no tienen diabetes.

Nuestro objetivo fue revisar la evidencia científica sobre la asociación entre diabetes mellitus y COVID-19, el manejo indicado y las posibles consecuencias psicológicas de este tipo de pacientes.

Métodos

Se realizó una búsqueda de evidencia científica en Cochrane Library, Cochrane Systematic Reviews Database, MEDLINE a través de PubMed mediante la siguiente estrategia de búsqueda: ("Diabetes Mellitus"[Mesh] AND "Hyperglycemia"[Mesh] AND "COVID-19"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019-nCoV"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR ("Wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND 2020[All Fields]). Se consideró solo aquellos estudios en idioma español, inglés y francés

Se hizo una exclusión primaria de aquellos que no se referían al tema de estudio según el título y *abstract*, luego se excluyó artículos duplicados y aquellos en los que no se disponía del texto completo. Se hizo especial énfasis en la revisión de los artículos con los siguientes diseños: ensayos clínicos, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis.

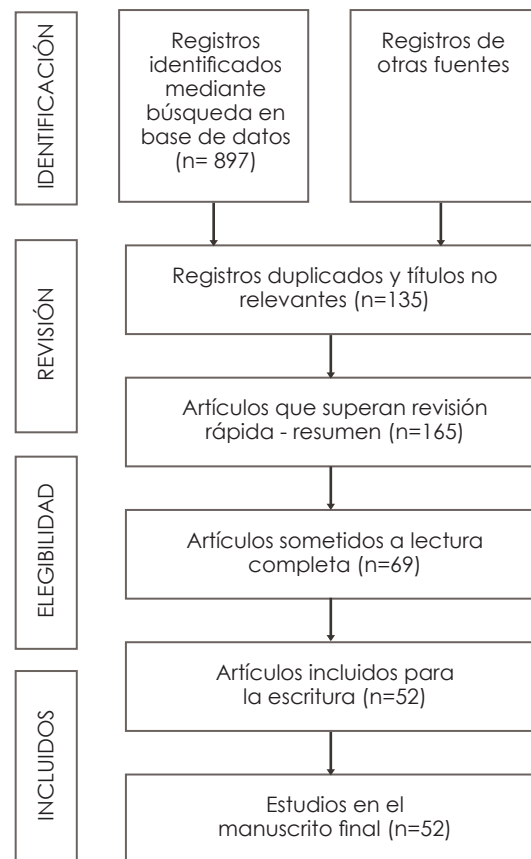


Figura 1. Diagrama de flujo para la búsqueda y selección de literatura incluida

Resultados

Diabetes y COVID-19: Factor de riesgo

La diabetes mellitus (DM) es un factor de riesgo independiente para desarrollar COVID-19 grave, que requiere manejo en unidades de cuidado intensivo y se asocia a mayor mortalidad^(17,18), teniendo mayor riesgo un paciente de reciente diagnóstico que un paciente con diagnóstico previo.⁽¹⁹⁾

Varios mecanismos fisiopatológicos pueden aumentar la susceptibilidad a COVID-19 en pacientes con DM, uno de los más importantes es el aumento de la expresión de ACE2, que favorece la unión celular y entrada del virus en las células, la eliminación viral, la disminución de la función de las células T, aumenta la hiperinflamación, potencia la tormenta de citoquinas y acelera la progresión del daño cardiovascular. Además, hay que considerar que en pacientes con diabetes se puede presentar una inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos, la fagocitosis y la muerte intracelular de microorganismos, con deficiencias en la inmunidad adaptativa.⁽²⁰⁾

El comportamiento en pacientes con DM1 es similar al de la DM2, en la COVID-19, con mayor posibilidad de complicaciones y enfermedad grave en pacientes con un mal control glucémico.^(21,22)

Se conoce que las enfermedades virales, como la gripe, aumenta el riesgo de cetonas y cetoacidosis en pacientes con DM, por lo cual es importante tener un cuidado adicional respecto al automonitoreo y toma de decisiones orientadas en el tratamiento de la DM1, para un buen control glucémico en pacientes con DM 1 se puede emplear las recomendaciones del Protocolo de Manejo de Pacientes con DM1 del Ministerio de Salud Pública.⁽²³⁾

Tratamiento

Control glucémico

La hiperglucemia sostenida en pacientes con COVID-19 se asocia con una mayor necesidad de intervenciones médicas, lesiones multi orgánicas y mayor tasa de mortalidad⁽²⁴⁾; en el estudio de Sardu y colaboradores que incluyó 59 pacientes⁽²⁵⁾ se demostró que la hiperglucemia no controlada durante la hospitalización de pacientes con COVID-19, se asoció con una mayor mortalidad, siendo más alta en los pacientes con diabetes diagnosticada previamente en relación a aquellos que presentaron una elevación de la glucosa de forma aguda durante la hospitalización. Un adecuado control glucémico reduce este riesgo, un estudio con 7337 pacientes hospitalizados con COVID-19 y diabetes en Hubei⁽²⁶⁾ demostró que mantener niveles de glucosa entre 70 a 180 mg/dL se asocia con reducción significativa en los resultados adversos y muerte, sin embargo, hay que tener cuidado en la terapia anti hiperglucemiante ya que la búsqueda de un control glucémico estricto puede aumentar la frecuencia de hipoglucemias severas, que también se asocian a resultados adversos y muerte⁽²⁷⁾, mantener el equilibrio con un adecuado control glucémico y evitando hiper e hipoglucemias puede ser complejo, especialmente en pacientes hospitalizados, por lo cual las recomendaciones

de expertos sugieren las siguientes metas de control metabólico en este grupo de pacientes: glucemia en ayunas 72 – 144 mg/dl para la mayoría de pacientes, glucemia en ayunas de 90 a 144 mg/dL para adultos mayores y niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) inferiores a 7%.⁽²⁸⁾

Durante el confinamiento se debe educar al paciente para mantener adecuadas medidas nutricionales y de actividad física, siguiendo una dieta equilibrada y saludable que incluya carbohidratos con un bajo índice glucémico, como verduras, legumbres o frutas, así como alimentos ricos en proteínas y menor porcentaje de grasa.⁽²⁹⁾

Manejo de pacientes con diabetes sin COVID-19

La Guía de Práctica Clínica de Manejo del Paciente con DM2 del Ministerio de Salud Pública del Ecuador⁽³⁰⁾ incluye las recomendaciones que se deben seguir en el manejo del paciente que sufre esta patología de forma ambulatoria, indicando que todos los pacientes deben recibir metformina a dosis terapéutica (1500 – 2550 mg por día dividido en 3 tomas), y cuando no es posible lograr los objetivos de control glucémico se debe agregar sulfonilureas (de preferencia gliclazida por su menor riesgo de hipoglucemias y mortalidad) u otro anti diabético si se trata de un paciente con características de riesgo como ancianos, enfermedad renal crónica o antecedentes de hipoglucemia severa. Para pacientes que tienen terapia doble, en quienes no se consigue la meta de control glucémico, se debe iniciar insulino terapia basal.

Manejo de pacientes con diabetes durante la COVID-19

En relación a los medicamentos empleados en pacientes con DM y COVID-19, estudios retrospectivos reportan que el uso de metformina, se asocia con reducción de la mortalidad.^(31,32) Sin embargo, hay que considerar que existe evidencia sobre el riesgo de desarrollar acidosis láctica, en caso de deshidratación o infección intercurrente⁽³³⁾; por lo que, se debe iniciar, titular y mantener la metformina a dosis terapéuticas en todos los pacientes con DM tipo 2 sin COVID-19, con recomendaciones específicas de suspender en caso de que el paciente presente síntomas atribuibles a COVID-19 (como fiebre, tos y dificultad respiratoria) y reiniciar cuando se haya superado la enfermedad.⁽³⁴⁾

Una revisión de Jagat y colaboradores encontró que la pioglitazona tiene mayor potencial de beneficio que de daño, y puede mantenerse en personas con DM2 y COVID-19 leve / moderado, a menos que existan contraindicaciones específicas para su uso.⁽³⁵⁾

La enzima di peptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4) tiene un rol importante en el estado inflamatorio crónico propio de la diabetes y se ha descrito que puede desempeñar un papel central en la respuesta a la infección por SARS-CoV-2⁽³⁶⁾, sin embargo, existe

evidencia de que este grupo de fármacos son seguros cuando se emplean durante el curso de enfermedades respiratorias incluyendo COVID-19⁽³⁷⁾; por lo que se pueden mantener o iniciar en pacientes que lo requieran.

Los inhibidores SGLT-2 inducen glucosuria, pero también incrementan la natriuresis, causando disminución del volumen plasmático, ambos mecanismos aumentan la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona; lo que, en teoría, induciría mayor expresión de los receptores de angiotensina 2, que son blancos conocidos del SARS-CoV-2. Además, existe riesgo conocido de cetoacidosis normoglucémica que podría incrementar en caso de infecciones como COVID-19.⁽³⁸⁾ Pese a esto, no existe evidencia directa que evalúe su seguridad,⁽³⁹⁾ por lo que se sugiere mantenerlos con precaución y suspender caso de enfermedad moderada y severa.

La insulina es el medicamento de elección en pacientes con COVID-19 moderada o severa que requiere hospitalización, con el objetivo de lograr un adecuado control glucémico.⁽⁴⁰⁾ Existe evidencia que demuestra que los requerimientos de insulina incrementan sustancialmente cuando estos pacientes se contagian de COVID-19, en este estudio, varios pacientes con diabetes que llegaron a salas de urgencia tenían cetoacidosis por lo que se debe promover el uso de insulina para evitar estos casos.⁽⁴¹⁾ En hospitalización se debe preferir el uso de insulina basal y evitar las escalas variables que causan mayor variabilidad glucémica y se asocian a incremento de la mortalidad.⁽⁴²⁾

Telemedicina

La telemedicina impulsada por la Organización Mundial de la Salud⁽⁴³⁾ se ha promovido como una estrategia válida desde la atención primaria en salud en Ecuador.⁽⁴⁴⁾ En el mundo existen varias experiencias previas a la pandemia sobre el tratamiento de pacientes con diabetes por telemedicina, resumidas en un metaanálisis de Marcolino y colaboradores⁽⁴⁵⁾ donde se encontró que se puede conseguir mejoría en el control glucémico e índice de masa corporal, con reducción media de hemoglobina glucosilada similar a la esperada al iniciar un anti diabético, también se ha mostrado satisfacción del paciente en la atención médica.⁽⁴⁶⁾

La telemedicina debe promoverse para el seguimiento de pacientes con DM en el marco de la pandemia por COVID-19, y debe incluir atenciones estructuradas que incluyan la revisión e incentivo a las intervenciones (farmacológicas y no farmacológicas), intensificación del tratamiento (de ser necesario), revisar síntomas atribuibles a depresión, incentivar el aislamiento y distanciamiento social, y promover lavado de manos frecuente, informándoles sobre su condición de alto riesgo.

Implicaciones psicológicas

La diabetes es una enfermedad compleja que impone altas demandas en el comportamiento de la persona. Si bien el acceso a profesionales de la salud bien capacitados es un componente clave de la atención, la mayor parte de la carga recae en el mismo paciente, porque debe cumplir estrictamente los cambios en el estilo de vida y medicación prescrita. Son frecuentes los problemas psicológicos y la mala

calidad de vida en las personas con diabetes en comparación con la población general, generando depresión y ansiedad en estos pacientes.^(47,48) Estas patologías se potencian y retroalimentan convirtiéndose en un efecto de bola de nieve que empeora el control glucémico y disminuyen el autocuidado.⁽⁴⁹⁾

Una revisión sistemática de intervenciones psicosociales para pacientes con diabetes⁽⁵⁰⁾ demostró un pequeño efecto en la reducción de depresión y distrés emocional cuando se utilizan estrategias de creación de grupos de pacientes, técnicas de empoderamiento, seguimiento telefónico, capacitaciones virtuales y presenciales; siendo una opción las intervenciones con material electrónico, lo que logra satisfacción de los pacientes con la información y mejoría en el estrés relacionado con la diabetes.⁽⁵¹⁾

Conclusiones

La diabetes es un factor de riesgo para desarrollar la forma grave de COVID-19 que determina necesidad de manejo en terapia intensiva y aumenta la probabilidad de muerte, posiblemente por un mayor ingreso del SARS-CoV-2 en las células y mayor respuesta hiper inflamatoria. Los problemas psicológicos derivados del confinamiento en pacientes con diabetes pueden empeorar el control glucémico.

Se ha demostrado que el control glucémico disminuye la mortalidad tanto en paciente con diabetes previa, como en aquellos que desarrollan hiperglucemia durante la hospitalización por COVID-19.

En el escenario ambulatorio, las estrategias de telemedicina son eficaces y deben abarcar el manejo nutricional, apego al tratamiento e intensificación de medidas farmacológicas.

La metformina y los iSGLT2 deben suspenderse en el caso de que un paciente con diabetes debute con síntomas respiratorios. La insulino terapia es el medicamento de elección para pacientes con COVID-19 moderada o severa que requiere hospitalización, por lo que se debe impulsar su uso responsable (inevitablemente ligado al automonitoreo glucémico) en caso de requerirse para control glucémico incluso en el paciente ambulatorio.

La principal limitación del estudio es la rápida aparición de literatura y conocimiento nuevo, desde la concepción del estudio (mayo 2020) a la fecha de envío del manuscrito se duplicaron el número de artículos en la base de datos empleada, sin embargo, consideramos que no se ha excluido ningún conocimiento nuevo relevante con relación a este tema.

Referencias

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Report S. 12 Feb COVID-19 name. 2020;2019(Febuary). Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=41e9fb78_4
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 Situation Report 51 11th March 2020. World Heal Organ [Internet]. 2020;2019(March):2633. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Fu L, Wang B, Yuan T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;80(6):656-665. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.041
- Khan G, Sheek-Hussein M, Al Suwaidi AR, Idris K, Abu-Zidan FM. Novel coronavirus pandemic: A global health threat [published correction appears in *Turk J Emerg Med*. 2020 Jul 18;20(3):156]. *Turk J Emerg Med*. 2020;20(2):55-62. Published 2020 May 27. doi:10.4103/2452-2473.285016
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
- Riggioni C, Comberlati P, Giovannini M, et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Jun 14]. *Allergy*. 2020;10.1111/all.14449. doi:10.1111/all.14449
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280. e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
- Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8. Published 2020 Feb 24. doi:10.1038/s41368-020-0074-x
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-192. doi:10.1007/s11684-020-0754-0
- 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(3):193-199. doi:10.1007/s00592-009-0109-4
- Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):791-796. doi:10.1002/jmv.25770
- Zambrano G, Salgado E, Mosquera F, et al. Consenso Multidisciplinario Informado en la Evidencia sobre el Tratamiento de COVID-19. Año 2020. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/08/Consenso-Multidisciplinario-informado-en-la-evidencia-sobre-el-tratamiento-de-Covid-19-V9_11_08_2020_compressed.pdf. Acedido: 30 de agosto de 2020
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436
- Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective [published online ahead of print, 2020 Jun 27]. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):971-978. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.054
- Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):395-403. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.018
- Shang L, Shao M, Guo Q, et al. Diabetes Mellitus is Associated with Severe Infection and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Aug 7]. *Arch Med Res*. 2020;S0188-4409(20)30681-0. doi:10.1016/j.arcmed.2020.07.005
- Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 29]. *Diabetes Obes Metab*. 2020;10.1111/dom.14099. doi:10.1111/dom.14099
- Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E736-E741. doi:10.1152/ajpendo.00124.2020
- Pitocco D, Tartaglione L, Vitti L, et al. Lack of type 1 diabetes involvement in SARS-CoV-2 population: Only a particular coincidence?. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108220. doi:10.1016/j.diabres.2020.108220
- Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study [published online ahead of print, 2020 Aug 13]. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;S2213-8587(20)30271-0. doi:10.1016/S2213-8587(20)30271-0
- Ministerio de Salud Pública. Diabetes Mellitus tipo 1: diagnóstico y manejo. Protocolo. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2019. Disponible en: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDIRECCIONES/dnn/archivos/AC_00100_2020%20ENE%2008.pdf. Acedido: 30 de agosto 2020
- Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States [published correction appears in *J Diabetes Sci Technol*. 2020 Jun 10;]. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-821. doi:10.1177/1932296820924469
- Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control?. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1408-1415. doi:10.2337/dc20-0723
- Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(6):1068-1077. e3. doi:10.1016/j.cmet.2020.04.021
- Johnson-Rabbett B, Seauquet ER. Hypoglycemia in diabetes: The dark side of diabetes treatment. A patient-centered review. *J Diabetes*. 2019;11(9):711-718. doi:10.1111/1753-0407.12933
- Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):546-550. doi:10.1016/S2213-8587(20)30152-2
- Martínez-Ferran M, de la Guía-Galipienso F, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Metabolic Impacts of Confinement during the COVID-19 Pandemic Due to Modified Diet and Physical Activity Habits. *Nutrients*. 2020;12(6):1549. Published 2020 May 26. doi:10.3390/nu12061549
- Ministerio de Salud Pública. Guía de práctica clínica de diabetes mellitus. 2017; Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/05/Diabetes-mellitus_GPC.pdf. Acedido: 30 de agosto 2020
- Bramante C, Ingraham N, Murray T, et al. Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalized with Covid-19. Preprint. medRxiv. 2020;2020.06.19.20135095. Published 2020 Jun 28. doi:10.1101/2020.06.19.20135095
- Crouse A, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalley A. Metformin Use is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population with COVID-19 and Diabetes. Preprint. medRxiv. 2020;2020.07.29.20164020. Published 2020 Jul 31. doi:10.1101/2020.07.29.20164020
- D'Elia JA, Segal AR, Weinrauch LA. Metformin-SGLT2, Dehydration, and Acidosis Potential. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(5):e101-e102. doi:10.1111/jgs.14724
- Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251-254. doi:10.1038/nature12005
- Jagat J M, Kalyan K G, Subir R. Use of pioglitazone in people with type 2 diabetes mellitus with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Boon or bane? [published online ahead of print, 2020 Jun 10]. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):829-831. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.015
- Bassendine MF, Bridge SH, McCaughan GW, Gorrell MD. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity?. *J Diabetes*. 2020;12(9):649-658. doi:10.1111/1753-0407.13052
- Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(4):391-404. doi:10.1002/dmrr.2723
- Mirabelli M, Chiefari E, Puccio L, Foti DP, Brunetti A. Potential Benefits and Harms of Novel Antidiabetic Drugs During COVID-19 Crisis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3664. Published 2020 May 22. doi:10.3390/ijerph17103664
- Fernandez-Fernandez B, D'Marco L, Górriz JL, et al. Exploring Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors for Organ Protection in COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(7):2030. Published 2020 Jun 28. doi:10.3390/jcm9072030
- Korytkowski M, Antinori-Lent K, Drincic A, et al. A Pragmatic Approach to Inpatient Diabetes Management during the COVID-19 Pandemic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):dgaa342. doi:10.1210/clinem/dgaa342
- Rayman G, Lumb A, Kennon B, et al. Guidance on the management of Diabetic Ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. *Diabet Med*. 2020;37(7):1214-1216. doi:10.1111/dme.14328
- Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically

- ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3008-3013. doi:10.1097/CCM.0b013e31818b38d2
43. Kay M, Santos J, Takane M. Telemedicine: Opportunities and developments in Member States. *Observatory [Internet]*. 2010;2:96. Available from: http://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf. Accedido: 30 de agosto de 2020
44. Paredes-Suarez M, Torres C, López R, et al. La Telemedicina en Ecuador. *Latin Am J Telehealth, Belo Horizonte*, 2009; 1 (2): 184-191
45. Marcolino MS, Maia JX, Alkmim MB, Boersma E, Ribeiro AL. Telemedicine application in the care of diabetes patients: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(11):e79246. Published 2013 Nov 8. doi:10.1371/journal.pone.0079246
46. Trief PM, Fisher L, Sandberg J, et al. Health and Psychosocial Outcomes of a Telephonic Couples Behavior Change Intervention in Patients With Poorly Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(12):2165-2173. doi:10.2337/dc16-0035
47. Fisher L, Gonzalez JS, Polonsky WH. The confusing tale of depression and distress in patients with diabetes: a call for greater clarity and precision. *Diabet Med.* 2014;31(7):764-772. doi:10.1111/dme.12428
48. Huckins JF, daSilva AW, Wang W, et al. Mental Health and Behavior of College Students During the Early Phases of the COVID-19 Pandemic: Longitudinal Smartphone and Ecological Momentary Assessment Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(6):e20185. Published 2020 Jun 17. doi:10.2196/20185
49. Shrestha M, Ng A, Al-Ghareeb A, Alenazi F, Gray R. Association between subthreshold depression and self-care behaviors in people with type 2 diabetes: a systematic review of observational studies. *Syst Rev.* 2020;9(1):45. Published 2020 Feb 29. doi:10.1186/s13643-020-01302-z
50. Mathiesen AS, Egerod I, Jensen T, Kaldan G, Langberg H, Thomsen T. Psychosocial interventions for reducing diabetes distress in vulnerable people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018;12:19-33. Published 2018 Dec 17. doi:10.2147/DMSO.S179301
51. Heisler M, Choi H, Palmisano G, et al. Comparison of community health worker-led diabetes medication decision-making support for low-income Latino and African American adults with diabetes using e-health tools versus print materials: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2014;161(10 Suppl):S13-S22. doi:10.7326/M13-3012