

	<b>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19</b> MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>
		Página 1 de 26

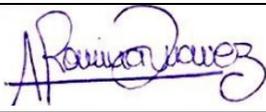
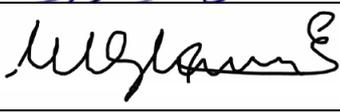
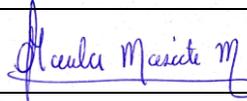
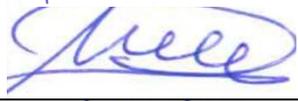
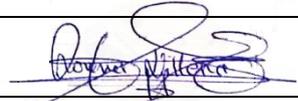
# ***RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19***

***MTT2-PRT-0023***

[Versión 1.0]

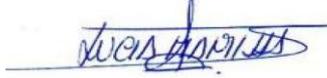
**AÑO 2020**

**AUTORES:**

Dr. Hamilton Abad	Especialista en Endocrinología. Hospital Solca Guayaquil.	
Dra. Johana Acosta	Especialista en Endocrinología Pediátrica. Hospital General del Norte Ceibos	
Dr. William Acosta	Especialista en Endocrinología y Metabolismo – Especialista en Diabetología. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo	
Md. Andrés Ayala	Médico General. Centro de Salud Ayora Tipo A – Hospital Básico Cayambe.	
Md. Romina Chávez	Médico General. Centro de Salud Olmedo Tipo A – Hospital Básico Cayambe.	
Md. Darío Carrillo	Especialista en Diabetología. Postgradista de Medicina Familiar y Comunitaria. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.	
Md. Gabriela Guevara	Postgradista de Medicina Interna. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.	
Md. Mariela Guzmán	Médico General. Residente Asistencial Área COVID-19. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.	
Dra. Gabriela Jimenez	Especialista en Endocrinología. Universidad de Cuenca.	
Md. Macarena Martinez	Postgradista de Medicina Interna. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Residente en Área COVID- 19 Hospital IESS Quito Sur.	
Dra. Mariela Mascote	Especialista en Medicina Interna. Hospital Esperanza – Machala	
Dr. Ángel Padilla	Postgradista de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Vozandes Quito.	
Dra. Katherine Rosero	Especialista en Medicina Familiar. Hospital Vozandes Quito.	
Dra. Paola Santacruz	Especialista en Endocrinología Infantil. Hospital Vicente corral Moscoso	
Dra. Lorena Villena	Especialista en Medicina Interna. Hospital Alfredo Noboa.	

	<b>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19</b> MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>
		Página 3 de 26

**REVISORES:**

Dra. Mariel Acosta	Especialista en Pediatría. Hospital Pediátrico Baca Ortiz	
Dr. Carlos Tigli	Especialista en Endocrinología y Metabolismo. Hospital Vicente Corral Moscoso	
Dr. Benhard Hasbum	Especialista en Medicina Interna (Costa Rica)	
Sra. Lucía Mantilla	Fundación Diabetes Juvenil Ecuador	
Dra. Graciela Vitarella	Especialista en Diabetología. Ex Directora del Postgrado de Diabetología UCUDAL (Uruguay)	

**COORDINADOR:**

Dr. William Acosta	Especialista en Endocrinología y Metabolismo – Especialista en Diabetología. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo	
--------------------	--	--

## 1. Contenido

1. Contenido.....	4
2. OBJETIVO.....	5
3. ALCANCE.....	5
4. MARCO LEGAL.....	5
5. DEFINICIONES Y/O ABREVIATURAS.....	5
A. LINEAMIENTOS GENERALES.....	6
B. LINEAMIENTOS ESPECÍFICOS/ RECOMENDACIONES .....	7
a. ¿Es la diabetes mellitus factor de riesgo en pacientes que desarrollan COVID-19? ...	7
b. ¿El buen control glucémico favorece el pronóstico del paciente con COVID-19? .....	8
c. ¿Es útil la telemedicina en pacientes con diabetes mellitus?.....	9
d. ¿Hay que tener precaución con algún fármaco empleado para la diabetes mellitus en pacientes con COVID-19? .....	12
e. En pacientes hospitalizados con COVID-19 y Diabetes Mellitus ¿Cuál es el manejo de la hiperglucemia? .....	14
f. En pacientes con DM1 ¿hay que tener alguna consideración especial sobre el manejo de su diabetes durante la pandemia de COVID-19? .....	18
C. BIBLIOGRAFÍA.....	19

	<b>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19</b> MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 5 de 26
--	---	---

## 2. OBJETIVO

Proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia, actualizadas, multidisciplinarias y adaptadas sobre el manejo de la Diabetes Mellitus durante la pandemia de COVID-19 dando respuesta a interrogantes frecuentes encuadradas en la realidad en el Ecuador.

## 3. ALCANCE

La instrucción mostrada en este documento debe ser aplicada a nivel nacional en todos los establecimientos del Sistema Nacional Integrado de Salud de los 3 niveles de atención, que presten atención a pacientes con Diabetes Mellitus, mismos que serán sujetos de control y vigilancia por parte de la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina prepagada (ACESS), mientras dure el estado de excepción y/o emergencia sanitaria.

## 4. MARCO LEGAL

- Constitución de la República del Ecuador
- Ley de Seguridad Pública y del Estado
- Ley Orgánica de Salud
- Reglamento Sanitario Internacional
- Reglamento a la Ley de Seguridad Pública y del Estado
- Manual del Comité de Operaciones de Emergencias - COE
- Norma Técnica de Administración por Procesos y Prestación de Servicios de la Secretaría Nacional de la Administración Pública.
- Estatuto Orgánico de Gestión Organización por Procesos de la Secretaría de Gestión de Riesgos
- Acuerdo N° 00126-2020-Declaratoria de Estado de Emergencia Sanitaria
- Guía de Práctica Clínica de Diabetes Mellitus tipo 2. Dirección Nacional de Normatización; 2017
- Protocolo de Diagnóstico y Manejo de Diabetes Mellitus tipo 1. Dirección Nacional de Normatización; 2020

## 5. DEFINICIONES Y/O ABREVIATURAS

- COVID-19: es la enfermedad infecciosa causada por SARS CoV-2 caracterizada fundamentalmente por síntomas respiratorios de gravedad variable que no había sido detectado en humanos hasta la fecha.
- DM: Diabetes Mellitus
- DM1: Diabetes Mellitus tipo 1
- DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
- HTA: Hipertensión Arterial
- RT-PCR: Real time- polymerase chain reaction (reacción de la cadena de la polimerasa en tiempo real)
- SARS CoV-2: Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave

	<b>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19</b> MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 6 de 26
--	---	---

## A. LINEAMIENTOS GENERALES

Sobre el comportamiento epidemiológico del COVID-19, es aún poco lo que se conoce y la información científica está en constante cambio, por lo que las presentes recomendaciones están sustentadas en la evidencia actual disponible precautelando el principio de beneficencia y seguridad del paciente.

Las presentes recomendaciones están sustentadas con la mejor evidencia científica y recomendaciones de práctica clínica disponibles para el manejo del paciente con Diabetes Mellitus durante la pandemia de COVID-19. El equipo de trabajo comprende un grupo multi e interdisciplinario de profesionales que tienen contacto directo con pacientes que sufren estas patologías.

Las preguntas clínicas utilizaron el formato PICO (paciente, intervención, comparación y resultado). Estas preguntas clínicas se realizaron para guiar el proceso de búsqueda de la información científica y facilitar el desarrollo de las recomendaciones por el equipo de trabajo dirigidas a la prevención, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la Diabetes Mellitus durante la pandemia de COVID-19

El proceso tuvo asesoría permanente del coordinador. Cada pregunta fue revisada y aprobada (pertinencia) por todo el equipo de colaboradores, luego fue contestada siguiendo los lineamientos preestablecidos por 2 miembros del equipo de forma independiente y comparadas e integradas sus respuestas por el coordinador, quien en caso de dudas o discrepancias consultó con los colaboradores responsables. El documento, luego, fue socializado para revisión por todo el equipo, incluyendo desde este momento a revisores nacionales y extranjeros, sus observaciones fueron discutidas e integradas para dar como resultado el documento final.

Se ha hecho especial énfasis y detalle en los tópicos que no se disponen de normativa vigente (telemedicina y manejo intrahospitalario), para los demás se hace sendas referencias a las guías y protocolos del Ministerio de Salud Pública ya disponibles.

### PREGUNTAS A SER CONTESTADAS

¿Es la Diabetes Mellitus un factor de riesgo en pacientes que desarrollan COVID-19?

¿El buen control glucémico favorece el pronóstico del paciente con COVID-19?

¿Es útil la telemedicina en pacientes con diabetes mellitus?

¿Hay que tener precaución con algún fármaco empleado para la diabetes mellitus en pacientes con COVID-19?

En pacientes hospitalizados con COVID-19 y Diabetes Mellitus ¿Cuál es el manejo de la hiperglucemia?

En pacientes con DM1 ¿hay que tener alguna consideración especial sobre el manejo de su diabetes durante la pandemia de COVID-19?

	RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19 MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>
		Página 7 de 26

## B. LINEAMIENTOS ESPECÍFICOS/ RECOMENDACIONES

### a. *¿Es la diabetes mellitus factor de riesgo en pacientes que desarrollan COVID-19?*

#### RECOMENDACIONES

- En la evaluación de los pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de COVID-19 se debe registrar el antecedente de diagnóstico de DM2 y considerar la glucemia venosa y hemoglobina glucosilada en su evaluación inicial.
- En un paciente sin antecedentes de Diabetes Mellitus, que desarrolla hiperglucemia (glucosa venosa mayor a 180 mg/dL) se debe manejar como hiperglucemia intrahospitalaria porque su riesgo de enfermedad severa y mortalidad es mayor a la población sin este antecedente.
- Se debe informar a todos los pacientes con Diabetes Mellitus su condición de alto riesgo de desarrollar COVID-19 severo y mayor mortalidad, especialmente relacionado a un mal control glucémico
- Se debe considerar a los pacientes con DM2 como población de alto riesgo (para COVID-19 severa y mortal) por lo que se debe insistir sobre medidas de aislamiento y distanciamiento social hasta que esté disponible una vacuna.

#### JUSTIFICACIÓN

Se conoce que la hiperglucemia se puede producir como una respuesta al estrés causada por el incremento de hormonas contra reguladoras a la insulina (cortisol, hormona de crecimiento, glucagón y catecolaminas) y se comporta como un marcador y factor de riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedades agudas como neumonía, teniendo mayor correlación con muerte que el antecedente de Diabetes Mellitus<sup>1,2,3,4</sup>

Se ha planteado desde el punto de vista fisiopatológico que el SARS-CoV2 llegaría a causar alteraciones pleiotrópicas en el metabolismo de la glucosa, ya que el virus se une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), los cuales también se expresan en las células beta pancreáticas, tejido adiposo, intestino delgado y riñones. La hiperglucemia crónica con expresión del ACE 2 permite que las células sean vulnerables a la inflamación y daño directo incluso sobre las células beta pancreáticas<sup>5</sup>. El SARS-CoV-2 en personas con diabetes posiblemente desencadena condiciones de mayor estrés, con liberación incrementada de hormonas hiperglucemiantes, por ejemplo, glucocorticoides y catecolaminas, que conduce a un

	<b>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19</b> MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 8 de 26
--	---	---

aumento de los niveles de glucosa en sangre y una variabilidad anormal de la glucosa<sup>6</sup>.

La Diabetes Mellitus es un factor de riesgo importante para la progresión de COVID-19.<sup>7</sup> Los pacientes de COVID-19 que tienen diabetes tienen un riesgo más del doble de desarrollar una enfermedad grave<sup>8</sup>. Del mismo modo, estos pacientes también tienen un riesgo casi dos veces mayor de mortalidad, y casi tres veces más riesgo de ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos debido a COVID-19<sup>9,10</sup>.

En Diabetes Mellitus Tipo 1, la razón subyacente para un mayor riesgo de complicaciones por COVID-19 puede ser un control glucémico deficiente lo que ha sido presentado en un reporte preliminar del estudio de vigilancia multicéntrico realizado en Estados Unidos<sup>11</sup> donde los pacientes informaron síntomas y signos incluyendo glucosa en sangre alta (56.7%), temperatura elevada (36.7%), tos seca (36.7%), náuseas (33.3%), dolor en cabeza o cuerpo (33.3%), fatiga excesiva (23.3%) y disnea (23.3%). Más del 50% de todos los casos informaron hiperglucemia sostenida, y casi un tercio de los pacientes experimentaron cetoacidosis diabética.

***b. ¿El buen control glucémico favorece el pronóstico del paciente con COVID-19?***

**RECOMENDACIONES**

- Se debe optimizar el control glucémico en los pacientes con DM2 (con o sin COVID-19), siguiendo los lineamientos de la Guía de Práctica Clínica de Diabetes Mellitus tipo 2 del Ministerio de Salud Pública y conseguir el objetivo individualizado de control glucémico (idealmente HbA1c menor al 7%)
- En pacientes con DM2 bajo tratamiento ambulatorio con insulino terapia, se debe buscar objetivos de glucosa capilar de ayuno en rango 70 - 180 mg/dL, siempre que se pueda lograr sin provocar hipoglucemia.

**JUSTIFICACIÓN**

El control glucémico deficiente en pacientes con COVID-19 y DM2 preexistente se asocia con una mayor necesidad de intervenciones médicas, lesiones multiorgánicas e incremento en la frecuencia de mortalidad. Un rango objetivo de glucemia entre 70 – 180 mg/dL se asocia significativamente con menos intervenciones médicas, lesiones de órganos mayores y mortalidad por todas las causas<sup>12,13,14</sup>

Aunque el estudio CORONADO<sup>15</sup>, en Francia, con 1317 pacientes ingresados a hospitalización con diagnóstico de COVID-19 encontró que la HbA1c al ingreso no se asocia a peor pronóstico, el control glucémico intrahospitalario si mejora la sobrevivida, lo que fue demostrado en un estudio de 7337 pacientes hospitalizados con COVID-19 y

	<b>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19</b> MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 9 de 26
--	---	---

diabetes, en Hubei, donde mantener niveles de glucosa entre 70 a 180 mg/dL con HbA1c menor a 7%, se asoció a una reducción significativa en los resultados adversos compuestos y la muerte (sobrevivida HR, 0.14 (95% CI, 0.03 - 0.60, p = 0.008)

Con los regímenes de manejo para llegar a las metas estrictas se corre el riesgo de inducir mayor frecuencia y severidad de hipoglucemias lo que ha sido demostrado en previamente<sup>16</sup>; con consecuencias potencialmente letales. Iqbal y colaboradores demostraron que la hipoglucemia potencia la reacción inmune innata del huésped a las endotoxinas, al movilizar monocitos proinflamatorios con consecuencias negativas sobre la mortalidad cardiovascular<sup>17</sup>. Por lo que, en el manejo del paciente con diabetes y COVID-19 se debe evitar la hipoglucemia, aunque esto signifique objetivos de control glucémico menos estrictos (HbA1c < 7.5%)

La Guía de Práctica Clínica de Manejo del Paciente con DM2 del Ministerio de Salud Pública<sup>18</sup> ofrece lineamientos dirigidos al mejor manejo multidisciplinario de esta enfermedad, misma que debe ser aplicada de manera obligatoria y con mayor énfasis para cumplir los objetivos de control glucémico durante esta pandemia de COVID-19.

Lin y colaboradores<sup>19</sup> recomiendan mantener un adecuado control glucémico, con el objetivo de mejorar diferentes marcadores pronósticos de COVID-19 en pacientes con Diabetes Mellitus tales como: HbA1C, linfocitos, proteína C reactiva, procalcitonina, aspartato transaminasa y dímero D. Asimismo, mejora los niveles de saturación de oxígeno (SpO2) y disminuye el riesgo de Síndrome Respiratorio Agudo, lesión cardíaca aguda, lesión renal aguda y shock séptico. Bode y colaboradores<sup>20</sup> demostraron que los pacientes con diabetes y/o hiperglucemia no controlada tuvieron una estancia hospitalaria más larga y una mortalidad notablemente mayor que los pacientes sin diabetes o hiperglucemia controlada

*c. ¿Es útil la telemedicina en pacientes con diabetes mellitus?*

**RECOMENDACIONES**

- En pacientes con Diabetes Mellitus, se debe realizar y privilegiar las intervenciones con telemedicina, mismas que deben estar centradas en el paciente y facilitar la auto cuarentena, protegiendo a pacientes, médicos y comunidad de la exposición al virus.
- La atención por telemedicina se debe promover en todos los niveles de atención, especialmente en primer nivel donde tienen mayor y mejor contacto con los pacientes.

	<b>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19</b> MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 10 de 26
--	---	--

- En atención por telemedicina se debe reforzar el automonitoreo glucémico con su registro para toma de decisiones, adherencia a la medicación prescrita, cambios en el estilo de vida y control de peso.
- La asesoría por telemedicina se debe ofrecer sobre el control de calorías ingeridas, promoción de la actividad física (adaptada a las particularidades de la pandemia), adherencia al tratamiento farmacológico, reducción de hipoglucemias, el control y seguimiento de las úlceras en miembros inferiores, así como el control de las comorbilidades (toma de presión arterial ambulatoria, seguimiento y manejo de dislipemias).
- En Diabetes Mellitus Tipo 1, se debe hacer énfasis en la telemedicina asociada a las nuevas tecnologías de control de diabetes, como el uso de monitoreo glucémico remoto y/o continuo que ayudan a entregar información fiable al profesional de la salud y permiten mantener un control efectivo de la diabetes supervisada a distancia.
- Para obtener un beneficio en términos de control glucémico, se deberá implementar programas de telemedicina con una duración mayor a 6 meses.
- Se recomienda que la primera cita para un paciente de reciente diagnóstico sea presencial para analizar la historia clínica y realizar un examen físico minucioso.
- Las consultas subsecuentes realizadas por telemedicina deben ser mediante entrevistas semiestructuradas, con un médico o una enfermera especializada.
- Aunque existen diferentes opciones para realizar telemedicina, en la atención de adultos mayores se prefiere el uso de mensajería telefónica porque están más familiarizados.
- La telemedicina debe incluir apoyo psicológico para pesquisa, diagnóstico, tratamiento y derivación a citas presenciales cuando es necesario en caso de trastornos ansioso-depresivos y otras patologías psiquiátricas emergentes.

## JUSTIFICACIÓN

La telemedicina se puede definir como el cuidado de la salud a distancia con el potencial de mejorar la calidad de vida. El objetivo principal es el intercambio de información válida en relación con el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades y lesiones; al mismo tiempo, la telemedicina favorece la investigación, evaluación y educación continua de proveedores de atención de salud, aumentando el

	<p>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19 MTT2-PRT-0023</p>	<p><b>MTT2- NACIONAL</b></p> <p>Página 11 de 26</p>
--	--	---

impacto favorable en la promoción de la salud de los individuos y sus comunidades". Es un campo en expansión que puede ampliar el acceso a la atención de pacientes con diabetes, facilitando la entrega de servicios relacionados con la salud e información clínica.<sup>21,22,23,24</sup>

Los programas con mejores resultados fueron aquellos con más de 6 meses de duración, en términos de reducción de hemoglobina glicosilada y de reducción de índice de masa corporal. Esto puede estar con relación a que la aplicación de cualquier sistema de telemedicina toma tiempo para que los pacientes se acostumbren eficientemente al nuevo método de consulta médica. Se ha evidenciado que la adherencia a esta intervención es fundamental siendo exitosa con una reducción de la hemoglobina glicosilada de hasta 0.6%, similar a lo que se obtiene con la mayoría de medicación antidiabética.<sup>25,26,27,28,29</sup>

Las entrevistas semiestructuradas con los proveedores de atención primaria mostraron una mejor respuesta y satisfacción con las consultas. Los estudios previos sobre intervenciones de telemedicina han demostrado que los pacientes adultos mayores experimentan dificultades para usar computadoras, lo que constituye una barrera para la comunicación, sin embargo, les resulta fácil usar teléfonos móviles y aplicación de mensajería personal que tienen una interfaz fácil de utilizar.<sup>30,31,32</sup>

Existe una diferencia importante en cuanto a la edad, siendo los pacientes mayores (>40 años) los que mejores resultados presentaron en comparación con los pacientes más jóvenes. Hay que considerar que estos sujetos experimentan disminución cognitiva y de memoria, razón por la que la telemedicina ayudaría a un manejo más efectivo de la patología. El tipo de diabetes juega un rol importante, ya que ambos requieren cambios de estilo de vida, pero los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 son más resistentes a estos cambios, por lo que la telemedicina ayudaría a adoptar hábitos de vida saludables mediante mensajes repetitivos.<sup>33,34,35,36</sup>

Dos reportes de casos<sup>37</sup> han mostrado que la telemedicina es útil para la formación y educación de pacientes con DM1, tanto para pacientes pediátricos como adultos y sus familias. La pandemia de COVID-19 ha estimulado agudamente la expansión del uso de la telemedicina y la medicina digital empleando recursos como la comunicación remota para informe de glucometrías capilares (con equipos y software disponibles en Ecuador) y eventos agudos como la hipoglucemia.

Los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar depresión<sup>38</sup> por las implicaciones sociales e individuales de la enfermedad, y ésta afecta retrospectivamente ya que dificulta el control glucémico por un efecto de estrés y mala adherencia al tratamiento. Además, la incidencia de trastornos ansioso-depresivos en pacientes con patología crónica sometidos a cuarentena es elevado,<sup>39</sup> por lo que es importante el establecimiento de redes de apoyos familiares o

	<b>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19</b> MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 12 de 26
--	---	--

comunitarios en casos particulares: adultos mayores, demencia, pacientes amputados, entre otros<sup>40</sup>. Todos estos aspectos pueden y deben ser manejados por telemedicina donde se identifique la depresión (u otras patologías psiquiátricas de reciente diagnóstico y reagudizadas), se inicie tratamiento y se derive a cita presencial de ser necesario.<sup>41</sup>

La telemedicina, además, podría mejorar la calidad de la atención médica, así como el cumplimiento de las recomendaciones de tratamiento, reducir el tiempo dedicado por visita y los costos generados. La mejora del control glucémico es atribuida a una mejor comunicación entre médicos y pacientes, mejor adherencia del paciente después de la implementación del monitoreo y una percepción más apropiada del nivel de salud.  
42,43,44,45,46,47

***d. ¿Hay que tener precaución con algún fármaco empleado para la diabetes mellitus en pacientes con COVID-19?***

**RECOMENDACIONES**

- Se recomienda iniciar, titular a dosis terapéuticas (2000 – 2550mg /día) y mantener metformina como tratamiento farmacológico de base en pacientes con DM2
- Se recomienda suspender el tratamiento con metformina e inhibidores de los cotransportadores de Sodio-Glucosa tipo 2 solo en los pacientes que presenten síntomas severos de COVID-19.
- Se recomienda suspender el tratamiento con iSGLT2 en pacientes COVID-19 positivos o con alta sospecha.
- Se recomienda suspender o revisar el tratamiento con sulfonilureas en pacientes que reciban tratamiento con cloroquina o hidroxiclороquina.
- Se recomienda suspender el tratamiento con análogos de GLP-1 en pacientes con infección para COVID-19 con síntomas gastrointestinales.
- Se recomienda mantener el tratamiento con Inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 (iDPP4) en pacientes con COVID-19 leve y moderada.
- Se recomienda el uso de insulina como medicamento de elección tanto en pacientes ambulatorios (cuando está indicado) y única opción durante la hospitalización, teniendo en cuenta las condiciones para su uso como la obligatoriedad del (auto) monitoreo glucémico capilar diario.

	<p>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19 MTT2-PRT-0023</p>	<p><b>MTT2- NACIONAL</b></p> <p>Página 13 de 26</p>
--	--	---

- Se recomienda incrementar la frecuencia de monitoreo capilar en pacientes insulinizados dada la propensión a hiperglucemia durante episodios febriles agudos; o bien, a hipoglucemia si el proceso infeccioso se asocia a hiporexia, náuseas o vómitos.

## JUSTIFICACIÓN

La metformina es el fármaco de primera línea en la DM2, al valorar la evolución de los pacientes con COVID-19 y diabetes tratados con y sin metformina, el uso de ésta presentó valores favorables con respecto a marcadores de inflamación<sup>48</sup>, además que un estudio retrospectivo que involucró a 283 pacientes con diabetes y COVID-19 demostró que el uso (previo a la hospitalización) se asoció con menor duración de la hospitalización y reducción de la mortalidad<sup>49</sup>. Cabe recalcar que la infección viral severa puede desencadenar hipoxia tisular, factor desencadenante de acidosis láctica, efecto adverso grave pero infrecuente de la metformina, por lo que, se recomienda su suspensión en pacientes que experimenten síntomas moderados y severos como fiebre, anorexia, deshidratación o lesión renal.<sup>50</sup>

La infección viral incrementa los requerimientos corporales de insulina, aunado a la capacidad cetogénica de la fiebre, así como de la anorexia y acentuado por los síntomas gastrointestinales propios del COVID-19, nos enfrentamos a un círculo vicioso, cuya principal consecuencia es la cetoacidosis diabética (CAD). Los individuos tratados con iSGLT2, tienen un riesgo exacerbado de desarrollar esta complicación por la depleción de volumen que ocasiona la glucosuria persistente. Aunque no existen datos específicos, se recomienda suspender este fármaco durante un cuadro agudo por COVID-19, o incapacidad de mantener la vía oral por el riesgo de ceto acidosis hiper o euglucémica.<sup>51</sup> En el caso de pacientes no diabéticos o con diabetes de larga data se recomienda su suspensión incluso con síntomas leves.<sup>52</sup>

La cloroquina e hidroxiclороquina son fármacos antipalúdicos que, durante la era COVID-19, han sido ampliamente utilizado en diferentes protocolos experimentales de tratamiento por su potencial acción inmunomoduladora y antiinflamatoria. Es previamente conocido que pueden producir hipoglucemia por su acción a nivel del pH intracelular, inhibiendo la degradación enzimática de la insulina, y en los tejidos periféricos, aumentando su sensibilidad. El uso concomitante de cloroquina o hidroxiclороquina y secretagogos de insulina como las sulfonilureas aumenta el riesgo de presentar hipoglucemia, por lo que, se recomienda revisar la dosis e indicación de estos antidiabéticos en pacientes en tratamiento con cloroquina o hidroxiclороquina, así como en aquellos que presenten anorexia o intolerancia a la vía oral.<sup>53,54,55</sup>

El uso de análogos de GLP-1 ha sido estudiado previamente en pacientes con enfermedades agudas y en estado crítico, demostrando seguridad<sup>56,57</sup>; sin embargo,

	RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19 MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>
		Página 14 de 26

estudios ex – vivo y en animales demuestran que pudiese incrementar la presencia de receptores ACE2 para el virus en las células pulmonares.<sup>58,59</sup> A pesar de estos hallazgos no existe la suficiente información para recomendar su uso o suspensión en el contexto de la infección por SARS-CoV2.<sup>60</sup> Como recomendaciones generales, estas drogas deben ser suspendidas en pacientes con síntomas gastrointestinales por el riesgo de agudizarlos con la consiguiente depleción de volumen y lesión renal.

La dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP4) se ha identificado como un potencial receptor para la infección por COVID-19, responsable de la respuesta inflamatoria<sup>61</sup>. El uso de inhibidores de DPP4 ha mostrado resultados no concluyentes con respecto a su efecto sobre la infección viral,<sup>62</sup> no existen datos suficientes que demuestren su beneficio o detrimento en la evolución o prevención de la infección por coronavirus.<sup>63</sup> Contrario a datos previos, un metaanálisis demuestra que no existe mayor riesgo de infecciones respiratorias con su uso.<sup>64</sup>

*e. En pacientes hospitalizados con COVID-19 y Diabetes Mellitus ¿Cuál es el manejo de la hiperglucemia?*

**RECOMENDACIONES**

- La insulina es el tratamiento de elección para el manejo de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados.
- Se recomienda iniciar tratamiento insulínico en el paciente hospitalizado con una glucemia mayor o igual a 180mg/dl, con o sin antecedente de DM.
- Se recomienda mantener las glucemias capilares (en ayuno o pre prandiales):
  - a. Hospitalizado con patología clínica no grave: 140 a 180 mg/dL.
  - b. Hospitalizado perioperatorio entre 80 a 180 mg/ dL.
  - c. Paciente hospitalizado con expectativa de vida corta: menor a 200 mg/dL
- Al ingreso, un paciente con diabetes debe suspender la medicación oral que venía recibiendo debido al mayor riesgo, aunque de por si raro, de acidosis láctica o cetoacidosis normo glucémica. Se podría continuar con inhibidores de DPP4 si con ellos, en monoterapia, se consiguen los objetivos de control intrahospitalarios.
- Frecuencia de monitoreo glucémico capilar:
  - a. Pacientes con bomba de infusión continua: Cada 2-4 horas.
  - b. Pacientes con nutrición parenteral o en ayuno: Cada 4-6 horas.

	<b>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19</b> MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 15 de 26
--	---	--

- c. Pacientes con nutrición enteral: antes de cada comida, hora sueño y en caso de sospecha de hipoglucemias nocturnas también a las 3 AM.
- Insulina basal:
  - a. Calcular la dosis total diaria (DDT) de la siguiente forma:
    - i. 0.2 a 0.3 UI/kg de peso para pacientes de edad  $\geq 70$  años y/o con una tasa de filtrado glomerular menor a 60mL/min.
    - ii. 0.4 UI/kg de peso para pacientes que no cumplen los criterios previos y que tienen una concentración de glucosa sanguínea entre 140–200 mg/dL.
    - iii. 0.5 UI/kg de peso para pacientes que no cumplen los criterios previos y que tienen una concentración de glucosa sanguínea entre 201–400 mg/dL.
  - b. Se administra la insulina basal:
    - i. Análogos de acción prolongada (glargina/degludec) en una dosis, ó
    - ii. Insulina intermedia (NPH) o detemir: iniciando 1 vez al día (hora sueño) y agregar una segunda dosis antes del desayuno si la dosis nocturna logra un buen control de glucemia capilar de ayuno, pero persiste fuera de meta antes la glucosa capilar merienda.
  - c. Ajustar la dosis de insulina basal de acuerdo con los resultados de las mediciones capilares de glucosa:
    - i. Si la glucosa sanguínea en ayuno y antes de los alimentos está entre 100–140 mg/dL en ausencia de hipoglucemia en el día previo: No realizar cambios.
    - ii. Si la glucosa sanguínea en ayuno y antes de los alimentos está entre 140–180 mg/dL en ausencia de hipoglucemia en el día previo: aumentar la DDT en un 10 %.
    - iii. Si la glucosa sanguínea en ayuno y antes de los alimentos es  $> 180$  mg/dL en ausencia de hipoglucemia el día previo: incrementar la DDT en un 10 %.
    - iv. Si la glucosa sanguínea en ayuno y antes de los alimentos está entre 70-99 mg/dL en ausencia de hipoglucemia: disminuir la DDT en un 10 %.
    - v. Si el paciente desarrolla hipoglucemia (glucosa capilar o venosa  $< 70$  mg/dL): la DDT debe disminuirse un 20 %
- No se deben emplear esquemas con escalas variables (correcciones)

	RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19 MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>
		Página 16 de 26

- En pacientes con DM1 o que no se logren conseguir los objetivos de control glucémico con una DDT con insulina basal 0.5 mg/Kg/día se deben emplear dosis fijas de insulina rápida o ultra rápida. Se sugiere el acompañamiento de un endocrinólogo o diabetólogo en estos casos
- Consideraciones nutricionales:
  - a. En pacientes hospitalizados que toleran la vida oral y que requieren control glucémico mediante insulina preprandial, esta debe administrarse coincidiendo con las comidas respectivas, previo control glucémico capilar preprandial.
  - b. En pacientes hospitalizados con alimentación parenteral que requieran tratamiento insulínico, se debe preferir la vía de administración endovenosa con bomba de infusión continua por sobre la subcutánea.
- Plan de egreso hospitalario
  - a. Paciente con diagnóstico nuevo de Diabetes Mellitus Tipo 2:
    - i. Si la HbA1c a su ingreso es  $> 9\%$  → la mayoría de estos pacientes necesitan insulina para su manejo + metformina (si tiene clearance de creatinina calculado mayor a 30 ml/min)
    - ii. Si la HbA1c a su ingreso es  $< 9\%$  → muchos de estos pacientes pueden ser manejados con metformina ± otro agente antidiabético, particularmente si el paciente fue manejado con dosis bajas de insulina durante la hospitalización ( $< 20$  UI/día).
  - b. Paciente con diagnóstico nuevo de Diabetes Mellitus Tipo 1 → en general, continuar con el mismo régimen de insulina empleado en el hospital. Su manejo ambulatorio debe seguir el Protocolo para Manejo de Pacientes con DM1 del MSP
  - c. Paciente con historia conocida de diabetes mellitus:
    - i. Si el nivel de HbA1c determinada durante su hospitalización está dentro del rango de control → continuar con la misma terapéutica antidiabética que llevaba previo a su ingreso.
    - ii. Si el nivel de HbA1c determinada durante su hospitalización está arriba del rango de control → intensificar el tratamiento que llevaba previamente (maximizar la dosis de los fármacos, agregar otro agente antidiabético o insulina).
  - d. Para todos los pacientes:
    - i. Explicar las metas de control glucémico que debe cumplir en casa.
    - ii. Explicación (preferentemente por escrito) de las dosis y la frecuencia de los medicamentos antidiabéticos, así como de los

	<b>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19</b> MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 17 de 26
--	---	--

datos de alarma y las medidas terapéuticas ante la hipoglucemia.

- iii. Si se planea egresar al paciente con uso de insulina, simplificar el esquema dependiendo de la motivación del paciente y considerar su seguimiento en segundo nivel de atención; si el esquema es intensificado (basal – prandial) deben ser manejados por un especialista endocrinólogo o diabetólogo
- iv. Referir al paciente a grupos de educación en diabetes, así como a un nutricionista.

## JUSTIFICACIÓN

Se ha observado que los pacientes con diabetes y COVID-19 tiene mayor frecuencia de complicaciones metabólicas graves, existiendo un aumento de prevalencia de cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico, por lo tanto, mayor requerimiento de insulina en paciente hospitalizados.<sup>65,66</sup>

La metformina debe interrumpirse en pacientes hospitalizados y gravemente enfermos, debido al riesgo de acidosis láctica. En un análisis retrospectivo realizado por Almirall<sup>67</sup> y un estudio controlado aleatorizado realizado por DeFronzo<sup>68</sup>, describen que los factores predisponentes a acidosis láctica con metformina incluyen cualquier afección con hipoperfusión o hipoxemia; como insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca aguda, descompensación pulmonar aguda y sepsis, condiciones que pueden ser muy comunes entre los pacientes hospitalizados por COVID-19<sup>69</sup>.

La ADA 2020 en sus Standars of Care<sup>70,71</sup> recomienda la terapia con insulina para el tratamiento de la hiperglucemia persistente que comienza en un umbral  $\geq 180$  mg / dL. Una vez que se inicia la terapia con insulina, se recomienda un rango objetivo de glucosa de 140–180 mg / dL para la mayoría de los pacientes críticos y no críticos<sup>72,73</sup>. Nuestro grupo de autores ha adaptado dichas recomendaciones para su empleo en pacientes hospitalizados con COVID-19 y diabetes. El estudio multicéntrico NICE-SUGAR<sup>74</sup> reportó que los pacientes ingresados en UCI que tuvieron un tratamiento intensivo con objetivo de glucosa de 80-110 mg/dL presentaron un aumento de la mortalidad, y las tasas de hipoglucemia fueron de 10 a 15 mayores que en los pacientes con glucosa de 140 – 180 mg/dL.

La insulina ha sido utilizada por décadas en el tratamiento de pacientes con diabetes y patologías agudas, debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores<sup>75</sup> sin embargo, no existen datos suficientes hasta la fecha acerca de los potenciales beneficios o riesgos de su uso en el marco de la infección por COVID-19. Siguiendo las indicaciones generales, es la droga preferida en pacientes con presentación clínica severa o que requiera internación. La insulina basal o un régimen de insulina basal es el tratamiento preferido para pacientes hospitalizados no críticos con mala ingesta oral

	<b>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19</b> MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 18 de 26
--	---	--

o aquellos que no toman nada por vía oral.<sup>76</sup> Un régimen de insulina con componentes basales, prandiales y correctores es el tratamiento preferido para pacientes hospitalizados no críticos con adecuada ingesta nutricional. En el entorno de cuidados críticos, la infusión intravenosa continua de insulina es el método más efectivo para lograr los objetivos glucémicos<sup>77</sup>

Se desaconseja el uso de solo un régimen de insulina de escala móvil en el entorno de pacientes en hospitalización<sup>78</sup>. La variabilidad glucémica en pacientes con COVID-19 pueden empeorar la función respiratoria a través de la liberación de citoquinas y extravasación de leucocitos en el alveolo<sup>79,80</sup>, convirtiéndose esa variabilidad glucémica en predictor de mortalidad en UCI<sup>81</sup>.

Se desaconseja el uso de solo un régimen de insulina de escala móvil en el entorno de pacientes en hospitalización<sup>82</sup>. La variabilidad glucémica en pacientes con COVID pueden empeorar la función respiratoria a través de la liberación de citoquinas y extravasación de leucocitos en el alveolo como se ha visto en otras enfermedades por virus respiratorios<sup>83</sup>, convirtiéndose esa variabilidad glucémica en predictor de mortalidad en UCI<sup>84</sup>.

*f. En pacientes con DM1 ¿hay que tener alguna consideración especial sobre el manejo de su diabetes durante la pandemia de COVID-19?*

**RECOMENDACIONES**

- En niños, adolescentes y adultos jóvenes que presentan síntomas respiratorios, la valoración inicial de laboratorio siempre debe incluir una glucemia y emplear los criterios habituales de diagnóstico para diabetes mellitus.
- En pacientes con DM1, para su seguimiento, se debe emplear telemedicina y en caso de hallazgos de peligro (sospecha de descompensación aguda, por ejemplo) se debe instruir sobre acudir a los servicios de emergencia con énfasis en utilizar medidas de protección (uso de mascarilla y lavado de manos) y distanciamiento social.
- Se debe mejorar el control glucémico de los pacientes con DM1 siguiendo los lineamientos del Protocolo de Manejo de DM1 del Ministerio de Salud Pública.
- Se debe considerar que las personas sanas con DM1 no tienen un riesgo más alto si tienen un buen control glucémico razonable (HbA1c en metas).
- En pacientes con DM1, se debe medir cetonas (en sangre u orina) si presentan síntomas respiratorios y reforzar el control glucémico.

	<b>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19</b> MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 19 de 26
--	---	--

## JUSTIFICACIÓN

En paciente con DM1, la pandemia de COVID-19 ha creado un aumento sin precedentes en la demanda de atención en telemedicina, la cual se ha convertido en una forma para que los pacientes obtengan atención en una forma que mantiene el distanciamiento social y minimiza el riesgo de transmisión de virus, además ha eliminado muchas cargas regulatorias tanto para pacientes con DM1 como para proveedores, usándolo eficazmente el cuidado de la diabetes digital permitiría que los proveedores de servicios de salud lleguen a millones de personas mejorando los recursos de atención.<sup>85</sup>

La monitorización remota permite notificar a los médicos y otros profesionales de la salud con respecto a que paciente un intervenir más tempranamente para evitar una de las complicaciones como es la cetoacidosis diabética, esta aumenta la morbilidad y la mortalidad, además de aumentar el costo al sistema de salud.<sup>86</sup>

El debut de los pacientes con CAD puede presentarse asociados a cuadros clínicos de infección respiratoria incluidos COVID-19, es importante que el personal de salud considere otros diagnósticos en los pacientes que acuden a la emergencia por síntomas respiratorios.<sup>87</sup>

El control glucémico de la DM1 en adolescentes puede mejorar o mantenerse estable durante periodos de cuarentena, si se mantiene un control de alimentación y actividad física controlada dentro del hogar<sup>88</sup> Se debe hacer énfasis en cumplir el Protocolo de Manejo de Pacientes con DM1 del Ministerio de Salud Pública.<sup>89</sup>

Se conoce que las enfermedades virales, como la gripe, aumenta el riesgo de cetonas y cetoacidosis diabética, así que es importante tener un cuidado adicional respecto a la gestión de su DM1<sup>90</sup> midiendo cetonas en sangre (mediante los sistemas de determinación en sangre capilar de forma ambulatoria) o en orina.

## C. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Ensen AV, Egelund GB, Bang S. The Glycemic Gap and 90-Day Mortality in Community-acquired Pneumonia: A Prospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;1-28.
- 2 Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;623-628.
- 3 Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1471-1478

4 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? [published online ahead of print, 2020 May 19]. *Diabetes Care*. 2020;dc200723

5 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.

<sup>6</sup> Galindo RJ, Aleppo G, Klonoff DC, et al. Implementation of Continuous Glucose Monitoring in the Hospital: Emergent Considerations for Remote Glucose Monitoring During the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2020 Jun 14]. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;1932296820932903. doi:10.1177/1932296820932903

7 Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108142.

8 Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):535-545

9 Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol*. 2020;127:104354.

10 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 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):395-403.

<sup>11</sup> Ebekezien OA, Noor N, Gallagher MP, Alonso GT. Type 1 Diabetes and COVID-19: Preliminary Findings from a Multicenter Surveillance Study in the U.S [published online ahead of print, 2020 Jun 5]. *Diabetes Care*. 2020; dc201088.

12 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.

13 Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States [published online ahead of print, 2020 May 9] [published correction appears in *J Diabetes Sci Technol*. 2020 Jun 10;:1932296820932678].

14 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? [published online ahead of print, 2020 May 19]. *Diabetes Care*. 2020;dc200723

<sup>15</sup> Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. [published online ahead of print, 2020 May 29]. *Diabetology*. 2020;1-16.

<sup>16</sup> Sardar P, Udell JA, Chatterjee S, Bansilal S, Mukherjee D, Farkouh ME. Effect of Intensive Versus Standard Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Different Regions of the World: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(5):e001577.

	<p>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19 MTT2-PRT-0023</p>	<p><b>MTT2- NACIONAL</b></p> <hr/> <p>Página 21 de 26</p>
--	--	---

17 Iqbal A, Prince LR, Novodvorsky P, Bernjak A, Thomas MR, Birch L, et al. Effect of hypoglycemia on inflammatory responses and the response to low-dose endotoxemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 1;104(4):1187–99

<sup>18</sup> Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Diabetes mellitus tipo 2. Guía de Práctica Clínica. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización; 2017. Disponible en: [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/05/Diabetes-mellitus\\_GPC.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/05/Diabetes-mellitus_GPC.pdf)

<sup>19</sup> Li X, Wang L, Yan S, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020; 94:128-132.

<sup>20</sup> Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States [published online ahead of print, 2020 May 9] [published correction appears in *J Diabetes Sci Technol.* 2020 Jun 10;:1932296820932678]. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;1932296820924469.

21 eHealth Conversations / Using Information Management, Dialogue, and Knowledge Exchange to Move Toward Universal Access to Health. Washington, DC: PAHO, 2016. ISBN 978-92-75-11828-3.

22 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2020. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes 2020 *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1): S7–S13 |

23 So, C. F., & Chung, J. W. Y. (2018). Telehealth for diabetes self-management in primary healthcare: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 24(5), 356–364.

24 Flodgren G, Rachas A, Farmer AJ, Inzitari M, Shepperd S. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD002098.

25 Faruque, L. I., Wiebe, N., Ehteshami-Afshar, A., Liu, Y., Dianati-Maleki, N., Hemmelgarn, B. R., Manns, B. J., & Tonelli, M. (2017). Effect of telemedicine on glycated hemoglobin in diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cmaj*, 189(9), E341–E364.

26 Huang, J. W., Lin, Y. Y., & Wu, N. Y. (2019). The effectiveness of telemedicine on body mass index: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 25(7), 389–401

27 Trief, P. M., Fisher, L., Sandberg, J., Cibula, D. A., Dimmock, J., Hessler, D. M., Forken, P., & Weinstock, R. S. (2016). 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*, 39(12), 2165–2173

28 Marcolino MS, Maia JX, Alkmim MBM, Boersma E, Ribeiro AL. Telemedicine application in the care of diabetes patients: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(11).

29 Faruque, L. I., Wiebe, N., Ehteshami-Afshar, A., Liu, Y., Dianati-Maleki, N., Hemmelgarn, B, Manns, B., et al. Effect of telemedicine on glycated hemoglobin in

diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Canadian Medical Association Journal. 2016; 189(9), E341 E364.

30 Sood, A., Watts, S. A., Johnson, J. K., Hirth, S., & Aron, D. C. Telemedicine consultation for patients with diabetes mellitus: a cluster randomised controlled trial. Journal of Telemedicine and Telecare. 2017; 24(6), 385–391.

31 Sun C, Sun L, Xi S, et al. Mobile Phone-Based Telemedicine Practice in Older Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Randomized Controlled Trial. JMIR Mhealth Uhealth. 2019;7(1): e10664.

32 López-Torres, J., Rabanales, J., Fernández, R., López, F. J., Panadés, L., & Romero, V. Resultados de un programa de telemedicina para pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria. Gaceta Sanitaria. 2015, 29(1), 55–58

33 Hu, Y., Wen, X., Wang, F., Yang, D., Liu, S., Li, P., & Xu, J. (2019). Effect of telemedicine intervention on hypoglycaemia in diabetes patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Journal of Telemedicine and Telecare, 25(7), 402–413.

34 Lee, P. A., Greenfield, G., & Pappas, Y. (2018). The impact of telehealth remote patient monitoring on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of systematic reviews of randomised controlled trials. BMC Health Services Research, 18(1), 1–10

35 Trief, P. M., Fisher, L., Sandberg, J., Cibula, D. A., Dimmock, J., Hessler, D. M., Forken, P., & Weinstock, R. S. (2016). 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, 39(12), 2165–2173.

36 Xu T, Pujara S, Sutton S, Rhee M. Telemedicine in the Management of Type 1 Diabetes. Prev Chronic Dis. 2018;15: E13

<sup>37</sup> Garg SK, Rodbard D, Hirsch IB, Forlenza GP. Managing New-Onset Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic: Challenges and Opportunities. Diabetes Technol Ther. 2020;22(6):431-439.

<sup>38</sup> Anderson R, Freedland K, RE C, Lustman PJ. The Prevalence of Comorbid Depression. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1069-1078.

<sup>39</sup> Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates [published online ahead of print, 2020 Jun 15]. QJM. 2020; hcaa202.

<sup>40</sup> Castro-de-Araujo LFS, Machado DB. Impact of COVID-19 on mental health in a Low and Middle-Income Country. Cien Saude Colet. 2020;25(suppl 1):2457-2460.

<sup>41</sup> Talevi D, Socci V, Carai M, et al. Mental health outcomes of the CoViD-19 pandemic. Riv Psichiatr. 2020;55(3):137-144.

42 Ghosh, A., Gupta, R., & Misra, A. Telemedicine for diabetes care in India during COVID19 pandemic and national lockdown period: Guidelines for physicians. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020, 14(4), 273–276.

43 Lee SWH, Chan CKY, Chua SS, Chaiyakunapruk N. Comparative effectiveness of telemedicine strategies on type 2 diabetes management: a systematic review and network meta-analysis. Sci Rep 2017; 7:12680).

- 44 Rodríguez-Fortúnez P, Franch-Nadal J, Fornos-Pérez JA, Martínez-Martínez F, de Paz HD, Orera-Peña ML. Cross-sectional study about the use of telemedicine for type 2 diabetes mellitus management in Spain: patient's perspective. *The EnREDa2 Study. BMJ Open.* 2019;9(6): e028467
- 45 Hollander J, and Carr B. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020, 382: 1679-1681.
- 46 Zhai, Y., Zhu, W., Cai, Y., Sun, D., & Zhao, J. Clinical- and Cost-effectiveness of Telemedicine in Type 2 Diabetes Mellitus. *Medicine.* 2014, 93(28), e312
- 47 von Storch K, Graaf E, Wunderlich M, Rietz C, Polidori MC, Woopen C. Telemedicine-Assisted Self-Management Program for Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(9):514-521
- 48 Chen Y, Yang D, Cheng B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Diabetes Care.* 2020;dc200660.
- 49 Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis [published online ahead of print, 2020 May 21]. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;10.4269/ajtmh.20-0375
- 50 Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):211-212.
- 51 Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):303-310
- 52 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
- 53 Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Diabetologia.* 2020;1-13.
- 54 Baidya A, Ahmed R. Effect of early addition of hydroxychloroquine in type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin and sulfonylurea combination therapy. *International Journal of Research in Medical Sciences, [S.I.],* 6(8): 2626-2632
- 55 Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic?. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;163:108146.
- 56 Hulst AH, Plummer MP, Hollmann MW, et al. Systematic review of incretin therapy during peri-operative and intensive care. *Crit Care.* 2018;22(1):299
- 57 Pasquel FJ, Fayfman M, Umpierrez GE. Debate on Insulin vs Non-insulin Use in the Hospital Setting-Is It Time to Revise the Guidelines for the Management of Inpatient Diabetes?. *Curr Diab Rep.* 2019;19(9):65.
- 58 Zheng RH, Bai XJ, Zhang WW, et al. Liraglutide attenuates cardiac remodeling and improves heart function after abdominal aortic constriction through blocking angiotensin II type 1 receptor in rats. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2745-2757.
- 59 Romaní-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Moya CM, et al. Activation of the GLP-1 Receptor by Liraglutide Increases ACE2 Expression, Reversing Right Ventricle

	<b>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19</b> MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 24 de 26
--	---	--

Hypertrophy, and Improving the Production of SP-A and SP-B in the Lungs of Type 1 Diabetes Rats. *Endocrinology*. 2015;156(10):3559-3569

60 Lyseng-Williamson KA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Analogues in Type 2 Diabetes: Their Use and Differential Features [published correction appears in *Clin Drug Investig*. 2019 Aug 17;:] [published correction appears in *Clin Drug Investig*. 2019 Sep 12;:] [published correction appears in *Clin Drug Investig*. 2020 Mar;40(3):291]. *Clin Drug Investig*. 2019;39(8):805-819.

<sup>61</sup> Bassendine MF, Bridge SH, McCaughan GW, Gorrell MD. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? [published online ahead of print, 2020 May 11]. *J Diabetes*. 2020;10.1111/1753-0407.13052.

62 Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how [published online ahead of print, 2020 May 22]. *J Diabetes Complications*. 2020;107637.

63 Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa011.

64 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.

65 Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108166.

66 Ren H, Yang Y, Wang F, et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:58-58

67 Almirall J, Bricullé M, Gonzalez-Clemente JM. Metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetes mellitus: incidence and presentation in common clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2436-2438

68 DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(9):541-549

69 Li X, Wang L, Yan S, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;94:128-132.

70 American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S193-S202.

71 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2).

72 Wang, A, Zhao, W, Xu, Z, Gu, J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108118

73 Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Personal View 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

74 American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S193-S202.

75 Tsai S, Clemente-Casares X, Zhou AC, et al. Insulin receptor-mediated stimulation boosts T cell immunity during inflammation and infection. *Cell Metab*. 2018;28(6):922-934.e924

76 Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basalbolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care*. 2007;30(9):2181-2186

77 van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-1367

78 Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997;314(7093):1512-1515.

79 Teijaro JR, Walsh KB, Cahalan S, et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*. 2011;146(6):980-991.

80 Teijaro JR, Walsh KB, Cahalan S, et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*. 2011;146(6):980-991.

81 Chao WC, Tseng CH, Wu CL, Shih SJ, Yi CY, Chan MC. Higher glycemic variability within the first day of ICU admission is associated with increased 30-day mortality in ICU patients with sepsis. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):17

82 Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997;314(7093):1512-1515.

83 Teijaro JR, Walsh KB, Cahalan S, et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*. 2011;146(6):980-991.

84 Chao WC, Tseng CH, Wu CL, Shih SJ, Yi CY, Chan MC. Higher glycemic variability within the first day of ICU admission is associated with increased 30-day mortality in ICU patients with sepsis. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):17

85 Garg SK, Rodbard D, Hirsch IB, Forlenza GP. Managing New-Onset Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic: Challenges and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(6):431-439.

86 Peters AL, Garg SK. The Silver Lining to COVID-19: Avoiding Diabetic Ketoacidosis Admissions with Telehealth. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(6):449-453.

87 Potier L, Julla JB, Roussel R, et al. COVID-19 symptoms masking inaugural ketoacidosis of type 1 diabetes [published online ahead of print, 2020 May 21]. *Diabetes Metab*. 2020;S1262-3636(20)30081-1.

88 Tornese G, Ceconi V, Monasta L, Carletti C, Faleschini E, Barbi E. Glycemic Control in Type 1 Diabetes Mellitus During COVID-19 Quarantine and the Role of In-Home Physical Activity. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(6):462-467.

<sup>89</sup> Ministerio de Salud Pública. Diabetes Mellitus tipo 1: diagnóstico y manejo. Protocolo. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2019. Disponible en:

	<b>RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID – 19</b> MTT2-PRT-0023	<b>MTT2- NACIONAL</b>
		Página 26 de 26

[https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC\\_00100\\_2020%20ENE%2008.pdf](https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC_00100_2020%20ENE%2008.pdf)

<sup>90</sup> Palermo NE, Sadhu AR, McDonnell ME. Diabetic Ketoacidosis in COVID-19: unique concerns and considerations [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. J Clin Endocrinol Metab. 2020; dgaa360.

