

# Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity

## **Actualizaciones clínicas**

### **Coordinación:**

Antonio Pérez Pérez

Hipogonadismo y síndrome metabólico: revisión y actualización

Tratamientos adyuvantes en la diabetes mellitus tipo 1

Asistencia hospitalaria: mejora de los resultados en la diabetes tipo 1

Enfermedad por coronavirus 2019 y diabetes mellitus tipo 1

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada  
de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.



Current Opinion in  
**Endocrinology,  
Diabetes and Obesity**

---

Editor-in-Chief **Lewis E Braverman**, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

---

**EDITORIAL BOARD**

**Ronald A Arky, MD**

Harvard Medical School, USA

**Daniel T Baran, MD**

University of Massachusetts Medical Center USA

**G M Besser, MD, DSC, FRCP**

Saint Bartholomew's Hospital, UK

**Rosalind S Brown, MD**

Harvard Medical School, USA

**Barbara Corkey, PhD**

Boston Medical Center, USA

**Jean-Pierre Despres, PhD**

CHUL Research Center, Canada

**Robert Dluhy, MD**

Brigham & Women's Hospital, USA

**Robert Gagel, MD**

MD Anderson Cancer Center, USA

**Janet Hall, MD**

Massachusetts General Hospital, USA

**Ursula Kaiser, MD**

Brigham & Women's Hospital, USA

**Wendy Kuohung, MD**

Boston University Medical School, Boston, USA

**Claude Labrie, MD**

Quebec, Canada

**Alan M McGregor, MD**

King's College School of Medicine, UK

**Oluf Pedersen, MD**

Steno Diabetes Center, Denmark

**Bruce G Robinson, MD**

The University Clinic, Australia

**Alan Rogol, MD**

INSMED Pharmaceuticals, USA

**Neil Ruderman, PhD, MD**

Boston Medical Center, USA

**Arthur B Schneider, MD**

University of Illinois at Chicago, USA

**Paul M Stewart, MD, FRCP**

Queen Elizabeth Hospital, UK

**Klaus Hening Usadel, MD**

Universitätsklinik, Germany

**Mary Lee Vance, MD**

University of Virginia Health Systems, USA

---

# Current Opinion in **Endocrinology, Diabetes and Obesity**

---

Actualizaciones clínicas

## COORDINADOR DE LA ACTIVIDAD

**Dr. Antonio Pérez Pérez**  
**Presidente de la SED**  
**Director de Unidad. Servicio de Endocrinología y Nutrición.**  
**Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.**  
**Profesor Asociado. Universidad Autónoma de Barcelona**

Reservados todos los derechos. © 2021 Wolters Kluwer Health Inc. © 2021 Springer Healthcare Ibérica S.L.

Estos cuatro artículos son la traducción de la versión original en inglés de "1. Hypogonadism and metabolic syndrome: review and update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020, 27:404–410; 2. Adjunctive therapies in type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021, 28:8–13; 3. Hospital care: improving outcomes in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021, 28:14–20; 4. Coronavirus disease 2019 and type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021, 28:35–42" publicados por Lippincott Williams & Wilkins, una división de Wolters Kluwer Health, que no asume responsabilidad alguna por los errores cometidos en la traducción realizada de los artículos originales.

Ninguna parte o contenido de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin la previa autorización por escrito del propietario del copyright, excepto para citas breves en artículos y revisiones.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, el Editor no se responsabiliza de la vigencia o actualización de la información o de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Asimismo, no se responsabiliza de los posibles perjuicios y/o daños a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información métodos, productos, instrucciones e ideas que se expresan en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, el Editor recomienda que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La utilización de marcas comerciales únicamente responde a propósitos de identificación del producto y no implica promoción publicitaria del mismo. Las opiniones expresadas no reflejan necesariamente la visión del Editor o de la Junta Editorial de revista.

Lippincott Williams & Wilkins, a business of Wolters Kluwer Health and its affiliates take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.



**Springer Healthcare Ibérica S.L.**

Rosario Pino, 14 – 4ª Planta. 28020 Madrid. Spain

Tel.: +34 91 555 40 62. Fax: +34 91 555 76 89

E-mail: Miguel.Quesada@springer.com

[www.springerhealthcare.com](http://www.springerhealthcare.com)

[www.springernature.com](http://www.springernature.com)

Part of the Springer Nature group



Current Opinion in

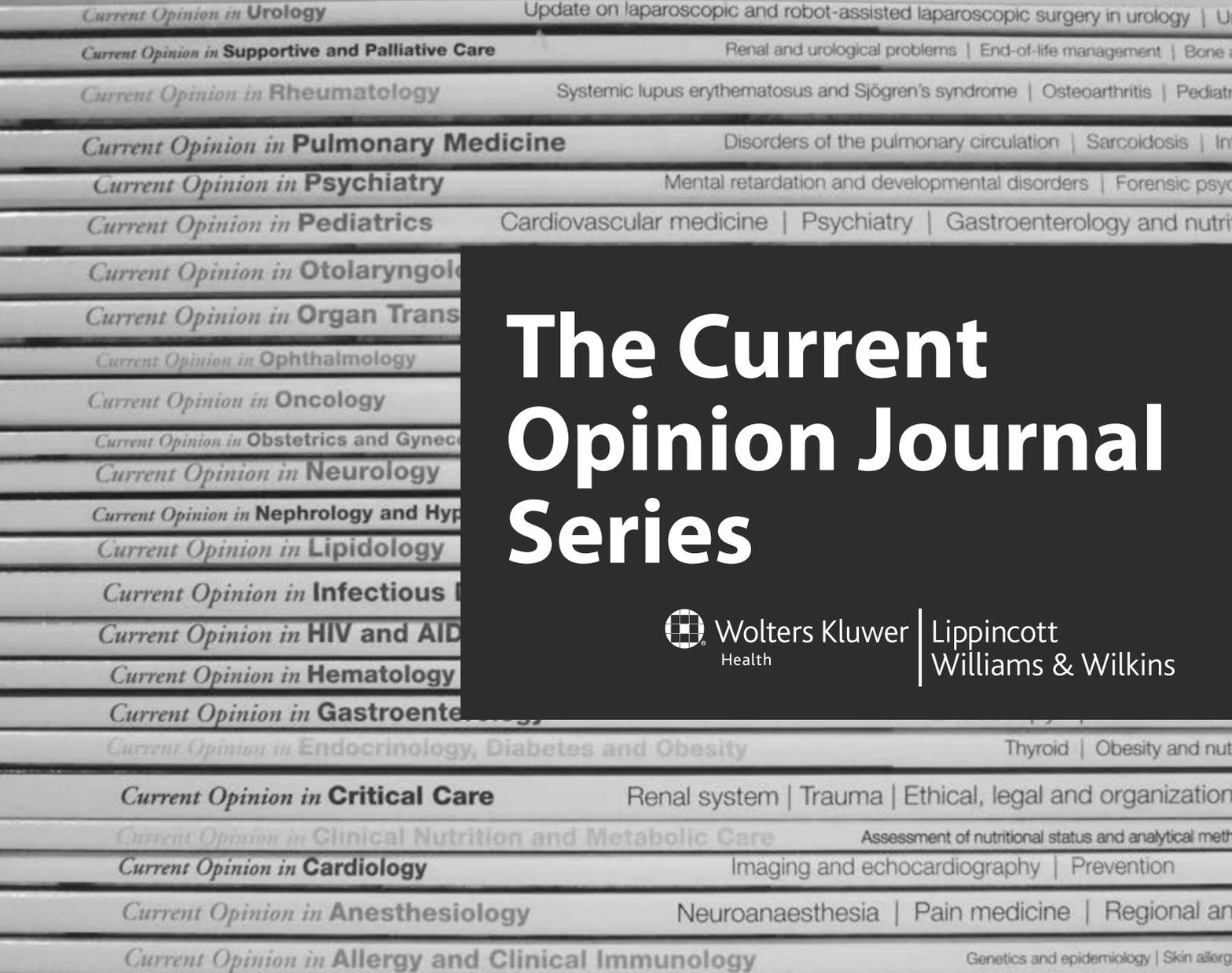
# Endocrinology, Diabetes and Obesity

---

## CONTENIDOS

---

- 3** **Introducción**
- 4** **Hipogonadismo y síndrome metabólico: revisión y actualización**  
*William T. Berg y Martin Miner*
- 12** **Tratamientos adyuvantes en la diabetes mellitus tipo 1**  
*Kyrstin Lane y Matthew Freeby*
- 19** **Asistencia hospitalaria: mejora de los resultados en la diabetes tipo 1**  
*Schafer Boeder y Kristen Kulasa*
- 27** **Enfermedad por coronavirus 2019 y diabetes mellitus tipo 1**  
*Diana J. Chang y Tannaz Moin*
- 36** **Cuestionario de acreditación**



# The Current Opinion Journal Series



Wolters Kluwer  
Health

Lippincott  
Williams & Wilkins

## Enhanced access to the latest clinical research advances with the Current Opinion journal series

World-leading expert reviews of current clinical research developments from Lippincott Williams and Wilkins

### Subscribe to Current Opinion in...

- Allergy and Clinical Immunology
- Anesthesiology
- Cardiology
- Clinical Nutrition and Metabolic Care
- Critical Care
- Endocrinology, Diabetes and Obesity
- Gastroenterology
- Hematology
- HIV and AIDS
- Infectious Diseases
- Lipidology
- Nephrology and Hypertension
- Neurology
- Obstetrics and Gynecology
- Oncology
- Ophthalmology
- Organ Transplantation
- Otolaryngology & Head and Neck Surgery
- Pediatrics
- Psychiatry
- Pulmonary Medicine
- Rheumatology
- Supportive and Palliative Care
- Urology

[lww.com](http://lww.com)

# Introducción

En este primer módulo de “**Actualizaciones Clínicas. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity 2021**” se incluyen cuatro artículos seleccionados de los publicados en los números de diciembre de 2020 y febrero de 2021 en la revista *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. De los cuatro artículos incluidos el primero trata sobre la relación entre el hipogonadismo masculino y el síndrome metabólico. En el segundo se revisan los riesgos y beneficios de los tratamientos adyuvantes al tratamiento con insulina con y sin indicación autorizada en la diabetes tipo 1. En el tercero se aborda el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 1 durante la hospitalización y, finalmente, en el cuarto artículo se revisa la relación entre la COVID-19 y la diabetes tipo 1. Considero que los cuatro artículos son de interés para especialistas en endocrinología y nutrición que realizan actividad clínica, por tratarse de procesos en los que concurren la relevancia clínica y la existencia de controversia y/o novedades en su fisiopatología y manejo.

En el primer trabajo seleccionado “**Hipogonadismo y síndrome metabólico: revisión y actualización**” William T. Berg y Martin Miner muestran la estrecha relación que existe entre el síndrome metabólico y el hipogonadismo, que el déficit de testosterona está estrechamente ligado al síndrome metabólico a través de mecanismos fisiológicos complejos, y que la comprensión de la relación existente entre ellos es crucial para tratar adecuadamente a los varones con cualquiera de las dos alteraciones.

En el artículo “**Tratamientos adyuvantes en la diabetes mellitus tipo 1**” Kyrstin Lane y Matthew Freeby revisan los efectos de la metformina, la pramlintida, los agonistas de los receptores de GLP-1 e inhibidores de SGLT como tratamientos adyuvantes en la diabetes tipo 1. Muestran que pueden tener una repercusión positiva en el control de la glucemia, reducir las necesidades de insulina y dar lugar a una reducción del peso, pero también incrementar el riesgo de hipoglucemia y cetoacidosis diabética, por lo que son necesarios nuevos estudios para determinar mejor su relación riesgo/beneficio.

En el tercer artículo seleccionado “**Asistencia hospitalaria: mejora de los resultados en la diabetes tipo 1**” Schafer Boeder y Kristen Kulasa actualizan la información del tratamiento intrahospitalario de la diabetes tipo 1, incluyendo la adaptación de técnicas ambulatorias para su uso en pacientes hospitalizados. Muestran que los modelos de predicción del riesgo de hipoglucemia pueden ser útiles para identificar a los pacientes de alto riesgo, que es necesario un enfoque multidisciplinario del control de la glucemia para reducir al mínimo la hipoglucemia y que la monitorización continua de glucosa puede ser un elemento para disminuir la hipoglucemia en los pacientes con diabetes tipo 1 hospitalizados.

Finalmente, en el último trabajo incluido “**Enfermedad por coronavirus 2019 y diabetes mellitus tipo 1**”, Diana J. Chang y Tannaz Moyna muestran que, aunque la información es limitada y no refleja la población general con diabetes tipo 1, el riesgo de mortalidad intrahospitalaria puede estar aumentado en los pacientes con diabetes tipo 1 con infección por la COVID-19, que la presentación al diagnóstico en forma de cetoacidosis diabética grave se ha incrementado durante dicha enfermedad, y que la repercusión de la cuarentena en el control glucémico de los pacientes ambulatorios no es consistente en diferentes estudios.

**Dr. Antonio Pérez**

*Presidente de la SED*

*Director de Unidad. Servicio de Endocrinología y Nutrición*

*Profesor asociado. Universitat Autònoma de Barcelona*

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*



# Hipogonadismo y síndrome metabólico: revisión y actualización

William T. Berg<sup>a</sup> y Martin Miner<sup>b</sup>

## Objetivo de la revisión

La prevalencia del síndrome metabólico y del hipogonadismo continúa aumentando en los Estados Unidos y en todo el mundo. Estos dos trastornos están inexorablemente ligados el uno al otro, y la comprensión de la relación existente entre ellos es crucial para tratar adecuadamente a los varones con cualquiera de las dos alteraciones.

## Resultados recientes

Se ha observado que la testosterona es un regulador clave para el mantenimiento de la homeostasis metabólica. Hay un gran volumen de investigación que ha puesto de manifiesto que el déficit de testosterona está estrechamente ligado al síndrome metabólico a través de mecanismos fisiológicos complejos de disfunción endotelial, inflamación y metabolismo de la glucosa.

## Resumen

Las intervenciones realizadas a través de una modificación del estilo de vida y una terapia sustitutiva de testosterona en los varones con hipogonadismo pueden reducir los riesgos de morbilidad y mortalidad asociados al síndrome metabólico.

## Palabras clave

*hypogonadism, metabolic syndrome, testosterone replacement*

## INTRODUCCIÓN

En los Estados Unidos, casi el 70% de los hombres de edad igual o superior a 20 años pueden clasificarse en la categoría del sobrepeso [1]. Además, la prevalencia global del síndrome metabólico (SMet) en los Estados Unidos es de casi un 35%, de tal manera que en más de un 40% de los hombres de más de 60 años se considera que presentan un SMet [2]. El hipogonadismo, también denominado déficit de testosterona, tiene una repercusión similar en un elevado número de varones puesto que se da en aproximadamente un 30% de los del grupo de edad de 40-79 años [3]. Se ha observado que la testosterona es un regulador clave para el mantenimiento de la homeostasis metabólica. La perspectiva aportada por los estudios de varones con hipogonadismo a los que se aplica un tratamiento sustitutivo de testosterona (TST), así como por otros estudios del tratamiento de privación de andrógenos en pacientes con cáncer de próstata sugiere que el déficit de testosterona está estrechamente ligado al síndrome metabólico (SMet) a través de varias vías complejas. Entre estas vías se encuentran las siguientes: cambios en la resistencia a la insulina, hiperglucemia,

acumulación de grasa visceral, aumento del perímetro de cintura, dislipidemia, aumento de la síntesis de citocinas inflamatorias y disfunción endotelial; todo ello conduce en última instancia a la enfermedad cardiovascular [4-10]. Se ha puesto de manifiesto que el hipogonadismo en sí da lugar a cambios significativos de la composición corporal, con una disminución de la masa corporal magra, un aumento de la masa adiposa (en especial de la masa adiposa visceral) y una disminución de la densidad mineral ósea. Es desde este punto de vista desde el que revisamos la asociación entre el hipogonadismo y el síndrome metabólico [4].

<sup>a</sup>Department of Urology, Renaissance School of Medicine, Stony Brook University, Stony Brook, New York y <sup>b</sup>Warren Alpert School of Medicine, Brown University, Providence, Rhode Islands, Estados Unidos

Correspondencia William T. Berg, MD, Clinical Assistant Professor of Urology, Department of Urology, Renaissance School of Medicine, Stony Brook University, HSC T9 Room 040, Stony Brook, NY 11794, Estados Unidos. Tel: +1 631 444 1910; fax: +1 631 444 7620;

Correo electrónico: William.Berg@stonybrookmedicine.edu

**Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes** 2020, 27:404-410

DOI:10.1097/MED.0000000000000582

## ASPECTOS CLAVE

- El síndrome metabólico y el hipogonadismo afectan a un 30%–40% de los estadounidenses y su prevalencia está aumentando en los Estados Unidos y en todo el mundo.
- Se ha demostrado que el síndrome metabólico y el hipogonadismo están estrechamente ligados y pueden tener una causalidad bidireccional.
- Se ha observado que la modificación del estilo de vida resuelve el síndrome metabólico y mejora las concentraciones de testosterona.
- En los hombres con hipogonadismo, el tratamiento sustitutivo de testosterona ha producido mejoras en los componentes del síndrome metabólico y es posible que permita prevenir la aparición de dicho síndrome en determinadas poblaciones.

## DEFINICIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO

Se sabe desde hace muchas décadas que el aumento de la presión arterial, la dislipidemia, la glucemia en ayunas elevada y la obesidad abdominal constituyen factores de riesgo significativos para la enfermedad cardiovascular. En comparación con los pacientes que no lo presentan, los pacientes con síndrome metabólico tienen una probabilidad doble de sufrir una enfermedad cardiovascular (CVS) importante en un plazo de 5 a 10 años [11]. Ha habido algunas discrepancias respecto a si el síndrome metabólico es simplemente una constelación de factores de riesgo CVS y enfermedades relacionadas o constituye una entidad independiente. Teniendo esto presente, las sociedades médicas internacionales han propuesto varias definiciones. La definición de consenso más reciente se estableció a través de la combinación de lo propuesto por la Federación Internacional de la Diabetes y la *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* en 2009 [12]. En 2001, el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP III) definió al SMet como la presencia de tres de los cinco factores siguientes: obesidad abdominal, triglicéridos elevados, colesterol de lipoproteínas de alta densidad reducido, presión arterial elevada y glucemia en ayunas elevada [13]. La definición de consenso de 2009 recomienda utilizar especificaciones del país o del origen étnico para valorar el perímetro de cintura. Para los Estados Unidos, la *American Heart Association* define el perímetro de cintura elevado como un valor de como mínimo 102 cm (40 pulgadas) en los hombres y de como mínimo 88 cm

(35 pulgadas) en las mujeres [14]. Otros valores de corte son la concentración de triglicéridos de como mínimo 150 mg/dl, el C-HDL inferior a 40 mg/dl (en los varones), la PAS de como mínimo 130 mmHg o la PAD de como mínimo 85 mmHg, y la glucemia en ayunas de como mínimo 100 mg/dl [12].

## DEFINICIÓN DEL HIPOGONADISMO

A pesar de la existencia de una definición definitiva de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, hay una carencia de valores normales específicos para la edad y una falta de uniformidad en el método de determinación de las concentraciones de testosterona en toda la literatura publicada. Además, hay una escasez de datos que correlacionen las concentraciones de testosterona con los síntomas que suelen asociarse al hipogonadismo. La FDA define el valor de 300 ng/dl como límite inferior de la normalidad para las concentraciones séricas de testosterona, y ello concuerda con la definición inicial de la guía de la *Endocrine Society* publicada por primera vez en el año 2000. Las guías de práctica clínica sobre el déficit de testosterona en los varones reconocen que el trastorno es tanto una característica bioquímica como un estado clínico, que se sospechan a partir de los síntomas, pero se confirman con los resultados analíticos. Además, en todas ellas se recomienda verificar las concentraciones de testosterona por la mañana, con un análisis de confirmación si la concentración es baja. La guía de la *American Urologic Association* sobre la evaluación y el tratamiento del déficit de testosterona establece como umbral para una concentración sérica total de testosterona baja la obtención de como mínimo dos valores de concentración a primera hora de la mañana inferiores a 300 ng/día [15]. Los síntomas de la testosterona baja incluyen lo siguiente: reducción de la energía, reducción de la resistencia, disminución del rendimiento físico y/o laboral, fatiga, alteraciones de los campos visuales, anosmia, depresión, reducción de la motivación, baja capacidad de concentración, deterioro de la memoria, irritabilidad, infertilidad, reducción del impulso sexual y alteraciones de la función eréctil. La *Endocrine Society* ha establecido como límite inferior de la normalidad una concentración de testosterona de 264 ng/dl [16]. La *European Urologic Association* y la *British Society for Sexual Medicine* incluyen también un umbral de testosterona libre de 7–6,49 ng/dl, respectivamente [17,18]. Tanto la *British Society for Sexual Medicine*, como la *International Society for Sexual Medicine* y la *International Society for the Study of the Aging Male* utilizan como valor de corte para las concentraciones normales el de 350 ng/dl [18–20].

## ASOCIACIONES ENTRE HIPOGONADISMO Y SÍNDROME METABÓLICO

En los hombres, las concentraciones de testosterona parecen estar inversamente relacionadas con la presencia de comorbilidades que acompañan a la obesidad, es decir: diabetes tipo 2, apnea obstructiva del sueño, hipertensión pulmonar, dislipidemia y enfermedad coronaria. El tratamiento de privación de andrógenos, que se emplea en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, causa un profundo déficit de testosterona y se asocia a cambios desfavorables de la composición corporal, así como a un aumento del riesgo de aparición de diabetes mellitus [20]. El déficit de testosterona se observa de manera uniforme en los hombres con síndrome metabólico. Al parecer, el hipogonadismo predispone a los hombres a la resistencia a la insulina, la obesidad, los perfiles lipídicos anormales y la hipertensión limítrofe o manifiesta [21]. Los estudios realizados han puesto de relieve de manera uniforme que el SMet tiene una mayor prevalencia en los hombres con concentraciones bajas de testosterona [22].

La *American Association of Clinical Endocrinologists* recomienda llevar a cabo un *screening* para la detección del hipogonadismo en todos los varones con un perímetro de cintura elevado, un IMC superior a 30 y diabetes tipo 2 [23]. La *American Diabetes Association* señala la prevalencia muy elevada del hipogonadismo en los pacientes con diabetes tipo 2, y recomienda verificar las concentraciones de testosterona en los varones diabéticos que puedan ser sintomáticos [24].

En una revisión muy detallada se observó que la relación entre el SMet y el hipogonadismo es tan fuerte que el hipogonadismo debiera considerarse un parámetro diagnóstico del síndrome metabólico [25]. Se ha observado que el hipogonadismo de nueva aparición es 5,7–7,4 veces más frecuente en los varones que presentan un síndrome metabólico en la situación inicial [26]. Además, un metanálisis ha puesto de manifiesto que el hecho de presentar un SMet predice de manera independiente las concentraciones bajas de testosterona y que las concentraciones de testosterona en la situación inicial son dos veces inferiores en los varones con SMet en comparación con los de control [27].

En Corea, se llevó a cabo un estudio transversal en 6967 varones adultos que acudieron a un *screening* de su estado de salud [28]. Se realizó un examen de detección del SMet con el empleo de los criterios del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*. Los autores observaron una reducción de aproximadamente un 13% en el riesgo

de SMet por cada 1 ng/ml de aumento de las concentraciones séricas de testosterona. Además, señalaron también que las concentraciones de testosterona estaban inversamente correlacionadas con la hiperglucemia, las concentraciones de triglicéridos, la disminución de las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la presión arterial.

En un estudio de pacientes finlandeses, los hombres que se encontraban en el tercil inferior de testosterona mostraron una probabilidad 2,7 veces superior de tener un SMet, y una probabilidad 1,7 veces mayor de tener un SMet tras aplicar un ajuste respecto al IMC. Esto demostraba que el déficit de testosterona se asociaba al SMet de manera independiente y no solo a componentes individuales del SMet [29]. En otro estudio transversal, en este caso en varones japoneses, un análisis de regresión identificó correlaciones estrechas entre la concentración de testosterona y el perímetro de cintura, la hipertensión, la dislipidemia, las HDL y la resistencia a la insulina determinada mediante las concentraciones de glucosa en plasma en ayunas [30].

En un interesante estudio llevado a cabo en gemelos monocigóticos, se observó una correlación intensa de la testosterona con el perímetro de cintura [31]. De igual modo, en un estudio de 864 hombres, las concentraciones medias de testosterona fueron de 150 a 300 ng/dl inferiores en los hombres muy obesos con síndrome metabólico en comparación con los hombres delgados de edad avanzada [32]. Los autores observaron también que la diabetes y la concentración sérica de glucosa elevada tenían una repercusión significativa en las concentraciones de testosterona.

Se ha observado también que los hombres con síndrome de Klinefelter tienen un riesgo de presentar síndrome metabólico significativamente superior al de los varones con eugonadismo. Se sabe que los pacientes con síndrome de Klinefelter presentan una obesidad de tronco y una disminución de la masa muscular como consecuencia principalmente de su falta de producción endógena de testosterona. En un estudio transversal de pacientes con síndrome de Klinefelter se observó una prevalencia del SMet del 44% [33].

## DIABETES E HIPOGONADISMO

El hipogonadismo y la resistencia a la insulina van de la mano. Se ha observado que la prevalencia del hipogonadismo en los hombres diabéticos es de entre un 20% y un 64% [34–37]. En estudios transversales, se han puesto de manifiesto que los hombres con diabetes tipo 2 presentan, en promedio, unas concentraciones de testosterona

significativamente inferiores a las de los hombres con una glucemia en ayunas normal [38].

Además, el hipogonadismo puede ser un factor de riesgo para la aparición de la diabetes y del síndrome metabólico. En un estudio de varones finlandeses incluidos en el estudio de factores de riesgo *Kiopio Ischemic Heart Disease*, un estudio prospectivo, de base poblacional, en el que se investigaron los factores de riesgo para la enfermedad crónica, los varones no diabéticos mostraron una probabilidad de presentar un síndrome metabólico aproximadamente cuatro veces superior si tenían un hipogonadismo y una probabilidad más de dos veces superior de presentar diabetes o síndrome metabólico si se encontraban en el cuartil inferior de las concentraciones de testosterona [28,29]. Además, si los hombres estudiados tenían un SMet en la situación inicial, su probabilidad de presentar hipogonadismo era 2,9 veces superior [39].

Es posible que la resistencia a la insulina en los hombres con hipogonadismo se deba a las alteraciones de la composición corporal, así como a la inhibición de la lipoproteinlipasa y la disminución de los ácidos grasos libres circulantes [40]. Los datos obtenidos en 1226 hombres que participaron en la *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) pusieron de manifiesto que las concentraciones inferiores de testosterona total, SHBG, testosterona libre y testosterona biodisponible mostraban una asociación significativa con unas concentraciones séricas de insulina en ayunas más altas y con los marcadores de la resistencia a la insulina [41].

En uno de los estudios más amplios realizados, se llevó a cabo un seguimiento de 5250 hombres daneses durante un periodo de hasta 29 años. Con el empleo de modelos de riesgos proporcionales de Cox lineales, los autores observaron que los cuartiles de testosterona tenían una asociación negativa significativa con el riesgo de diabetes tipo 2. Mediante el análisis de otras gonadotropinas, determinaron también que el hipogonadismo puede considerarse un marcador útil para el *screening* de la diabetes tipo 2 [42].

### **DÉFICIT DE TESTOSTERONA Y SÍNDROME METABÓLICO: INFLUENCIA EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD**

Existen abundantes evidencias que indican que las concentraciones bajas de testosterona se asocian a una mala salud cardiovascular y a los factores de riesgo conocidos para la enfermedad cardiovascular, como la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico. Esta asociación se ha demostrado repetidas veces en estudios a largo plazo y en metanálisis. Hay

un riesgo especial de muerte por causas cardiovasculares que es probable que esté relacionado con la repercusión concomitante frecuente del SMet. El síndrome metabólico se asocia a un aumento al doble del riesgo de enfermedad cardiovascular y a un aumento de cinco veces en el riesgo de presentar una diabetes tipo 2 [43,44].

En estudios de observación se han identificado asociaciones significativas del déficit de testosterona con la mortalidad por cualquier causa y con la mortalidad de causa cardiovascular en la población general de varones de edad superior a los 40 años. En general, la población de hombres que presentan hipogonadismo puede tener un riesgo de mortalidad de hasta el doble del que tienen los hombres con concentraciones de testosterona normales [45]. En un estudio en el que se examinó a hombres ingresados en el hospital por un infarto agudo de miocardio, las concentraciones de testosterona bajas al ingreso mostraron una relación independiente con una mayor mortalidad al cabo de 30 días [46]. En un estudio de una base de datos de los veteranos del ejército de los Estados Unidos se identificó a 858 hombres en los que se realizaron determinaciones repetidas de la concentración de testosterona a lo largo de un período de aproximadamente 4 años. La mortalidad fue de un 34,9% en el grupo con concentraciones de testosterona bajas, lo cual era significativamente superior a la mortalidad del 20,1 y el 24,6% observadas en el grupo de concentraciones de testosterona normales o equívocas [47].

En un estudio de casos y controles anidado de una investigación prospectiva europea sobre el cáncer realizada en Norfolk (EPIC-Norfolk), se realizó un seguimiento de 11.606 hombres durante un periodo de hasta 10 años. Los autores observaron que las concentraciones de testosterona en la situación inicial estaban inversamente relacionadas con la mortalidad por cualquier causa, la enfermedad cardiovascular y el cáncer [48]. También pusieron de manifiesto que por cada aumento de 173 ng/dl en la testosterona sérica se producía una reducción del 21% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa.

En el estudio de Rancho Bernardo, se realizó un seguimiento de 794 hombres durante un promedio de 11,8 años y un máximo de 20 años. Los autores señalaron que las concentraciones de testosterona estaban inversamente relacionadas con el riesgo de muerte y que los hombres que se encontraban en el cuartil más bajo de concentraciones de testosterona tenían una probabilidad de muerte durante el periodo de seguimiento un 44% superior a la de los que se encontraban en el cuartil más alto. Esto era independiente de la edad, el IMC y el cociente cintura-cadera [49,50].

## MODIFICACIÓN DEL ESTILO DE VIDA EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO Y EL DÉFICIT DE TESTOSTERONA

Muchas de las intervenciones realizadas en relación con el tratamiento del síndrome metabólico se han centrado en la modificación del estilo de vida, lo cual incluye la alimentación, la reducción del peso y los programas de ejercicio regular. Se han hecho diversos intentos de correlacionar el ejercicio con las concentraciones de testosterona. Hay algunas publicaciones que sugieren que los hombres con una mejor capacidad de ejercicio aeróbico presentan concentraciones más altas de testosterona [51].

En los hombres que pudieron resolver su síndrome metabólico, no se produjo un aumento del riesgo de testosterona baja [26]. Cuando se prescribe una dieta, la reducción de peso y el mantenimiento del peso pueden dar lugar a aumentos sostenidos de la testosterona libre [26].

La reducción de peso parece tener ciertamente una repercusión apreciable en las concentraciones de testosterona en los pacientes con SMet. En un estudio aleatorizado de varones obesos con SMet, de los cuales un 48% presentaba un hipogonadismo simultáneo, se aplicó una dieta muy hipocalórica. Al final del estudio, los participantes habían perdido en promedio 16 kg, y ello llevó a que tan solo un 9% de estos hombres presentaran unas concentraciones de testosterona indicativas de un hipogonadismo. En el periodo de mantenimiento del peso, los participantes en el estudio presentaron un aumento de alrededor de 2 kg, con lo cual un 21% mostraron hipogonadismo [52]. El tratamiento sustitutivo de testosterona en los hombres con hipogonadismo y SMet ha mostrado también mejoras significativas en la sensibilidad a la insulina, la glucemia en ayunas y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) [53].

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo llevado a cabo en hombres obesos sintomáticos, los asignados al grupo de tratamiento sustitutivo de testosterona presentaron mejoras significativas en la masa de músculo esquelético y la masa magra, a la vez que una disminución de la masa adiposa, junto con reducciones relativas de las concentraciones de colesterol [54].

En otro estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados, llevado a cabo en 24 hombres diabéticos con hipogonadismo tratados con testosterona, se observaron mejoras significativas de la sensibilidad a la insulina, la HbA1c y la glucemia en ayunas [55].

En un estudio de cohorte prospectivo realizado en 31 hombres con obesidad abdominal y diabetes tipo 2, se asignó una dieta hipocalórica basada en la

sustitución de alimentos o una dieta de reducción de los hidratos de carbono, rica en proteínas y con pocas grasas. A lo largo de un período de 8 semanas, hubo una reducción del 10% del perímetro de cintura con la dieta hipocalórica, y de un 5% con la dieta de reducción de los hidratos de carbono, rica en proteínas y con pocas grasas. Los hombres a los que se asignó la dieta presentaron mejoras de la glucosa plasmática en ayunas, las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la función sexual [56].

Un total de 90 hombres con obesidad abdominal y un estilo de vida sedentario fueron asignados aleatoriamente a una dieta hipocalórica con un volumen alto o bajo de ejercicio de intensidad moderada. En el grupo de alto volumen de ejercicio se observó una mejora media superior a la del grupo de bajo volumen de ejercicio en cuanto a la función sexual, las concentraciones de testosterona y el perímetro de cintura [57].

En un estudio de metanálisis de los ensayos clínicos existentes se observó que una reducción de peso obtenida mediante dieta de un 9,8% se asoció a un aumento significativo de 2,8 nmol/l de la testosterona total [58]. En otro metanálisis más reciente, en el que se incluyó a un total de 567 pacientes, se observó que por cada 5 kg de reducción del peso se producía un aumento de 1 nmol/l en la concentración de testosterona [59].

Kumagai *et al.* llevaron a cabo un estudio en el que a 16 hombres de peso normal y 28 hombres con sobrepeso u obesidad se les prescribió un programa de ejercicio aeróbico de 12 semanas. En cada paciente se determinaron las concentraciones de testosterona antes y después del programa de intervención de ejercicio, junto con otros varios parámetros antropométricos y análisis de bioquímica hemática. Las concentraciones séricas de testosterona total, testosterona libre y testosterona biodisponible aumentaron en los hombres con sobrepeso/obesidad ( $p < 0,01$ ), y hubo también mejoras significativas en el peso, el IMC y los lípidos [60].

## REPERCUSIÓN DEL TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA EN EL SÍNDROME METABÓLICO

Diversos estudios han investigado los efectos del tratamiento sustitutivo de testosterona en el SMet y sus componentes. Se ha observado que el tratamiento con testosterona en los hombres con hipogonadismo reduce el peso corporal, mejora el cociente cintura-cadera, y mejora el control de la glucemia, la resistencia a la insulina y el perfil lipídico [52,61,62]. El tratamiento con testosterona produce una mejora de la masa muscular magra y

de la fuerza muscular [63]. Aunque a menudo se observan mejoras sustanciales, el tratamiento con testosterona no resuelve ni revierte por completo el síndrome metabólico. Ha resultado difícil llevar a cabo metanálisis o comparaciones de los estudios sobre esta cuestión, ya que el mecanismo de administración del tratamiento de testosterona ha sido diverso y también lo han sido los objetivos de normalización y los parámetros de valoración del resultado elegidos. En un metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados, se observó que la testosterona reducía significativamente la glucosa plasmática en ayunas, los triglicéridos y el perímetro de cintura, al tiempo que aumentaba las lipoproteínas de alta densidad [27].

En un ensayo de un año de duración llevado a cabo en 32 hombres con un diagnóstico de hipogonadismo y recién diagnosticados de diabetes, se utilizó una dieta supervisada y ejercicio y se les asignó aleatoriamente la administración o no de testosterona transdérmica. Se confirmó que los pacientes tenían un SMet según la definición del ATP III. Se contactó con los pacientes dos veces por semana para confirmar su adherencia al programa de ejercicio y dieta. Al cabo de 1 año, todos los pacientes habían presentado mejoras en la HbA1c, la glucosa en ayunas, las concentraciones de HDL, los triglicéridos y el perímetro de cintura. En el grupo de pacientes tratados con testosterona se observaron mejoras significativas en comparación con el grupo de placebo. La totalidad de los pacientes del grupo de tratamiento con testosterona alcanzó el objetivo de HbA1c. Además, el 81% de los pacientes tratados con testosterona dejó de cumplir los criterios del SMet, en comparación con tan solo un 31% de los pacientes del grupo de dieta y ejercicio solamente [64].

En el ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo más grande realizado hasta la fecha, el estudio T4DM, a un total de 1007 hombres de Australia con síndrome metabólico, hipogonadismo y alteración de la tolerancia a la glucosa se les asignó aleatoriamente un tratamiento con testosterona o con un placebo, y se les incluyó en un programa de dieta y estilo de vida. La hipótesis de los autores fue que el tratamiento de estos hombres con testosterona podría prevenir o revertir la diabetes tipo 2 en una fase inicial en mayor medida que el programa de estilo de vida aplicado solo. Se realizó un tratamiento y seguimiento de los hombres participantes durante 2 años. Los que fueron tratados con testosterona presentaron mejoras significativas en la variable de valoración principal consistente en el umbral de tolerancia de la glucosa oral para la diabetes. Un 12% de los varones del grupo de testosterona presentaron valores elevados en la prueba de

sobrecarga oral de glucosa, en comparación con un 21% de los del grupo de placebo. En el grupo de testosterona hubo también ganancias superiores de masa muscular magra, así como una mejora de la función sexual y una mayor reducción de la glucemia en ayunas, en comparación con el grupo de placebo [65<sup>■</sup>].

En otro ensayo controlado y aleatorizado más pequeño de varones obesos con hipogonadismo y diabetes tipo 2 se realizó un tratamiento con testosterona durante 2 años. A lo largo del estudio, los pacientes presentaron mejoras de la glucosa plasmática en ayunas, la HbA1c, el perfil lipídico y los parámetros de función endotelial [66<sup>■</sup>].

El tratamiento con testosterona proporciona no solo mejoras transitorias sino que tiene también probablemente efectos sostenidos. En un estudio de observación a largo plazo, de 5 años, llevado a cabo en 261 hombres con hipogonadismo y disfunción eréctil que fueron tratados con undecanoato de testosterona de acción prolongada, se observó una mejora del peso corporal, el perímetro de cintura, el IMC, la reducción del colesterol total, el colesterol LDL, los triglicéridos, la glucemia en ayunas, la HbA1c y la presión arterial. Estas mejoras se apreciaron en el año 1 del estudio y luego se mantuvieron durante la totalidad del periodo de 5 años del estudio [67]. En un estudio de cohorte de mayor duración basado en un registro, a lo largo de un periodo de estudio de 8 años, se trató con undecanoato de testosterona a un total de 316 pacientes con prediabetes e hipogonadismo. En comparación con un grupo no tratado, los hombres que recibieron el tratamiento mostraron mejoras significativas en todos los parámetros antropométricos, de control de la glucemia, lipídicos y de presión arterial. En el grupo tratado con testosterona, el 100% de los pacientes pudieron alcanzar una HbA1c < 6,5, y un 90% alcanzaron una HbA1c < 5,7, en comparación con tan solo un 1% de los pacientes del grupo no tratado [68<sup>■</sup>]. En otro estudio de registro se llevó a cabo un seguimiento de 823 hombres con hipogonadismo durante un periodo de 11 años. Se trató a 428 hombres con undecanoato de testosterona y se les comparó con 395 hombres tratados. Con independencia de su peso en la situación inicial, los hombres del grupo tratado presentaron mejoras significativas del peso corporal, el perímetro de cintura y el IMC. La reducción de peso fue progresiva a lo largo de todo el periodo de estudio, mientras que se observó un aumento del peso en todos los grupos no tratados. También hubo mejoras significativas del control de la glucemia, la presión arterial y el perfil lipídico. La mejoría máxima fue la observada en los hombres con perfiles de riesgo cardiometabólico menos favorables en la situación inicial [69<sup>■</sup>].

## CONCLUSIÓN

Las asociaciones existentes entre el hipogonadismo y el síndrome metabólico son intensas, aunque no se ha establecido claramente la causalidad bidireccional. Existen abundantes evidencias que sugieren que el hipogonadismo y la presencia simultánea de un SMet sitúan a los varones en un riesgo significativo de morbilidad, y específicamente de diabetes, y comportan también un riesgo significativo de mortalidad. Las repercusiones tanto del hipogonadismo como del SMet afectan a múltiples especialidades médicas y el conocimiento existente es lo suficientemente maduro como para poner en marcha colaboraciones en el tratamiento y en futuros proyectos de investigación. La mayor parte de la evidencia apunta que el tratamiento con testosterona es seguro y es de posible utilidad para reducir los riesgos de morbilidad y mortalidad en los hombres con SMet. Su máxima eficacia se produce cuando se combina con modificaciones del estilo de vida, la más importante de las cuales es el ejercicio aeróbico regular. Aunque está claro que el tratamiento sustitutivo de testosterona no es una panacea, puede ser un elemento coadyuvante útil para facilitar el avance de un paciente hacia un estilo de vida más saludable y una reducción del riesgo cardiovascular.

## Agradecimientos

Ninguno.

## Apoyo económico y patrocinio

Ninguno.

## Conflictos de intereses

No hay conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Se han resaltado los artículos de mayor interés, publicados en el período anual de la revisión, de la siguiente forma:

- de especial interés
- de extraordinario interés

1. Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, et al. Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women: data from the 2002 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 23 2005; 25:1-160.
2. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA* 2015; 313:1973-1974.
3. Allan CA, McLachlan RI. Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. *Clin Endocrinol* 2004; 60:653-670.
4. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009; 30:23-32.
5. Yeap BB, Chub SA, Hyde Z, et al. Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in nondiabetic older men: the Health In Men Study. *Eur J of Endocrinol* 2009; 161:591-598.
6. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000; 23:490-494.
7. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3313-3318.

8. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2636-2641.
9. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, et al. Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis* 2010; 210:232-236.
10. Traish AM, Abdou R, Kypreos KE. Androgen deficiency and atherosclerosis: the lipid link. *Vascul Pharmacol* 2009; 51:303-313.
11. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:403-414.
12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-1645.
13. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, E, and A. Treatment of high blood cholesterol. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
14. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140:e596-e646.
15. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol* 2018; 200:423-432.
16. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:1715-1744.
17. European Association, U., European Association of Urology guidelines. 2020 Edition. Vol. Presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. 2020, Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office.
18. Hackett G, Kirby M, Edwards D, et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. *J Sex Med* 2017; 14:1504-1523.
19. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015; 18:5-15.
20. Khara M, Adaikan G, Buvat J, et al. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med* 2016; 13:1787-1804.
21. Liverman CT, Blazer DG, editors. Testosterone and aging: clinical research directions. 2004. Washington (DC).
22. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014; 9:e100409.
23. Goodman N, Guay A, Dandona P, et al. AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Testosterone and Cardiovascular Risk. *Endocr Pract* 2015; 21:1066-1073.
24. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1):S37-S47.
25. Makhhsida N, Shah J, Yan G, et al. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol* 2005; 174:827-834.
26. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, et al. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6:208-215.
27. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2011; 8:272-283.
28. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27:1036-1041.
29. Laaksonen D, Niskanen L, Punnonen K, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:601-608.
30. Akishita M, Fukai S, Hashimoto M, et al. Association of low testosterone with metabolic syndrome and its components in middle-aged Japanese men. *Hypertens Res* 2010; 33:587-591.
31. Moon H, Choi I, Kim S, et al. Cross-sectional association between testosterone, sex hormone-binding globulin and metabolic syndrome: the Healthy Twin Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87:523-531.
32. Kaplan SA, Meehan AG, Shah A. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What

- are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? *J Urol* 2006; 176(4 Pt 1):1524–1527.
33. Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care* 2006; 29:1591–1598.
  34. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990; 132:895–901.
  35. Betancourt-Albrecht M, Cunningham GR. Hypogonadism and diabetes. *Int J Impot Res* 2003; 15(Suppl 4):S14–S20.
  36. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5462–5468.
  37. Corona G, Mannucci E, Petrone L, et al. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *Int J Impot Res* 2006; 18:190–197.
  38. Ding EL, Song Y, Malik VS, et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:1288–1299.
  39. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:712–719.
  40. Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, et al. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care* 2004; 27:861–868.
  41. Li C, Ford ES, Li B, et al. Association of testosterone and sex hormone-binding globulin with metabolic syndrome and insulin resistance in men. *Diabetes Care* 2010; 33:1618–1624.
  42. Holmboe SA, Jensen TK, Linneberg A, et al. Low testosterone: a risk marker rather than a risk factor for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:3180–3190.
  43. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (the ARIC Study). *Am J Cardiol* 2004; 94:1249–1254.
  44. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112:3066–3072.
  45. Morgentaler A, Miner MM, Caliber M, et al. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. *Mayo Clin Proc* 2015; 90:224–251.
  46. Militarú C, Donoio I, Dracea O, et al. Serum testosterone and short-term mortality in men with acute myocardial infarction. *Cardiol J* 2010; 17:249–252.
  47. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KR, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006; 166:1660–1666.
  48. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007; 116:2694–2701.
  49. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:68–75.
  50. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, et al. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care* 2002; 25:55–60.
  51. Yeo JK, Cho SI, Park SG, et al. Which exercise is better for increasing serum testosterone levels in patients with erectile dysfunction? *World J Mens Health* 2018; 36:147–152.
  52. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003; 6:1–7.
  53. Steidle C, Schwartz S, Jacoby K, et al. AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2673–2681.
  54. Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, et al. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:139–146.
  55. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:899–906.
  56. Khoo J, Piantadosi C, Duncan R, et al. Comparing effects of a low-energy diet and a high-protein low-fat diet on sexual and endothelial function, urinary tract symptoms, and inflammation in obese diabetic men. *J Sex Med* 2011; 8:2868–2875.
  57. Khoo J, Tian HH, Tan B, et al. Comparing effects of low- and high-volume moderate-intensity exercise on sexual function and testosterone in obese men. *J Sex Med* 2013; 10:1823–1832.
  58. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:829–843.
  59. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, et al. Treatment of functional hypogonadism besides pharmacological substitution. *World J Mens Health* 2020; 38:256–270.
- Metanálisis; con cambios de estilo de vida y reducción del peso se observó que por cada 5 kg de reducción del peso había un aumento de 1 nmol/l de la testosterona.
60. Kumagai H, Yoshikawa T, Zempo-Miyaki A, et al. Vigorous physical activity is associated with regular aerobic exercise-induced increased serum testosterone levels in overweight/obese men. *Horm Metab Res* 2018; 50:73–79.
- Estudio de intervención que incluyó un programa de ejercicio aeróbico de 12 semanas. Los hombres obesos presentaron mejoras significativas de la testosterona.
61. Lee CH, Kuo SW, Hung YJ, et al. The effect of testosterone supplement on insulin sensitivity, glucose effectiveness, and acute insulin response after glucose load in male type 2 diabetics. *Endocr Res* 2005; 31:139–148.
  62. Agledahl I, Hansen JB, Svartberg J. Impact of testosterone treatment on postprandial triglyceride metabolism in elderly men with subnormal testosterone levels. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68:641–648.
  63. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:639–650.
  64. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl* 2009; 30:726–733.
  65. Wittert GA, Kristy PR, Mathis G, et al. 274-OR: effect of testosterone treatment on type 2 diabetes incidence in high-risk men enrolled in a lifestyle program: a two-year randomized placebo-controlled trial. *Diabetes* 2020; 69(Suppl 1):274–280.
- Resumen, pendiente de publicación del artículo, aunque describe el mayor ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado hasta la fecha del tratamiento sustitutivo de testosterona en hombres con un síndrome metabólico. Los hombres tratados con testosterona presentaron unas tasas de progresión a la diabetes significativamente inferiores a las observadas con placebo.
66. Groti Antonic K, Antoni? B, Z' uran I, Pfeifer M, et al. Testosterone treatment longer than 1 year shows more effects on functional hypogonadism and related metabolic, vascular, diabetic and obesity parameters (results of the 2-year clinical trial). *Aging Male* 2018; 21:158–169.
- Ensayo controlado y aleatorizado de hombres obesos con hipogonadismo y diabetes tipo 2 tratados con testosterona. A lo largo de dos años, los participantes presentaron mejoras de la glucosa plasmática en ayunas y de la HbA1c.
67. Yassin DJ, Doros G, Hammerer PG, et al. Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life. *J Sex Med* 2014; 11:1567–1576.
  68. Yassin A, Haider A, Haider KS, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism prevents progression from prediabetes to type 2 diabetes: eight-year data from a registry study. *Diabetes Care* 2019; 42:1104–1111.
- En este estudio de cohorte basado en un registro, se trató con testosterona a hombres con prediabetes e hipogonadismo. La totalidad de los hombres tratados con testosterona pudieron alcanzar una HbA1c inferior al 6,5%.
69. Saad F, Doros G, Haider KS, Haider A. Differential effects of 11 years of long-term injectable testosterone undecanoate therapy on anthropometric and metabolic parameters in hypogonadal men with normal weight, overweight and obesity in comparison with untreated controls: real-world data from a controlled registry study. *Int J Obes (Lond)* 2020; 44:1264–1278.
- Se llevó a cabo un seguimiento de hombres con hipogonadismo durante 11 años. Algunos de ellos fueron tratados con testosterona y en otros se realizó simplemente una observación. Los hombres del grupo tratado presentaron mejoras en todos los parámetros antropométricos y la reducción del peso continuó durante la totalidad del periodo de observación.



# Tratamientos adyuvantes en la diabetes mellitus tipo 1

Kyrstin Lane y Matthew Freeby

## Objetivo de la revisión

La insulina es la piedra angular del tratamiento en las personas que viven con una diabetes mellitus tipo 1 debida a una pérdida inmunomediada de células beta. Sin embargo, a pesar de los avances realizados en el tratamiento insulínico y otras tecnologías, el control de la glucemia continúa siendo difícil de alcanzar. En consecuencia, el objetivo de este artículo es resaltar los riesgos y beneficios de los tratamientos adyuvantes que pueden mejorar la asistencia de los pacientes con diabetes tipo 1.

## Resultados recientes

Identificamos los estudios en los que se han evaluado los resultados clínicos de tratamientos adyuvantes aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) o utilizados fuera de las indicaciones autorizadas en la diabetes tipo 1. Los tratamientos adyuvantes examinados son metformina, pramlintida, agonistas de receptores de péptido de tipo glucagón-1 (GLP-1) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2.

## Resumen

Aunque el empleo de insulina es necesario en los pacientes que viven con una diabetes mellitus tipo 1, los tratamientos adyuvantes pueden tener una repercusión positiva en el control de la glucemia, reducir las necesidades de insulina y dar lugar a una reducción del peso. Además, el riesgo de hipoglucemia, efectos secundarios gastrointestinales y cetoacidosis diabética puede aumentar con el empleo de estos tratamientos adyuvantes. Pramlintida es en la actualidad el único tratamiento adyuvante aprobado por la FDA, mientras que para los demás es necesaria una investigación continuada para determinar mejor su relación riesgo/beneficio.

## Palabras clave

*adjunctive therapy, noninsulin therapy, type 1 diabetes*

## INTRODUCCIÓN

La insulina es un tratamiento necesario para las personas que viven con una diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) debida a la pérdida de la producción endógena a causa de la destrucción inmunomediada de las células beta. Sin embargo, el uso de tratamientos adyuvantes no insulínicos puede tener utilidad clínica dadas las limitaciones que tienen las insulinas aprobadas. A pesar de los avances en las tecnologías para la diabetes y la reducción de las tasas de hipoglucemia, el control de la glucemia continúa siendo difícil de alcanzar con el tratamiento insulínico [1]. En un grupo de pacientes tratados en centros de diabetes de diversos lugares de los Estados Unidos entre los años 2016 y 2018, el *T1D Exchange*, se observó que tan solo un 21% de los adultos con DMT1 alcanzaban unos valores de A1c inferiores al 7,0% y tan solo un 37% de los adultos llegaron a valores de menos de 7,5% [2]. Y, a pesar de los avances en la monitorización de la glucosa, las bombas de tratamiento y las insulinas, la variabilidad de la glucosa,

incluidos los picos posprandiales, y el temor a la hipoglucemia continúan siendo obstáculos importantes. Es frecuente que persista un control insuficiente de las concentraciones posprandiales de glucosa, incluso con el empleo adicional de un tratamiento de infusión de insulina subcutánea continua [3]. La discordancia existente en la farmacocinética/farmacodinámica y la liberación relativamente lenta de los análogos de insulina de acción rápida conduce a un control insuficiente de las concentraciones posprandiales [4]. Además, la insulina no es la única hormona para la que existe una

Division of Endocrinology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, Estados Unidos

Correspondencia Matthew Freeby, MD, University of California, Los Angeles, 200 Medical Plaza, Suite 530, Los Angeles, CA 90095, Estados Unidos.

Correo electrónico: Mfreeby@mednet.ucla.edu

**Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes** 2021, 28:8–13

DOI:10.1097/MED.0000000000000602

## ASPECTOS CLAVE

- La insulina es un tratamiento necesario para las personas que viven con la diabetes tipo 1. A pesar de los avances realizados, el control de la glucemia continúa siendo difícil de alcanzar y están bien documentados los riesgos de aumento de peso y de hipoglucemia.
- Pramlintida, el único tratamiento autorizado por la FDA para la diabetes tipo 1 en los Estados Unidos, se ha visto limitada por su repercusión en la hipoglucemia y los efectos adversos gastrointestinales. En la actualidad se está evaluando en pacientes tratados con infusión de insulina subcutánea continua.
- Los ensayos clínicos en los que se está evaluando el uso de los agonistas de receptores de GLP-1 en la diabetes tipo 1 han puesto de manifiesto un efecto reductor de la A1c poco uniforme. En los ensayos se ha evidenciado un efecto beneficioso en pacientes con sobrepeso u obesidad, o que tienen concentraciones detectables de péptido C. La reducción de peso es un resultado significativo que se observa con los agonistas de receptores de GLP-1.
- Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 mejoran el control de la glucemia e inducen una reducción de peso en los pacientes con diabetes tipo 1, pero aumentan el riesgo de cetoacidosis diabética.

pérdida en la DMT1; los pacientes presentan también un déficit de amilina, un fenómeno que se notifica de manera insuficiente [5]. Por otra parte, una intensificación del tratamiento insulínico se asocia a efectos secundarios, como los de hipoglucemia y aumento del peso [6]. En esta revisión, presentamos los tratamientos no insulínicos que podrían permitir abordar estas limitaciones y reducirlas.

## MÉTODOS

Se identificaron los estudios pertinentes mediante una búsqueda en Pubmed hasta octubre de 2020 con el empleo de los siguientes términos de búsqueda: 'pramlintide type 1 diabetes'; 'metformin type 1 diabetes'; 'GLP1 receptor agonist type 1 diabetes'; 'liraglutide type 1 diabetes'; 'dulaglutide type 1 diabetes'; 'semaglutide type 1 diabetes'; 'exenatide type 1 diabetes'; 'lixisenatide type 1 diabetes'; 'SGLT inhibitor type 1 diabetes'; 'empagliflozin type 1 diabetes'; 'dapagliflozin type 1 diabetes'; 'canagliflozin type 1 diabetes'; 'sotagliflozin type 1 diabetes'. Se incluyeron en esta revisión los ensayos controlados y aleatorizados (ECA), las revisiones sistemáticas de

ECA y los estudios observacionales de la práctica clínica real. En la tabla 1 se resumen los resultados de dichos estudios.

## Metformina

Metformina, un tratamiento de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), reduce la neoglucogénesis hepática y mejora la sensibilidad periférica a la insulina [7]; en la actualidad no cuenta con la aprobación para el uso en el tratamiento de la DMT1. Los datos relativos al uso de metformina en la DMT1 son contradictorios. En los primeros meta-análisis de ECA, no se demostró que metformina aportara un beneficio por lo que respecta a la reducción de la hemoglobina (Hb) A1c en los pacientes con DMT1, a pesar de la reducción en las necesidades de insulina [7-9]. Más recientemente, un meta-análisis de 19 ECA ha puesto de manifiesto que metformina añadida al tratamiento insulínico en la DMT1 se asoció a una reducción de 0,26% en la HbA1c [10\*]. En el análisis por subgrupos, este efecto se observó con solo 3 meses de uso de metformina; sin embargo, no estaba presente cuando la administración de metformina era de mayor duración. En ese meta-análisis, la dosis diaria de insulina y el peso corporal se redujeron con el empleo adyuvante de metformina. En comparación con el placebo, los efectos secundarios gastrointestinales se dieron con más frecuencia con metformina, pero la diferencia no fue significativa por lo que respecta a la hipoglucemia grave o a la cetoacidosis diabética. A la vista de la falta de evidencias concluyentes de una disminución sostenida de la HbA1c, en la actualidad no se recomienda el empleo de metformina para el tratamiento de la DMT1. Serán necesarios nuevos estudios a largo plazo para evaluar con mayor detalle el uso de metformina en este contexto.

## Pramlintida

La amilina se secreta de forma natural; sus efectos incluyen un aumento de la saciedad, una mayor lentitud en el vaciado gástrico y una disminución de la secreción posprandial de glucagón, con lo que se reducen las concentraciones posprandiales de glucosa [5]. Normalmente, la amilina es secretada conjuntamente con la insulina y hay un déficit de ella en la DMT1. Pramlintida, un análogo de la amilina, es en la actualidad el único tratamiento adyuvante no insulínico aprobado para la DMT1 en los Estados Unidos.

En los ensayos clínicos, pramlintida, tomada en dosis de 60 µg tres veces al día, mejoró la cifras de HbA1c en un 0,29% en comparación con el 0,04% observado en el grupo placebo. En un ensayo de

**Tabla 1.** Clases de medicación que se consideran tratamientos adyuvantes en la diabetes mellitus tipo 1

Clase de medicación	Ejemplos	Autorizado por la FDA	Efecto en A1c (en comparación con el placebo)	Efectos beneficiosos	Riesgos/Efectos secundarios
Biguanida	Metformina, Glucophage	No	No concluyente; 0,26% en un metanálisis	Reducción de las necesidades de insulina Reducción del peso Ausencia de aumento de la hipoglucemia grave y de la cetoacidosis diabética	Efectos secundarios gastrointestinales
Amilina	Pramlintida	Sí	52 semanas: 0,29% (reducción con placebo de 0,04) 0,39% (reducción con placebo de 0,12%)	Puede mejorar la hiperglucemia posprandial	Aumento de las tasas de hipoglucemia Efectos secundarios gastrointestinales Requiere inyecciones adicionales
Agonista de receptores de GLP-1	Exenatida Exenatida LAR Liraglutida Dulaglutida Semaglutida Lixisenatida	No	Liraglutida: 26 semanas: 0,23–0,35%; 0,7% en caso de sobrepeso/obesidad 52 semanas: 0,15–0,2% Exenatida 24 semanas: sin efecto significativo (independientemente de la concentración de péptido C)	Reducción del peso Reducción de las necesidades de insulina	Efectos secundarios gastrointestinales Aumento de la hipoglucemia sintomática en algunos estudios (aunque sin un cambio significativo de la hipoglucemia grave) Cetoacidosis en algunos estudios (liraglutida 1,8 mg, exenatida)
Inhibidor de SGLT-2	Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina Ertugliflozina	No	12 semanas: 0,8% cuando la A1c es $\leq 10\%$ 24–26 semanas: 0,28–0,54% 52 semanas: 0,20–0,45%	Reducción del peso Ausencia de aumento de la hipoglucemia Reducción de las necesidades de insulina	Infecciones genitourinarias Cetoacidosis diabética euglucémica

Pramlintide es el único tratamiento adyuvante autorizado para el uso en los Estados Unidos. FDA, Food and Drug Administration; GLP-1, péptido tipo glucagón-1; SGLT-2, cotransportador de sodio-glucosa-2

evaluación del empleo de pramlintida en dosis de 30 µg cuatro veces al día, hubo una reducción de la A1c de 0,39% frente a la de 0,12% observada con el placebo [11,12]. A pesar de sus efectos beneficiosos, la aceptación y uso generalizados del fármaco se han visto limitados por la preocupación generada respecto al aumento de las tasas de hipoglucemia, los efectos adversos gastrointestinales y la necesidad de inyecciones adicionales.

En los estudios más recientes se han abordado estos obstáculos para la adición de pramlintida. Concretamente, en un ensayo aleatorizado de grupos cruzados, se evaluó el uso de pramlintida en adultos con diabetes tipo 1 tratados con bomba de insulina durante un mínimo de 6 meses. En este estudio los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos de tratamiento: 1) insulina de acción rápida sola, 2) insulina de acción rápida y pramlintida y 3) insulina regular y pramlintida administradas a través de una bomba de insulina [13]. Los participantes en el estudio llevaron un dispositivo portátil de monitorización continua de la glucosa para evaluar múltiples resultados relativos a la diabetes. Los resultados de tiempo de permanencia dentro del rango, media de glucosa,

porcentaje de tiempo por encima de 180 mg/dl (10,0 mmol/l), coeficiente de variación y DE mejoraron todos ellos de forma significativa con el empleo de insulina de acción rápida y pramlintida en comparación con el uso de insulina de acción rápida sola. Las mejoras se debieron fundamentalmente a las desviaciones diurnas (8 a.m. a 11 p.m.) de la glucosa, en las que el tiempo de permanencia dentro del rango (valores de glucosa de 70–180 mg/dl) mejoró del 63% al 78% ( $p = 0,0004$ ). Además, la media de glucosa mejoró, pasando de 156 a 142 mg/dl (8,7–7,9 mmol/l,  $p = 0,0011$ ). El coeficiente de variación se redujo del 29,3% al 25,6% ( $p = 0,017$ ), mientras que la DE mejoró, pasando de 45 a 36 mg/dl (2,5–2,0 mmol/l,  $p = 0,0019$ ). Los resultados obtenidos con insulina regular y pramlintida no mostraron diferencias significativas respecto a los de la insulina rápida sola. Se produjo hipoglucemia con una frecuencia superior (1,2%) en el período de optimización en los participantes tratados con insulina de acción rápida y pramlintida, en comparación con los tratados con insulina de acción rápida sola. No obstante, la tasa de hipoglucemia fue similar en estos dos grupos durante el resto del período de estudio (11 pacientes tratados con insulina de acción rápida,

12 tratados con insulina de acción rápida y pramlintida). Se observaron tasas de hipoglucemia superiores con el empleo de insulina regular y pramlintida durante el estudio. Los efectos secundarios gastrointestinales fueron desdeñables con la insulina de acción rápida sola, mientras que fueron de una intensidad leve a moderada en el grupo de insulina de acción rápida y pramlintida. En los pacientes tratados con insulina regular y pramlintida fueron de leves a intensos. No se registró ningún episodio de cetoacidosis diabética. El empleo de pramlintida se ha estudiado también como tratamiento adyuvante en pacientes tratados con sistemas de administración de insulina en bucle cerrado, en los que se observó que mejoraba de manera efectiva la hiperglucemia postprandial en comparación con el uso de insulina sola [3,14,15].

### Agonistas de receptores del péptido de tipo glucagón-1

Los agonistas de receptores del péptido de tipo glucagón-1 (GLP-1) mejoran el control de la glucemia en la DMT2 al estimular la secreción de insulina de un modo dependiente de la glucosa; estos agonistas reducen también la liberación de glucagón y retardan el vaciado gástrico [16]. Los agonistas de receptores de GLP-1 mejoran habitualmente las cifras de HbA1c en aproximadamente un 1%–1,5% en los pacientes con DMT2. También han dado buenos resultados por lo que respecta a la reducción del peso. Más recientemente, se ha observado con su empleo una reducción de los eventos cardiovasculares en comparación con el placebo [17–19].

Aunque no han sido autorizados para el tratamiento de la DMT1 en los Estados Unidos, se han realizado ensayos clínicos para evaluar sus posibles riesgos y beneficios en esa población. En los primeros ECA, los estudios ADJUNCT ONE y TWO, se comparó el empleo adyuvante de liraglutida con el de un placebo en pacientes con diabetes tipo 1 tratados con insulina [20,21]. La administración de liraglutida una vez al día se asoció a una mejora significativa de la HbA1c. La reducción de la A1c fue de entre 0,23% y 0,35% a las 26 semanas y de entre 0,15% y 0,2% a las 52 semanas, en comparación con el placebo. Este efecto se acentuó en un subgrupo de pacientes con presencia detectable de péptido C; la reducción de la A1c fue de 0,65%–0,77% a las 26 semanas y de 0,71%–0,83% a las 52 semanas en los pacientes con péptido C detectable, en comparación con 0,14%–0,27% a las 26 semanas y 0,44%–0,47% a las 52 semanas en los que no tenían péptido C detectable. Otros efectos beneficiosos adicionales fueron la reducción de la dosis diaria total de insulina y la mayor reducción del peso (–2,2 a

–4,9 kg) en comparación con el placebo. Los efectos adversos fueron una mayor frecuencia de hipoglucemia sintomática (ADJUNCT ONE con todas las dosis de liraglutida; ADJUNCT TWO con la dosis de liraglutida de 1,2 mg) y la hiperglucemia con cetoacidosis (con liraglutida en dosis de 1,8 mg).

Después de estos ensayos clínicos iniciales, en estudios posteriores se ha explorado la eficacia de los agonistas de receptores de GLP-1 en una población de individuos con sobrepeso u obesidad. En un ECA de 26 semanas, se estudió a pacientes adultos con DMT1 (media de IMC de 29–30 kg/m<sup>2</sup>) en los que se utilizaba una terapia de infusión de insulina subcutánea continua, a los que se asignó aleatoriamente el empleo adyuvante de liraglutida 1,8 mg/día o un placebo [22<sup>■</sup>]. La HbA1c fue significativamente inferior (0,7%) en el grupo de liraglutida en comparación con el de placebo. Con la monitorización continua de la glucosa utilizada con un diseño ciego, el grupo de liraglutida presentó un tiempo de permanencia en el rango significativamente superior (aumento del 4,6% en el grupo de liraglutida y disminución del 4,8% en el grupo placebo a las 26 semanas;  $p = 0,044$ ). Esto se debió a la menor hiperglucemia, sin que hubiera diferencias en las tasas de hipoglucemia en el grupo de liraglutida en comparación con el de placebo. La dosis diaria total de insulina fue de 7,7 UI/día menos en el grupo de liraglutida a causa de una reducción significativa de las necesidades prandiales de insulina. El peso corporal fue 6,3 kg inferior en el grupo de liraglutida. Además, no hubo episodios de cetoacidosis diabética; los efectos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes con liraglutida que con placebo (náuseas 73% frente a 41%, vómitos 14% frente a 0%, diarrea 18% frente a 9%).

Por otro lado, Herold *et al.* [23<sup>■</sup>] evaluaron la eficacia del tratamiento adyuvante con un agonista de receptores de GLP-1 en pacientes con y sin una producción residual de insulina medida con el péptido C. En un ECA de 24 semanas, se trató a pacientes adultos con DMT1 que tenían un valor de HbA1c inferior al 9% con la administración adyuvante de placebo o de exenatida de liberación prolongada una vez por semana. En el grupo de exenatida, la HbA1c fue significativamente inferior a la observada con placebo a las 12 semanas. En un examen más detallado de los datos, los participantes con péptido C residual mostraron reducciones de la A1c, mientras que los participantes sin producción endógena de insulina no presentaron ningún cambio global. Sin embargo, en el conjunto en los participantes, al llegar a las 24 semanas, no se observaron diferencias en la A1c entre los grupos de exenatida y placebo. Los pacientes tratados con exenatida necesitaron una dosis diaria total de insulina inferior;

aunque tras un ajuste respecto al peso, la dosis de insulina no fue significativamente diferente. Se observó una mayor reducción del peso a las 24 semanas con el tratamiento de GLP-1 en comparación con el placebo (diferencia media  $-2,38$  kg). Los investigadores evaluaron también la producción endógena de insulina; la respuesta de péptido C durante una prueba de comida mixta no mostró diferencias significativas entre los grupos. Además, no hubo diferencias significativas en la hipoglucemia entre los grupos; se produjeron dos episodios de cetoacidosis diabética en el grupo de exenatida y ninguno en el grupo placebo. Los síntomas gastrointestinales y las manifestaciones cutáneas fueron más frecuentes con exenatida. Aunque no se observaron diferencias en la A1c, el tamaño muestral fue insuficiente, lo cual constituye una crítica importante del estudio. Además, este protocolo de estudio difería de los de los estudios anteriores, ya que no se basó en una posología de insulina limitada o en un método de tratamiento para un objetivo. Esto comportaba un potencial de variabilidad en el manejo de los participantes en el estudio.

Estos estudios respaldan ciertamente la eficacia de los agonistas de receptores de GLP-1 en algunas personas con DMT1, pero no en todas. Concretamente, el efecto de reducción de la A1c es poco uniforme cuando se emplea en una población general de pacientes con diabetes tipo 1. Se ha observado una cierta eficacia en los pacientes con sobrepeso u obesidad o que tienen concentraciones detectables de péptido C. Sin embargo, la evidencia actual no respalda el empleo de exenatida ni siquiera en los subgrupos con un péptido C residual. No está claro si la falta de evidencia favorable en el estudio de exenatida se debió al diseño del estudio o a las propiedades inherentes de la medicación. Serán necesarios nuevos estudios para evaluar el efecto de otros agonistas de receptores de GLP-1.

### **Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2**

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT-2) son la clase más reciente de medicamentos autorizados para el uso en la DMT2. Estos medicamentos reducen la reabsorción de la glucosa en el túbulo proximal renal y dan lugar a un aumento de la excreción de glucosa a través de los riñones [24]. En estudios de pacientes con DMT2, los inhibidores de SGLT-2 reducen generalmente las concentraciones de HbA1c en un 0,5%–1,0% y conducen a una reducción del peso de aproximadamente 2,99 kg [25,26]. Más recientemente, los ensayos clínicos han puesto de manifiesto también una

mejora en los estudios de eventos cardiovasculares, así como reducciones en los eventos renales [25]. Aunque en la actualidad no están autorizados para el uso en los Estados Unidos, los SGLT-2 y los inhibidores de SGLT1 mixtos han sido aprobados para su uso en la DMT1 por la Agencia Europea de Medicamentos.

A pesar de no estar aprobados actualmente, hasta ahora se han realizado múltiples ensayos para evaluar la seguridad y la eficacia de los inhibidores de SGLT-2 en la DMT1. Lu *et al.* publicaron recientemente un metanálisis de 10 ensayos controlados con placebo y aleatorizados en los que se evaluó su uso (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, sotagliflozina) en pacientes con DMT1. La mayoría de ellos fueron ensayos multicéntricos realizados a lo largo de un período de 12–52 semanas. En comparación con placebo, los inhibidores de SGLT-2 produjeron una mejora significativa de la HbA1c de un 0,39% [intervalo de confianza (IC) del 95%,  $-0,43$  a  $-0,36$ ], redujeron la dosis diaria total de insulina en un 10,14% [IC del 95%  $-11,32$  a  $-8,95$ ] y redujeron el peso corporal en un 3,47% (IC del 95%  $-3,78$  a  $-3,16$ ) [27]. Las tasas de hipoglucemia no fueron significativamente diferentes al comparar los inhibidores de SGLT-2 con el placebo. La cetoacidosis diabética y la infección genital se producen con una frecuencia superior en los pacientes tratados con inhibidores de SGLT-2 [27]. Las infecciones genitourinarias se produjeron con una frecuencia tres o cuatro veces superior a la observada con el placebo.

La cetoacidosis diabética euglucémica, descrita por Henry *et al.* [28] al evaluar el uso de canagliflozina, constituye un efecto secundario que puede ser preocupante en los pacientes con DMT1. Se ha planteado la cuestión de si el riesgo observado en los ECA es o no realmente representativo del riesgo existente en la práctica clínica real, o si la estimación del riesgo se reduce artificialmente como consecuencia del aumento de exámenes de selección y de seguimiento existente en el contexto de los ensayos clínicos [29]. Para abordar este tema, Hampp *et al.* [30<sup>■</sup>] evaluaron datos de solicitudes de reembolso de pacientes que iniciaron un tratamiento con inhibidores de SGLT-2 entre marzo de 2013 y junio de 2018 y que cumplían los criterios de la diabetes tipo 1 (criterios de ‘diabetes tipo 1-amplios’:  $> 50\%$  de los códigos de diagnóstico de diabetes correspondían a la diabetes tipo 1; criterios de ‘diabetes tipo 1 restrictivos’: cumplimiento de los criterios de diabetes tipo 1 amplios y dispensación de como mínimo una insulina rápida o de acción corta sin medicación oral excepto metformina). Este estudio puso de manifiesto que la cetoacidosis diabética se daba en 7,1 por 100 personas-años en el grupo de diabetes

tipo 1 restrictiva, lo cual es significativamente superior a lo esperado en función de las tasas de cetoacidosis diabética observadas en los ensayos de sotagliflozina. Las tasas de cetoacidosis diabética fueron de 4,31 por 100 personas-años para el grupo de diabetes tipo 1 amplia, lo cual no difiere de forma significativa de lo esperado según los ensayos de sotagliflozina.

El aumento del riesgo de cetoacidosis diabética observado en los ensayos aleatorizados plantea también algunas cuestiones acerca de la seguridad de los inhibidores de SGLT-2 en individuos con diabetes mal controlada, y ello debe compararse con los posibles beneficios que podrían obtenerse en esa población de pacientes. El análisis de los datos del estudio *T1D Exchange* entre los años 2016 y 2018 puso de manifiesto que los pacientes de menor edad tenían unas concentraciones de HbA1c superiores a las de los participantes de mayor edad y eran los que presentaban las tasas más altas de cetoacidosis diabética (que se dio en un 4% de los participantes de 13-25 años de edad) [2]. Bode *et al.* [31▪] en 2020 realizaron un ensayo aleatorizado específicamente en una población de menor edad (media de edad, 22 años) con DMT1 no controlada (media de A1c inicial de 9,8%) a la que se asignó un placebo o sotagliflozina 400 mg al día además de la insulina durante 12 semanas. Esto contrasta con los ensayos aleatorizados previos de inhibidores de SGLT-2, en los que la media de edad fue de 35 años o más. Bode *et al.* no observaron diferencias significativas en la A1c en el conjunto del grupo; hubo una reducción significativa de la A1c (0,8%) en el análisis preespecificado del subgrupo de pacientes con un valor inicial de A1c de 10% o inferior. La monitorización continua de la glucosa puso de manifiesto un aumento del 7,7% en el tiempo de permanencia en rango (70–180 mg/dl) con sotagliflozina, que estaba en el límite de la significación ( $p = 0,057$ ). No hubo cambios significativos en las necesidades diarias totales de insulina, pero el peso corporal fue significativamente inferior con sotagliflozina en comparación con el placebo. La hipoglucemia documentada no mostró diferencias significativas entre los grupos. El aumento de cetonas en sangre se dio con más frecuencia en el grupo de sotagliflozina (en un 18,6% de los pacientes del grupo de sotagliflozina y en el 7,1% de los del grupo placebo), pero no hubo ningún episodio de cetoacidosis diabética con sotagliflozina.

Aunque se ha demostrado la eficacia de los inhibidores de SGLT, el posible riesgo de cetoacidosis diabética continúa siendo una limitación importante para aplicar un uso generalizado de esta clase de medicación en la DMT1. Se continúan realizando estudios para evaluar la seguridad.

## CONCLUSIÓN

A diferencia de lo que ocurre en la DMT2, los pacientes con DMT1 producen poca o ninguna insulina a causa de una destrucción autoinmunitaria de las células beta. Por consiguiente, en la DMT1, la insulina es el tratamiento primario. A pesar de los avances realizados en las tecnologías y el tratamiento insulínico, la diabetes continúa estando controlada de manera insuficiente. Además, la insulina aumenta los riesgos asociados con la hipoglucemia y el posible aumento de peso. En consecuencia, es posible que los tratamientos adyuvantes resulten beneficiosos. Las clases de medicación consideradas como tratamientos adyuvantes en esta revisión fueron metformina, pramlintida, agonistas de receptores de GLP-1 e inhibidores de SGLT. Los ECA han puesto de manifiesto riesgos y beneficios con cada una de las clases. En este momento, pramlintida es la única medicación autorizada para el uso además de la insulina en la DMT1 en los Estados Unidos. Los inhibidores de SGLT están autorizados en Europa. Serán necesarios más estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de estas clases de medicación.

## Agradecimientos

*Ninguno.*

## Apoyo económico y patrocinio

*M.F. recibe apoyo para investigación de los National Institutes of Health a través de subvenciones 1R01NR017190-01A1 y 1R01DK116719-01A1.*

## Conflictos de intereses

*M.F. recibe apoyo para investigación de Novo Nordisk. M.F. ha recibido anteriormente apoyo para investigación de Abbott Diabetes Care.*

## BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Se han resaltado los artículos de mayor interés, publicados en el período anual de la revisión, de la siguiente forma:

- de especial interés
- de extraordinario interés

1. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, et al. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diab Endocrinol* 2017; 5:501–512.
2. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21:66–72. Erratum in: *Diabetes Technol Ther*. 2019 Apr; 21(4):230.
3. Gingras V, Taleb N, Roy-Fleming A, et al. The challenges of achieving postprandial glucose control using closed-loop systems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:245–256.
4. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, et al. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:208–215.
5. Scherbaum WA. The role of amylin in the physiology of glycemic control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106:97–102.

6. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37:9–16.
  7. Liu C, Wu D, Zheng X, et al. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17:142–148.
  8. Vella S, Buetow L, Royle P, et al. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia* 2010; 53:809–820.
  9. Meng H, Zhang A, Liang Y, et al. Effect of metformin on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34:e2983.
  10. Liu YS, Chen CN, Chen ZG, et al. Vascular and metabolic effects of metformin added to insulin therapy in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36:e3334.
- Liu *et al.* llevaron a cabo una revisión sistemática y metanálisis de 19 ensayos controlados y aleatorizados en los que se comparó la combinación de metformina e insulina con la insulina sola en pacientes con diabetes tipo 1. En el conjunto de la población hubo una reducción significativa de la HbA1c de un 0,26%; en el análisis por subgrupos, la reducción de la HbA1c continuó siendo significativa en los grupos tratados con metformina durante 3 meses, pero no fue significativa al emplear metformina durante periodos de tiempo más prolongados. La dosis diaria total de insulina y el peso fueron significativamente inferiores en los pacientes tratados con metformina; no hubo diferencias significativas en la hipoglucemia grave ni en la cetoacidosis diabética.
11. Whitehouse F, Kruger DF, Fineman M, et al. A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:724–730.
  12. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med* 2004; 21:1204–1212.
  13. Haidar A, Tsoukas MA, Bernier-Twardy S, et al. A novel dual-hormone insulin-and-pramlintide artificial pancreas for type 1 diabetes: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care* 2020; 43:597–606.
- En un ensayo aleatorizado de grupos cruzados, Haidar *et al.* evaluaron tres pautas de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 1: insulina de acción rápida de 24 horas sola; insulina de acción rápida y pramlintida; o insulina regular y pramlintida. Los tres tratamientos se administraron mediante una bomba de insulina. El tratamiento con insulina de acción rápida y pramlintida produjo mejoras significativas en el tiempo de permanencia en rango, la media de glucosa, el porcentaje de tiempo por encima de 180 mg/dl (10,0 mmol/l), el coeficiente de variación y la DE, en comparación con insulina de acción rápida sola. Estos cambios se debieron a mejoras diurnas (8 a.m. a 11 p.m.) de estos parámetros.
14. Weinzimer SA, Sherr JL, Cengiz E, et al. Effect of pramlintide on prandial glycaemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:1994–1999.
  15. Sherr JL, Patel NS, Michaud CI, et al. Mitigating meal-related glycaemic excursions in an insulin-sparing manner during closed-loop insulin delivery: the beneficial effects of adjunctive pramlintide and liraglutide. *Diabetes Care* 2016; 39:1127–1134.
  16. Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, Sanlioglu S. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30:354–371.
  17. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013; 381:117–124.
  18. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, noninferiority trial. *Lancet* 2014; 384:1349–1357.
  19. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al., SUSTAIN 7 Investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diab Endocrinol* 2018; 6:275–286.
  20. Åhrén B, Hirsch IB, Pieber TR, et al., ADJUNCT TWO Investigators. Efficacy and safety of liraglutide added to capped insulin treatment in participants with type 1 diabetes: the ADJUNCT TWO randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39:1693–1701.
  21. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, et al., ADJUNCT ONE Investigators. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: the ADJUNCT ONE treat-to-target randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39:1702–1710.
  22. Dejgaard TF, Schmidt S, Frandsen CS, et al. Liraglutide reduces hyperglycaemia and body weight in overweight, dysregulated insulin-pump-treated patients with type 1 diabetes: the Lira Pump trial—a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22:492–500.
- En un ensayo controlado y aleatorizado, Dejgaard *et al.* compararon el empleo adyuvante de liraglutida en dosis de 1,8 mg diarios con un placebo en pacientes adultos con diabetes tipo 1 tratados con infusión de insulina subcutánea continua que tenían un IMC de 29–30 kg/m<sup>2</sup>. Liraglutida produjo una reducción significativa de la A1c, mejoró el tiempo de permanencia en rango medido en la monitorización continua de la glucosa, redujo las necesidades diarias totales de insulina y causó una reducción del peso. No hubo diferencias en la hipoglucemia ni en la cetoacidosis diabética.
23. Herold KC, Reynolds J, Dziura J, et al. Exenatide extended release in patients with type 1 diabetes with and without residual insulin production. *Diabetes Obes Metab* 2020; 1–10; <https://doi.org/10.1111/dom.14121>.
- En un ensayo controlado y aleatorizado de 24 semanas, Herold *et al.* compararon el empleo adyuvante de exenatida ER con un placebo en pacientes adultos con diabetes tipo 1 que tenían una hemoglobina (Hb) A1c inferior al 9%. A las 12 semanas, los pacientes tratados con exenatida mostraron una disminución significativa de la A1c en comparación con la situación inicial, que fue debida al cambio de la A1c en el subgrupo con péptido C residual. Sin embargo, al llegar a las 24 semanas, la HbA1c no fue significativamente diferente en los grupos tratados con placebo o con exenatida, a pesar de tener en cuenta las concentraciones de péptido C.
24. Frandsen CS, Dejgaard TF, Madsbad S. Noninsulin drugs to treat hyperglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet Diab Endocrinol* 2016; 4:766–780.
  25. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020; 173:278–286.
  26. Liu XY, Zhang N, Chen R, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications* 2015; 29:1295–1303.
  27. Janssens B, Caerels S, Mathieu C. SGLT inhibitors in type 1 diabetes: weighing efficacy and side effects. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020; 11:2042018820938545.
  28. Henry RR, Thakkar P, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:2258–2265.
  29. Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care* 2019; 42:1147–1154.
  30. Hampp C, Swain RS, Horgan C, et al. Use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 1 diabetes and rates of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2020; 43:90–97.
- En un estudio observacional en la práctica clínica real, Hampp *et al.* evaluaron datos de solicitudes de reembolso de pacientes que iniciaron un tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 entre marzo de 2013 y junio 2018 y que cumplían los criterios de diabetes tipo 1 (criterio 1: > 50% de los códigos de diagnóstico de diabetes eran de diabetes tipo 1; cumplimiento del criterio 1 y criterio 2: se les había dispensado como mínimo 1 insulina rápida o de acción corta sin medicación oral, excepto metformina). Se observó la aparición de cetoacidosis diabética con más frecuencia de lo que se había identificado anteriormente en ensayos controlados y aleatorizados.
31. Bode BW, Cengiz E, Wadwa RP, et al. Effects of sotagliflozin combined with intensive insulin therapy in young adults with poorly controlled type 1 diabetes: the JDRF Sotagliflozin Study. *Diabetes Technol Ther* 2020; 10.1089/dia.2020.0079. Advance online publication. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0079>.
- En un ensayo controlado y aleatorizado de 12 semanas, Bode *et al.* compararon el empleo adyuvante de sotagliflozina en dosis de 400 mg al día con un placebo en pacientes jóvenes (media de edad, 22 años) con diabetes tipo 1 no controlada (media de A1c inicial, 9,8%). Aunque no hubo diferencia significativa en la HbA1c en la población total del estudio, sí se observó una reducción significativa de la A1c en un subgrupo preespecificado de pacientes con una HbA1c inicial del 10% o inferior. Sotagliflozina produjo una reducción de peso, pero no hubo cambios en la dosis diaria total de insulina. No hubo un aumento significativo de la hipoglucemia grave ni de la cetoacidosis diabética.



# Asistencia hospitalaria: mejora de los resultados en la diabetes tipo 1

*Schafer Boeder y Kristen Kulasa*

## Objetivo de la revisión

La asistencia de pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) en el hospital plantea algunos retos únicos. En esta revisión se presenta una actualización de cuestiones importantes que son de interés para el tratamiento intrahospitalario de la DT1. Los temas abordados incluyen las tendencias en la cetoacidosis diabética (CAD), la hipoglucemia y la adaptación de técnicas ambulatorias para el uso en pacientes hospitalizados.

## Resultados recientes

Las tasas de CAD están aumentando en los Estados Unidos. Aunque la posición socioeconómica, la cobertura de seguro de enfermedad y la hemoglobina A1c se asocian de manera persistente con la CAD en las personas con DT1, han surgido también otros factores de riesgo nuevos. Entre ellos se encuentran el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa fuera de las indicaciones aprobadas, la diabetes inducida por inhibidores del punto de control inmunitario y la infección por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave. La hipoglucemia es frecuente en los pacientes con DT1 hospitalizados. El uso de modelos de predicción del riesgo de hipoglucemia validados y de iniciativas de asistencia multidisciplinaria puede reducir el riesgo de hipoglucemia en pacientes hospitalizados. Por último, la monitorización continua de la glucosa se está adaptando para el uso en el contexto hospitalario y los resultados han sido prometedores durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

## Resumen

Los algoritmos de tratamiento basados en la evidencia, las calculadoras de predicción del riesgo, las intervenciones multidisciplinarias y la tecnología portátil son elementos prometedores para una mejora de los resultados en los pacientes con DT1 hospitalizados.

## Palabras clave

*continuous glucose monitoring, diabetic ketoacidosis, hospital care, hypoglycemia, type 1 diabetes*

## INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 1 (DT1) afecta a aproximadamente 1,6 millones de personas en los Estados Unidos [1], y se calcula que cada año se diagnostica a unos 64.000 pacientes más [2]. Estos pacientes tienen una tasa de hospitalización aproximadamente tres veces superior y una duración de la hospitalización dos veces mayor que las de la población general [3]. Los profesionales de la salud que atienden a los pacientes con diabetes en el hospital deben conocer las diferencias existentes entre la DT1 y la diabetes tipo 2 (DT2). A diferencia de algunos pacientes con DT2, todos los pacientes con DT1 hospitalizados requieren una monitorización de la glucemia y una pauta intensiva de insulina basal-bolo. Tienen un riesgo de sufrir eventos tanto de hiperglucemia como de hipoglucemia, y pueden presentar complicaciones como la nefropatía diabética y la

enfermedad cardiovascular, que complican aún más el tratamiento. En este artículo se presenta una revisión de la literatura reciente relativa a la asistencia hospitalaria de los pacientes con DT1, prestando especial atención al diagnóstico y el tratamiento de la cetoacidosis diabética (CAD), la predicción y prevención de la hipoglucemia, y el uso de técnicas portátiles en el hospital, incluidas las actualizaciones en relación con la pandemia de COVID-19.

Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, University of California, San Diego, La Jolla, California, Estados Unidos  
Correspondencia Schafer Boeder, MD, Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, University of California, 200 W Arbor Drive MC#8409, San Diego, CA 92103, Estados Unidos. Tel: +1 858 246 2161; correo electrónico: sboeder@health.ucsd.edu

**Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes** 2021, 28:14–20

DOI:10.1097/MED.0000000000000601

## ASPECTOS CLAVE

- En todo paciente con DT1 y una enfermedad aguda debe evaluarse la posible presencia de una CAD y debe aplicarse un tratamiento inmediato con el empleo de un algoritmo estandarizado.
- Entre los nuevos factores de riesgo para la CAD se encuentra el uso de medicamentos iSGLT en la DT1 fuera de las indicaciones aprobadas, la diabetes inducida por inhibidores del punto de control inmunitario y la infección por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave.
- Las calculadoras de predicción del riesgo de hipoglucemia pueden ser útiles para identificar a pacientes con DT1 hospitalizados en los que podrían ser beneficiosas la monitorización dirigida o las intervenciones para reducir la hipoglucemia.
- La MCG constituye la asistencia estándar en los pacientes con DT1 ambulatorios y desempeñará un papel creciente en los pacientes hospitalizados.
- La MCG en pacientes ambulatorios facilita la asistencia de los pacientes positivos para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que requieren un tratamiento insulínico, al tiempo que protege a los profesionales de la salud y reduce el uso de equipos de protección individual.

## CETOACIDOSIS DIABÉTICA

La CAD es una complicación aguda, con peligro para la vida, que se produce en un 5%–10% de los pacientes con DT1 cada año [4,5]. Constituye la primera causa de muerte relacionada con la diabetes en los niños y adolescentes [6], y comporta una carga económica importante para los pacientes y para el sistema de asistencia sanitaria [7]. A pesar de los avances que se han producido en las tecnologías y las opciones de tratamiento para la diabetes, la incidencia de la CAD en los servicios de urgencias y los hospitales está aumentando en los pacientes de ambos sexos y de todos los grupos de edad [8<sup>■</sup>,9,10<sup>■</sup>]. Las razones de esta tendencia no se conocen bien y es probable que sean multifactoriales. Una definición estandarizada de la CAD para la asistencia clínica o la investigación debe incluir la tríada de diabetes, cetonemia y acidosis metabólica [11]. Para caracterizar las tendencias epidemiológicas y tratar de manera adecuada a los pacientes afectados, es esencial diagnosticar correctamente la CAD y diferenciarla de otros trastornos (por ejemplo, estado hiperosmolar hiperglucémico, cetosis de inanición e hiperglucemia grave sin CAD). Dado que es un marcador sensible, aunque poco específico, de la

CAD, debe solicitarse una determinación del *anion gap* (o calcularse) en cualquier paciente con DT1 que acuda al hospital con una enfermedad aguda.

Se han hecho considerables esfuerzos por conocer mejor los factores de riesgo que contribuyen a la aparición y la reaparición de la CAD. En un análisis multivariante de pacientes pediátricos en Colorado, el hecho de tener una dirección rural se asoció a la presencia de una CAD en el momento del diagnóstico de la DT1 [10<sup>■</sup>]. Un estudio de pacientes pediátricos del nordeste de Estados Unidos observó que la edad  $\geq 15$  años y los antecedentes familiares de DT1 o de DT2 se asociaban a la recaída de la CAD [12]. En los jóvenes de entre 12 y 18 años de edad, los factores predictivos de la CAD fueron el mayor tiempo de evolución de la diabetes, la propia identificación como origen étnico blanco no hispano, y la mayor notificación de síntomas de internalización por parte del paciente [13]. Un porcentaje elevado de los adultos jóvenes (18–35 años de edad) ingresados en hospitales de zonas urbanas por CAD tenían comorbilidades psiquiátricas, complicaciones crónicas de la diabetes, un uso elevado de servicios de asistencia aguda y mostraban una falta de adherencia a la medicación [14]. Por último, en un estudio transversal basado en el empleo de una base de datos grande para identificar una muestra representativa de adultos con DT1 de Estados Unidos, se observó que la menor edad, el sexo femenino y el alta en contra de la recomendación médica eran factores predictivos de un nuevo ingreso por CAD [15<sup>■</sup>]. Los resultados comunes de estos estudios ponen de relieve que una posición socioeconómica más baja [10<sup>■</sup>,13,14,15<sup>■</sup>], una cobertura de seguro de enfermedad público o la falta de cobertura [10<sup>■</sup>,12,14,15<sup>■</sup>] y un valor superior de hemoglobina A1c [10<sup>■</sup>,13,14] se asociaron de manera uniforme a la CAD. En última instancia, la identificación de los pacientes que presentan un aumento del riesgo de CAD podría permitir la aplicación de medidas de educación sanitaria y de asistencia orientadas a esa población.

En la literatura han aparecido tres fenómenos recientes de la asistencia sanitaria que corresponden a nuevos factores de riesgo para la aparición de la CAD. En primer lugar, se ha puesto de manifiesto que los medicamentos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (iSGLT) aumentan la incidencia de CAD en la DT1 [16]. Esto incluye un incremento de la CAD euglucémica (CADeu), en la que las concentraciones de glucosa se mantienen relativamente normales (es decir,  $< 250$  mg/dl) a pesar de la presencia de cetoacidosis [17]. Como consecuencia de este riesgo, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos no ha autorizado el uso de los medicamentos iSGLT para la DT1. Sin embargo, el uso de la medicación fuera de las

indicaciones autorizadas persiste y se asocia a un aumento de las tasas de CAD, en especial en las mujeres de edad inferior a 45 años [18<sup>■</sup>]. Los profesionales de la salud de los hospitales deben examinar en todos los pacientes con DT1 el uso de iSGLT, deben tener presente el riesgo de CAD y CADeu en los pacientes tratados con iSGLT, y deben aplicar un umbral bajo a la hora de solicitar una batería de análisis para la CAD, que incluirá determinaciones del *anion gap*, pH, bicarbonato y  $\beta$ -hidroxibutirato en suero [17]. En los pacientes con DT1, los medicamentos iSGLT no deben mantenerse durante el ingreso en el hospital. En segundo lugar, el empleo de inhibidores del punto de control inmunitario para el tratamiento de cánceres avanzados se asocia a eventos adversos inmunomediados. En algunos casos esto incluye una diabetes asociada a inhibidores del punto de control inmunitario (DMAIC), que se caracteriza por la presencia de un fallo agudo de las células  $\beta$  después del tratamiento inmunitario [19]. La DMAIC puede diferir anatomopatológicamente de la DT1, pero comparte con ella muchas manifestaciones clínicas, como la necesidad de un tratamiento insulínico intensivo y el riesgo de complicaciones agudas. En una revisión sistemática con un total de 91 casos de DMAIC, el 71% de los pacientes presentaron una CAD en el momento del diagnóstico de la diabetes [20<sup>■</sup>]. En tercer lugar, la pandemia de COVID-19 ha afectado de manera desproporcionadamente alta a las personas con diabetes [21]. En los pacientes con DT1 que presentaron un resultado positivo de COVID-19 en un estudio multicéntrico de vigilancia, la hiperglucemia fue el síntoma de presentación de mayor prevalencia (48,5%) y la CAD fue el resultado adverso más frecuente (45,5%) [22].

Aunque el tratamiento general de la CAD (que incluye el empleo de líquidos intravenosos, repleción de electrolitos y terapia insulínica) está bien establecido, hay una notable variabilidad en el abordaje real de su tratamiento entre distintos profesionales y centros, lo cual contribuye a producir unos resultados deficientes. En un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con CAD de tres hospitales universitarios de Canadá, se observó la presencia frecuente de hipopotasemia (41,7%), empleo excesivo de bicarbonato (24,3%) e interrupción permanente de la insulina intravenosa antes de la administración subcutánea (27,1%) con una mediana de intervalo de tiempo de 95 min [23]. Así pues, continúa existiendo una necesidad de optimizar y estandarizar los algoritmos de tratamiento de la CAD. En el servicio de urgencias, que es donde suele iniciarse la evaluación y el tratamiento, la aplicación de las guías para profesionales de la salud y los conjuntos de órdenes médicas para la CAD, que

incluyen la realización de pruebas y el inicio del tratamiento de forma rápida, pueden mejorar los resultados obtenidos y reducir la duración de la hospitalización (DH) [24]. De igual modo, la adopción de protocolos y conjuntos de órdenes médicas para la CAD estandarizados para el hospital o para todo el sistema proporciona mejoras en la evaluación analítica, la administración de líquidos intravenosos (incluida la velocidad y la adición de dextrosa intravenosa si procede), la repleción de potasio, la continuación de la insulina intravenosa hasta que se ha cubierto el *anion gap* y el tiempo transcurrido hasta alcanzar el cierre del *anion gap* [25,26].

Los datos recientes respaldan el uso de un tratamiento insulínico de intensidad moderada (en vez del de intensidad alta) para el tratamiento de la CAD, en especial en pacientes con DT1 que presentan un riesgo elevado de hipoglucemia [27]. El tratamiento insulínico de intensidad moderada, que incluye un objetivo de glucemia liberalizado (200–300 mg/dl) y una rapidez de infusión de insulina inicial conservadora, sin empleo de bolo y con ajuste gradual, puede reducir la hipoglucemia, la variabilidad glucémica y la DH en la UCI y en el hospital [28<sup>■</sup>]. El empleo de sistemas de manejo de la glucemia electrónicos (SMGe) como guía para la administración de la insulina intravenosa durante el tratamiento de la CAD no se ha estudiado ampliamente pero puede resultar eficaz y ser bien tolerado al reducir la cantidad de insulina necesaria y reducir la hipoglucemia [29<sup>■</sup>].

## HIPOGLUCEMIA

En 2017, el *International Hypoglycaemia Study Group* (IHSG) propuso nuevas definiciones para la notificación de la hipoglucemia en los ensayos clínicos [30]. La hipoglucemia de nivel 1 se produce a valores de glucemia de 70 mg/dl o inferiores. La hipoglucemia de nivel 2 se produce a valores de glucemia de menos de 54 mg/dl, y se considera una hipoglucemia preocupante y clínicamente importante. La hipoglucemia de nivel 3 (grave) no se asocia a un valor específico de glucemia pero se da cuando hay un deterioro cognitivo grave que requiere ayuda externa. Aunque el empleo de las definiciones del IHSG ha sido diverso en los distintos ensayos clínicos presentados, existe un amplio consenso en cuanto a que los datos muestran una correlación positiva entre la hipoglucemia y la peor evolución clínica en el hospital. La hipoglucemia y la hipoglucemia grave en los pacientes hospitalizados se asocian a un aumento del riesgo de caídas, deterioro cognitivo, amputaciones y síndrome coronario agudo (en especial en los adultos de edad avanzada),

así como a un aumento de la mortalidad intrahospitalaria, una DH superior y un peor control de la glucemia después del alta [31–37]. Muchos de estos resultados proceden de estudios realizados en pacientes con DT2, o en poblaciones agrupadas de pacientes con DT1 o DT2. Al interpretar estos datos, es importante tener presente que los pacientes con DT1 hospitalizados presentan un riesgo aún mayor de hipoglucemia, en comparación con los pacientes con DT2 que reciben un tratamiento insulínico intensivo [38].

Hay modelos de predicción validados que pueden proporcionar una evaluación del riesgo de hipoglucemia en un paciente individual, y ello permite aplicar un tratamiento centrado en el paciente así como intervenciones de educación sanitaria para reducir o prevenir la hipoglucemia. Se han descrito varios métodos para predecir la hipoglucemia en el hospital. Por ejemplo, con un modelo de regresión logística diseñado para predecir la hipoglucemia en los pacientes hospitalizados en el momento del ingreso mediante el empleo de cinco variables clínicas se ha descrito una sensibilidad del 86% y una especificidad del 32% [39]. Este modelo no diferenciaba según el tipo de diabetes, si bien el trabajo previo en este campo ha incluido específicamente la DT1 como una variable que predice el aumento del riesgo de hipoglucemia [40]. Con el empleo de otro método, investigadores de Oxford utilizaron un análisis retrospectivo de historias clínicas electrónicas para identificar la frecuencia de la hipoglucemia a lo largo del día en el hospital [41]. Estos autores observaron que se producía un aumento de las tasas de hipoglucemia aproximadamente 3 horas después del almuerzo o la cena, a la vez que señalaron que la tasa máxima de hipoglucemia por prueba de glucemia realizada se daba durante la noche. El mismo grupo describió en otra publicación que los modelos de aprendizaje automático avanzados daban mejores resultados que un modelo de regresión logístico en la predicción del riesgo de hipoglucemia clínicamente trascendente en los pacientes hospitalizados [42].

Las estrategias destinadas a reducir la hipoglucemia en los pacientes con DT1 en el hospital incluyen la auditoría de las historias clínicas electrónicas, la aplicación de formularios y restricciones para la administración de medicación, el diseño de conjuntos de órdenes médicas para el tratamiento de la hiperpotasemia con insulina, la inversión en calculadoras de dosis o en SMGe, el uso de herramientas de predicción de la hipoglucemia, el aumento del autotratamiento de la diabetes y la aplicación de una vigilancia y manejo a distancia de la glucemia [43]. La actualización de los conjuntos de órdenes médicas sobre la administración de insulina para

que se atengan a lo establecido en las guías clínicas actuales puede conducir a reducciones significativas de los eventos de hipoglucemia en los pacientes hospitalizados sin aumentar la hiperglucemia [44]. Probablemente sean necesarios enfoques multidisciplinarios con la participación de médicos, enfermeras, la farmacia y personal de nutrición, para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia. La aplicación de una intervención multidisciplinaria, que incluyó un algoritmo de tratamiento estandarizado, la formación de los profesionales de la salud y la notificación inmediata al médico tras un episodio de hipoglucemia grave, produjo una disminución de la hipoglucemia grave y de la mortalidad a 30 días y durante la hospitalización en pacientes que habían sufrido una hipoglucemia grave [45]. En una unidad de cuidados críticos de un hospital universitario, un análisis de las causas básicas de todos los episodios de hipoglucemia en tiempo real realizado por el personal de enfermería, con una integración del análisis en la práctica clínica, condujo a reducciones de la variabilidad de la glucemia y de los episodios de hipoglucemia en los pacientes con diabetes [46]. La farmacia hospitalaria desempeña un papel importante en la seguridad mediante la monitorización de la administración de insulina. Los farmacéuticos especializados en diabetes pueden aplicar estrategias de reducción de errores en la prescripción de insulina y mejorar la funcionalidad de los sistemas de prescripción tanto en papel como electrónicos [47]. La comunicación permanente entre los profesionales que atienden al paciente y los servicios de nutrición es esencial, como lo es también el diseño de una estrategia de administración de la insulina prandial que tenga en cuenta la cantidad y el horario de ingestión de los carbohidratos [48]. Esto es especialmente importante para la asistencia de pacientes con DT1, que requiere un buen encaje entre el consumo de carbohidratos y la administración del bolo de insulina.

### **ADAPTACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS AMBULATORIAS PARA EL USO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS**

A lo largo de la última década hemos asistido a avances importantes en la tecnología de dispositivos portátiles para la diabetes, que incluye la monitorización continua de la glucosa (MCG), la infusión de insulina subcutánea continua (IISC) y los sistemas de administración automática de insulina que consisten en una MCG y una IISC conectadas a través de un algoritmo de administración de la insulina. La mayor parte de estos dispositivos se desarrollaron para un contexto ambulatorio y no han sido aprobados para el uso hospitalario. Sin embargo, los

pacientes y los profesionales de la salud están acordando cada vez con más frecuencia continuar con el empleo de los dispositivos ambulatorios para la diabetes durante los ingresos hospitalarios, y hay un interés creciente por la adopción de estas tecnologías específicamente para el uso en pacientes hospitalizados [49].

La MCG moderna proporciona una aproximación frecuente y exacta del valor de la glucemia, y debe formar parte de la asistencia estándar en la mayor parte de pacientes con DT1 en el contexto ambulatorio [50]. Sin embargo, los motivos de preocupación existentes en cuanto al uso de la MCG son el retraso temporal del sensor, el coste de los suministros, la escasez de evidencia respecto a la eficacia, la falta de conocimiento de esta tecnología y la interferencia de medicamentos que podrían reducir su exactitud [51]. Se están acumulando estudios que examinan estas cuestiones. Por lo que respecta a la exactitud, el sistema *flash* de monitorización de la glucosa de FreeStyle Libre (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, Estados Unidos) permitió estimar de manera uniforme unos valores de glucemia que fueron inferiores a los determinados mediante un analizador de gases en sangre, un glucómetro capilar o un análisis de la concentración en suero (diferencia relativa absoluta media [DRAM] del 28,34%, 25,11% y 18,99%, respectivamente) en pacientes de UCI pediátricas [52]. En otro ensayo en el que se examinó la exactitud de dos sistemas de MCG con el empleo del sensor Enlite 2 (Medtronic, Los Angeles, CA, Estados Unidos) en condiciones experimentales en pacientes con DT1, los valores presentados de DRAM fueron de alrededor del 19% durante la fase del estudio en pacientes hospitalizados [53]. Los autores señalaron también que los sensores eran menos exactos durante la hipoglucemia, lo cual constituiría una limitación importante para el uso intrahospitalario. Fueron más tranquilizadores los datos de un estudio piloto en pacientes hospitalizados en el que se evaluó la MCG Dexcom G6 (Dexcom, San Diego, CA, Estados Unidos) en pacientes con diabetes a los que se practicaban intervenciones quirúrgicas electivas, y en el que se observó una DRAM de 9,4%, aunque no se obtuvieron datos durante la hipoglucemia [54].

Tienen un gran interés dos publicaciones recientes que constituyen los primeros ensayos aleatorizados de un tamaño importante que han evaluado la eficacia clínica de la MCG en pacientes con DT2 tratados con insulina en contextos hospitalarios fuera de la UCI. En ambos estudios, en el grupo de MCG se utilizó el sistema Dexcom G6, que enviaba datos continuos de glucosa al personal del hospital (de enfermería o en estaciones de telemetría), mientras que en el grupo control se realizó una

monitorización con el empleo del protocolo de punto de asistencia (PA) estándar del hospital, con obtención de datos de glucometría obtenidos mediante una MCG con diseño ciego. El primer ensayo se centró en la prevención de la hipoglucemia, y se indicó a las enfermeras que intervinieran si la MCG mostraba una glucosa inferior a 85 mg/dl [55]. Los pacientes del grupo de MCG ( $n = 36$ ) presentaron un número significativamente inferior de episodios de hipoglucemia ( $< 70$  mg/dl), así como de episodios de hipoglucemia clínicamente trascendente ( $< 54$  mg/dl), y una disminución del tiempo de permanencia por debajo del rango (tanto de  $< 70$  como de  $< 54$  mg/dl), sin que hubiera diferencias en el tiempo de permanencia en rango (70–180 mg/dl) ni en el tiempo de permanencia por encima del rango ( $> 180$  o  $> 250$  mg/dl). En el segundo ensayo, se indicó a las enfermeras que intervinieran si la MCG mostraba una glucosa inferior a 90 o superior a 250 mg/dl [56]. Los pacientes del grupo de MCG ( $n = 57$ ) presentaron una media de glucosa significativamente inferior ( $-18,5$  mg/dl), un aumento del tiempo de permanencia en rango (70–250 mg/dl) y una disminución del tiempo de presencia de hiperglucemia ( $> 250$  mg/dl), con unas tasas bajas de hipoglucemia global (no se realizaron comparaciones de los dos grupos). Aunque no se incluyó a pacientes con DT1, estos ensayos sugieren que la MCG puede usarse de manera segura y efectiva para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes hospitalizados.

La pandemia de COVID-19 ha obligado a aplicar cambios drásticos en la práctica clínica en los pacientes hospitalizados. Las personas con diabetes presentan unas tasas más altas de hospitalización y una peor evolución cuando sufren una infección por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave [57], y la presencia de una hiperglucemia no controlada se ha asociado a un aumento de la DH y de la mortalidad [58]. Los datos iniciales sugieren que los pacientes con DT1 presentan un aumento del riesgo de hospitalización y una mayor gravedad de la enfermedad, que es comparable a la de los pacientes con DT2 [artículo presentado para publicación: Gregory JM, *et al.* datos no publicados]. Con el objetivo de reducir al mínimo la difusión de la COVID-19 y el uso de los equipos de protección individual, los profesionales que atienden a pacientes hospitalizados han tenido que adaptar los métodos de monitorización de la glucosa y de tratamiento para prestar una asistencia de calidad al tiempo que se reduce el contacto directo con los pacientes [59]. Al parecer, los beneficios aportados por la MCG (disponibilidad de datos de forma continua con un contacto directo mínimo con el paciente) podrían amplificarse durante la

pandemia. En abril de 2020, la FDA anunció que no se opondría a la ampliación del uso de los dispositivos de monitorización a distancia para la asistencia en la COVID-19, y permitiría el uso de MCG en pacientes hospitalizados durante la pandemia [60]. Posteriormente, Galindo *et al.* [61<sup>■</sup>] publicaron un comentario en el que aportaban una orientación clínica sobre esta cuestión, detallando qué sistemas de MCG están disponibles, la selección apropiada de los pacientes y la ubicación en el hospital, los posibles motivos de preocupación respecto a la interferencia y las técnicas de imagen, cuándo realizar análisis en el PA y de qué forma aplicar los sistemas de MCG en el hospital. En otro comentario, Jankovic y Basina [62] propusieron un protocolo de infusión de insulina no validado que emplea los datos de la MCG para orientar el ajuste de dosis de la insulina en pacientes en estado crítico.

Los datos existentes sobre el uso de la MCG en pacientes hospitalizados durante la COVID-19 son escasos, pero han empezado a aparecer estudios pequeños al respecto. En un estudio se utilizó el Dexcom G6 en pacientes adultos positivos para COVID-19 de fuera de la UCI que necesitaban insulina (n = 9, tipo de diabetes no especificado) [63<sup>■</sup>]. La MCG permitió reducir los controles de la glucosa en el PA, la DRAM fue del 9,77%, y un 84,5% de los valores de la MCG estuvieron en las zonas A de Clarke y un 100% de los valores estuvieron en las zonas A o B de Clarke (a poder ser,  $\geq 95\%$  de los valores deben estar en la zona A, aunque tanto la zona A como la B corresponden a una exactitud clínicamente aceptable). En un segundo ensayo se evaluó el uso de dos sistemas de MCG, Medtronic (n = 6) y Dexcom (n = 5), en pacientes adultos positivos para COVID-19 en estado crítico que requerían insulina (tanto con DT1 como con DT2) [64<sup>■</sup>]. Ambos sistemas fueron viables y fiables y gozaron de una buena aceptación por parte del personal de enfermería. La DRAM para el dispositivo de Medtronic fue del 13,1%, y el 100% de los valores de la MCG estuvieron en las zonas A o B de Clarke. La DRAM para el dispositivo de Dexcom fue del 11,1% y un 98% de los valores estuvieron en las zonas A o B de Clarke. Dada la pandemia persistente de COVID-19, es probable que el papel de la tecnología de MCG en el hospital se continúe ampliando.

## CONCLUSIÓN

La CAD y la hipoglucemia continúan siendo problemas importantes en los pacientes con DT1. De hecho, las tasas de CAD están aumentando, y los nuevos factores de riesgo, como la diabetes autoinmunitaria asociada a inhibidores del punto de control inmunitario, el uso de medicaciones iSGLT

fuera de las indicaciones aprobadas y la pandemia de COVID-19, están contribuyendo a aumentar el problema. Los profesionales de la salud de servicios de urgencias o de hospitalización deben mantener un alto grado de sospecha respecto a la CAD (y en algunos casos la CADeu) en los pacientes con DT1 que presentan una enfermedad aguda. Un diagnóstico exacto, seguido de un tratamiento inmediato con el empleo de un algoritmo estandarizado y basado en la evidencia puede mejorar los resultados. Los pacientes con DT1 presentan con frecuencia hipoglucemia en el hospital. Los modelos de predicción del riesgo de hipoglucemia validados pueden ser útiles para identificar a los pacientes de alto riesgo. Es necesario un enfoque multidisciplinario del control de la glucemia en los pacientes hospitalizados para reducir al mínimo la hipoglucemia. Es posible que la MCG sea un elemento de cambio para atenuar la hipoglucemia en los pacientes con DT1 hospitalizados. El uso de la MCG en pacientes hospitalizados ha aumentado drásticamente durante la pandemia de COVID-19.

## Agradecimientos

Ninguno.

## Apoyo económico y patrocinio

Ninguno.

## Conflictos de intereses

S.B. ha recibido financiación para investigación de Dexcom, Inc.

## BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Se han resaltado los artículos de mayor interés, publicados en el período anual de la revisión, de la siguiente forma:

- de especial interés
- de extraordinario interés

1. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2020.
2. Rogers MA, Kim C, Banerjee T, Lee JM. Fluctuations in the incidence of type 1 diabetes in the United States from 2001 to 2015: a longitudinal study. *BMC Med* 2017; 15:1–9. [cited 2020 Oct 25]
3. Mendez CE, Umpierrez GE. Management of type 1 diabetes in the hospital setting. *Curr Diabetes Rep* 2017; 17:98.
4. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care* 2015; 38:1876–1882.
5. Fazeli Farsani S, Brodovicz K, Soleymanlou N. Correction: Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ Open* 2017; 7:e016587DOI:10.1136/bmjopen-2017-016587corr1.
6. Realsen J, Goettle H, Chase HP. Morbidity and mortality of diabetic ketoacidosis with and without insulin pump care. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14:1149–1154.
7. Brandstaetter E, Bartal C, Sagy I, et al. Recurrent diabetic ketoacidosis. *Arch Endocrinol Metab* 2019; 63:533–535.
8. Benoit SR, Hora I, Pasquel FJ, et al. Trends in emergency department visits and inpatient admissions for hyperglycemic crises in adults with diabetes, United States, 2006–2015. *Diabetes Care* 2020; 43:1057–1064.

Los datos de la *Nationwide Emergency Department Sample* y la *National Inpatient Sample* mostraron una tendencia preocupante: las tasas de CAD aumentaron de forma significativa entre los años 2009 y 2015 en todos los grupos de edad y en ambos sexos.

9. Ramphul K, Joynauth J. An update on the incidence and burden of diabetic ketoacidosis in the U.S. *Diabetes Care* 2020; 43:e196–e197.
10. Todd Alonso G, Coakley A, Pyle L, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado children, 2010–2017. *Diabetes Care* 2020; 43:117–121.

La tendencia al aumento de las tasas de CAD en los niños en Colorado fue coherente con lo indicado por los datos de adultos a nivel nacional presentados en otras publicaciones.

11. Dhataria KK. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 155:107797.
12. Vakharia JD, Agrawal S, Molino J, Topor LS. Family history of diabetes is associated with increased risk of recurrent diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocr Pract* 2020; 26:305–311.
13. Semenkovich K, Berlin KS, Ankney RL, et al. Predictors of diabetic ketoacidosis hospitalizations and hemoglobin A1c among youth with type 1 diabetes. *Heal Psychol* 2019; 38:577–585.
14. Wolf RA, Haw JS, Paul S, et al. Hospital admissions for hyperglycemic emergencies in young adults at an inner-city hospital. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157:107869.
15. Everett E, Mathioudakis NN. Association of socioeconomic status and DKA readmission in young adults with type 1 diabetes: Analysis of the US National Readmission Database. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7:e000621.

Un conjunto de datos más amplio (181.284 ingresos índice por CAD) de la *National Readmission Database* de Estados Unidos puso de relieve que la posición socioeconómica inferior y la cobertura de seguro de Medicaid son predictores potentes de los reingresos por CAD en los adultos con DT1.

16. Boeder S, Edelman SV. Sodium-glucose co-transporter inhibitors as adjunctive treatment to insulin in type 1 diabetes: a review of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2019; 21(Suppl. 2):62–77.
17. Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care* 2019; 42:1147–1154.
18. Hampp C, Swain RS, Horgan C, et al. Use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 1 diabetes and rates of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2020; 43:90–97.

Los datos administrativos de solicitudes de reembolso del *Sentinel System* muestran que los medicamentos iSGLT no solo se usan en pacientes con DT1 (en los que no han sido autorizados por la FDA), sino que, además, estos pacientes presentan unas tasas de CAD superiores a las que serían de prever según los datos de los ensayos clínicos realizados con sotagliflozina en la DT1.

19. Tsang VH, Mcgrath RT, Clifton-Bligh RJ, et al. Checkpoint inhibitor-associated autoimmune diabetes is distinct from type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:5499–5506.
20. De Filette JM, Pen JJ, Decoster L, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review [Internet]. *European Journal of Endocrinology* 2019; 181:363–374.

Una revisión de 90 casos de diabetes inducida por inhibidores del punto de control inmunitario puso de relieve unas tasas muy elevadas de CAD (71%) en el momento de la presentación clínica inicial. Otras observaciones de interés son la tasa de autoanticuerpos contra los islotes (53%) y los genotipos de HLA vulnerables (65%).

21. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019—United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:382–386.
22. Ebekozien OA, Noor N, Gallagher MP, Alonso GT. Type 1 diabetes and covid-19: preliminary findings from a multicenter surveillance study in the U.S. *Diabetes Care* 2020; 43:e83–e85.
23. Galm BP, Bagshaw SM, Senior PA. Acute management of diabetic ketoacidosis in adults at 3 teaching hospitals in Canada: a multicentre, retrospective cohort study. *Can J Diabetes* 2019; 43:309–315.e2.
24. Baumer-Mouradian SH, Gray MP, Wolfgram PM, et al. Improving emergency department management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2019; 144:e20182984.
25. Flood K, Nour M, Holt T, et al. Implementation and evaluation of a diabetic ketoacidosis order set in pediatric type 1 diabetes at a tertiary care hospital: a quality-improvement initiative. *Can J Diabetes* 2019; 43:297–303.
26. Mohamed M, Assal A, Boyle L, et al. Development and implementation of a diabetic ketoacidosis protocol for adults with type 1 and type 2 diabetes at a tertiary care multicampus hospital. *Can J Diabetes* 2019; 43:256–260.e3.
27. Balmier A, Dib F, Serret-Larmande A, et al. Initial management of diabetic ketoacidosis and prognosis according to diabetes type: a French multicentre observational retrospective study. *Ann Intensive Care* 2019; 9:91.
28. Firestone RL, Parker PL, Pandya KA, et al. moderate-intensity insulin therapy is associated with reduced length of stay in critically ill patients with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. *Crit Care Med* 2019; 47:700–705.

Un tratamiento insulínico de intensidad moderada (en vez de alta) para la CAD, con el empleo de unos objetivos de glucosa liberalizados, evitación de bolos de insulina intravenosa y ajuste gradual de la dosis de insulina, condujo a una reducción de la hipoglucemia y una mejora de los resultados clínicos, lo cual respalda el empleo de un algoritmo de tratamiento menos intensivo para la CAD.

29. Groysman AY, Peragallo-Dittko V, Islam S, Klek S. Safety and efficacy of glucostabilizer in the management of diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract* 2020; 26:627–633.

Un SMGE puede aportar una solución práctica para reducir la hipoglucemia durante el tratamiento de la CAD.

30. Heller SR. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: A joint position statement of the American diabetes association and the European association for the study of diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:155–157.
31. Berra C, De Fazio F, Azzolini E, et al. Hypoglycemia and hyperglycemia are risk factors for falls in the hospital population. *Acta Diabetol* 2019; 56:931–938.
32. Sinclair AJ, Dunning T, Dhataria K, et al. Clinical guidelines for type 1 diabetes mellitus with an emphasis on older adults: an Executive Summary. *Diabet Med* 2020; 37:53–70.
33. Peled S, Pollack R, Elishoov O, et al. Association of inpatient glucose measurements with amputations in patients hospitalized with acute diabetic foot. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:5445–5452.
34. Nishioka Y, Okada S, Noda T, et al. Absolute risk of acute coronary syndrome after severe hypoglycemia: a population-based 2-year cohort study using the National Database in Japan. *J Diabetes Investig* 2020; 11:426–434.
35. Carvalho RC, Nishi FA, Ribeiro TB, et al. Association between intra-hospital uncontrolled glycemia and health outcomes in patients with diabetes: a systematic review of observational studies. *Curr Diabetes Rev* 2020; 16; doi: 10.2174/1573399816666200130093523. [Online ahead of print]
36. Lake A, Arthur A, Byrne C, et al. The effect of hypoglycaemia during hospital admission on health-related outcomes for people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2019; 36:1349–1359.
37. Lee J, Kim TM, Kim H, et al. Differences in clinical outcomes between patients with and without hypoglycemia during hospitalization: a retrospective study using real-world evidence. *Diabetes Metab J* 2020; 44:555–565.
38. Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:641–654.
39. Shah BR, Walji S, Kiss A, et al. Derivation and validation of a risk-prediction tool for hypoglycemia in hospitalized adults with diabetes: the hypoglycemia during hospitalization (HyDHo) score. *Can J Diabetes* 2019; 43:278–282.e1.

Un modelo sencillo de predicción del riesgo clínico con cinco variables muestra que la predicción de la hipoglucemia puede simplificarse, aunque es posible que en última instancia los resultados de modelos más complejos (y del aprendizaje automático) resulten más exactos y útiles.

40. Mathioudakis NN, Everett E, Routh S, et al. Development and validation of a prediction model for insulin-associated hypoglycemia in noncritically ill hospitalized adults. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6:e000499.
41. Ruan Y, Moysova Z, Tan GD, et al. Inpatient hypoglycaemia: understanding who is at risk. *Diabetologia* 2020; 63:1299–1304.
42. Ruan Y, Bellot A, Moysova Z, et al. Predicting the risk of inpatient hypoglycemia with machine learning using electronic health records. *Diabetes Care* 2020; 43:1504–1511.
43. Cruz P. Inpatient hypoglycemia: the challenge remains. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14:560–566.

Una revisión breve y bien escrita que aborda múltiples métodos de reducir el riesgo de hipoglucemia en los pacientes hospitalizados.

44. Kravchenko MI, Tate JM, Clerc PG, et al. Impact of structured insulin order sets on inpatient hypoglycemia and glycemic control. *Endocr Pract* 2020; 26:523–528.
45. Kadayakkara DK, Balasubramanian P, Araque K, et al. Multidisciplinary strategies to reduce severe hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes mellitus reduce inpatient mortality rate: Experience from an academic community hospital. *PLoS One* 2019; 14:e0220956.
46. Shea KE, Gerard SO, Krinsley JS. Reducing hypoglycemia in critical care patients using a nurse-driven root cause analysis process. *Crit Care Nurse* 2019; 39:29–39.
47. Bain A, Hasan SS, Kavanagh S, Babar ZU. Research: care delivery strategies to reduce insulin prescribing errors in UK hospitals: results from a national survey. *Diabet Med* 2020; 37:1176–1184.
48. Avanzini F, Marelli G, Amodeo R, et al. The 'brick diet' and postprandial insulin: a practical method to balance carbohydrates ingested and prandial insulin to prevent hypoglycaemia in hospitalized persons with diabetes. *Diabet Med* 2020; 37:1125–1133.
49. Galindo RJ, Umpierrez GE, Rushakoff RJ, et al. Continuous glucose monitors and automated insulin dosing systems in the hospital consensus guideline. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14:1035–1064.

Guía de consenso de expertos en el campo sobre el uso de la MCG y los sistemas automáticos de administración de insulina en los pacientes hospitalizados.

50. AD Association. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes – 2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl. 1):S77–S88.
51. Wang M, Singh LG, Spanakis EK. Advancing the use of CGM devices in a non-ICU setting. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13:674–681.

52. Kotzapanagioutou E, Tsoitridou E, Volakli E, et al. Evaluation of continuous flash glucose monitoring in a pediatric ICU setting. *J Clin Monit Comput* 2020; 34:843–852.
53. Moser O, Pandis M, Aberer F, et al. A head-to-head comparison of personal and professional continuous glucose monitoring systems in people with type 1 diabetes: hypoglycaemia remains the weak spot. *Diabetes, Obes Metab* 2019; 21:1043–1048.
54. Nair BG, Dellinger EP, Flum DR, et al. A pilot study of the feasibility and accuracy of inpatient continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2020; 43:dc200670.
55. Singh LG, Satyarengga M, Marcano I, et al. Reducing inpatient hypoglycemia in the general wards using real-time continuous glucose monitoring: the glucose tele-metry system, a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2020; 43:2736–2743.
- El primero de dos artículos importantes que muestran la seguridad, fiabilidad y posible eficacia clínica de la MCG aplicada mediante telemetría de la glucosa en pacientes hospitalizados. Este ensayo se centró en la reducción de la hipoglucemia en pacientes con DT2 (se excluyó a los pacientes con DT1).
56. Fortmann AL, Spierling Bagsic SR, Talavera L, et al. Glucose as the fifth vital sign: a randomized controlled trial of continuous glucose monitoring in a non-ICU hospital setting. *Diabetes Care* 2020; 43:2873–2877.
- El segundo de dos artículos importantes que muestran la seguridad, fiabilidad y posible eficacia clínica de la MCG aplicada mediante telemetría de la glucosa en pacientes hospitalizados. Este ensayo mostró reducciones de la concentración media de glucosa y del tiempo de presencia de hiperglucemia en pacientes con DT2 (se excluyó a los pacientes con DT1).
57. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:782–792.
58. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14:813–821.
59. Al-Jaghbeer MJ, Lansang MC. Hyperglycemia management in the critically ill patient with COVID-19. *Cleve Clin J Med* 2020; doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc012. [Online ahead of print]
60. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA allows expanded use of devices to monitor patients' vital signs remotely. FDA [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-allows-expanded-use-devices-monitor-patients-vital-signs-remotely>.
61. 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. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14:822–832.
- Un comentario y revisión de la literatura informativos, redactados en forma de guía para profesionales de la salud de hospitales que están utilizando o contemplan utilizar la MCG en pacientes hospitalizados durante la pandemia de COVID-19.
62. Jankovic I, Basina M. Proposed use of continuous glucose monitoring for care of critically ill COVID-19 patients. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 1932296820965203; doi:10.1177/1932296820965203. [Online ahead of print]
63. Reutrakul S, Genco M, Salinas H, et al. Feasibility of inpatient continuous glucose monitoring during the COVID-19 pandemic: early experience. *Diabetes Care* 2020; 43:e137–e138.
- El primero de dos estudios pequeños que incluyen datos de MCG utilizada en el hospital en pacientes con diabetes y COVID-19. En este estudio (en el que no se especificó el tipo de diabetes) se observó que la MCG era fiable y tenía una exactitud aceptable, con lo que permitió reducir los análisis en el PA.
64. Sadhu AR, Serrano IA, Xu J, et al. Continuous glucose monitoring in critically ill patients with COVID-19: results of an emergent pilot study. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14:1065–1073.
- El segundo de dos estudios pequeños que incluyen datos de MCG utilizada en el hospital en pacientes con diabetes y COVID-19. En este estudio (en el que la mayor parte de los pacientes tenían una DT2), se observó que la MCG era fiable, era bien aceptada por el personal de enfermería y tenía una exactitud aceptable.



# Enfermedad por coronavirus 2019 y diabetes mellitus tipo 1

Diana J. Chang<sup>a</sup> y Tannaz Moin<sup>a,b</sup>

## Objetivo de la revisión

La diabetes tipo 2 (DMT2) es una comorbilidad importante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), pero se sabe menos acerca de la relación entre la COVID-19 y la diabetes tipo 1 (DMT1). Así pues, nuestro objetivo fue llevar a cabo una revisión de la literatura sobre la COVID-19 y la DMT1.

## Resultados recientes

Identificamos 21 estudios centrados en las infecciones de COVID-19 en pacientes con una DMT1 preexistente ( $n = 7$ ), la forma de presentación de una DMT1 incidente durante la cuarentena para la COVID-19 ( $n = 6$ ) y el tratamiento ambulatorio de la DMT1 durante la cuarentena para la COVID-19 ( $n = 8$ ). En estos estudios se puso de manifiesto que los pacientes con una DMT1 preexistente y una infección de COVID-19 presentan a menudo hiperglucemia y/o cetoacidosis diabética (CAD). Aunque el riesgo de mortalidad intrahospitalaria puede aumentar, las tasas de hospitalización en los pacientes con DMT1 son paralelas a las observadas en la población general. El número de pacientes en los que ha aparecido una DMT1 incidente durante la cuarentena para la COVID-19 se ha mantenido estable, pero es posible que hayan aumentado los casos de CAD grave. La cuarentena para la COVID-19 ha tenido también una repercusión en el tratamiento ambulatorio de la DMT1 y los estudios en los que se han examinado los cambios en el control de la glucemia han producido resultados diversos.

## Resumen

La COVID-19 tiene consecuencias importantes en los pacientes con diabetes tipo 1, pero serán necesarios nuevos estudios en un número mayor de pacientes y con un seguimiento más prolongado para confirmar los resultados iniciales que se resaltan en esta revisión.

## Palabras clave

coronavirus disease 2019, diabetes, severe acute respiratory syndrome 2, type 1 diabetes

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una catástrofe mundial con más de 30 millones de casos y 1.000.000 de muertes a nivel mundial hasta septiembre de 2020 [1,2]. Los pacientes con una COVID-19 grave tienen una mayor probabilidad de presentar obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar crónica [3]. La diabetes tipo 2 (DMT2) es también un factor de riesgo significativo para la hospitalización y la mortalidad por COVID-19 [4–6]. Los estudios realizados han mostrado que la diabetes se asocia a un mayor riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (17,6% frente a 7,8%,  $p = 0,01$ ) y de un desenlace mortal (20,3% frente a 10,5%,  $p = 0,017$ ) [7]. En un metanálisis de 78.874 pacientes con COVID-19 de 83 estudios de observación, la diabetes se asoció a un riesgo doble de presentar una COVID-19 grave, definida por la presencia de dificultad respiratoria o

desaturación de oxígeno [odds ratio (OR) 2,10, intervalo de confianza (IC) del 95% 1,71–2,57] y un riesgo triple de mortalidad en el hospital (OR 2,68, IC del 95% 2,09–3,44) [8].

Se ha publicado mucho sobre la COVID-19 y la DMT2, pero se sabe mucho menos acerca de la relación entre la COVID-19 y la DMT1. Dado que en

<sup>a</sup>Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, UCLA David Geffen School of Medicine y <sup>b</sup>HSR&D Center for the Study of Healthcare Innovation, Implementation and Policy, VA Greater Los Angeles Health System, Los Angeles, California, Estados Unidos

Correspondencia Diana J. Chang, MD, Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, UCLA David Geffen School of Medicine, 200 UCLA Medical Plaza, Suite 530, Los Angeles, CA 90095, Estados Unidos. Tel: +1 310 825 7922;

Correo electrónico: djchang@mednet.ucla.edu

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2021, 28:35–42

DOI:10.1097/MED.0000000000000598

## ASPECTOS CLAVE

- Se han realizado múltiples estudios que han identificado la diabetes tipo 2 como un factor de riesgo significativo para la hospitalización y la mortalidad por COVID-19, pero se sabe mucho menos acerca de la relación entre la COVID-19 y la DMT1.
- Los estudios realizados hasta la fecha muestran que el riesgo de mortalidad intrahospitalaria puede estar aumentado en los pacientes con una DMT1 preexistente e infección por COVID-19.
- Los estudios existentes muestran también un aumento de la frecuencia de presentaciones clínicas en forma de cetoacidosis diabética grave en los pacientes con DMT1 de nuevo diagnóstico durante la COVID-19.
- Los estudios de la repercusión de la cuarentena para la COVID-19 en el control glucémico de los pacientes ambulatorios con DMT1 han producido resultados diversos.

emergencias nacionales previas se ha observado una asociación con un aumento de la incidencia de DMT1 [9], es importante saber también de qué forma puede influir la pandemia de COVID-19 en la incidencia de la DMT1 y en su tratamiento de forma más amplia. Así pues, nuestro objetivo fue llevar a cabo una revisión de los estudios publicados centrados en la COVID-19 y la DMT1.

## MÉTODOS

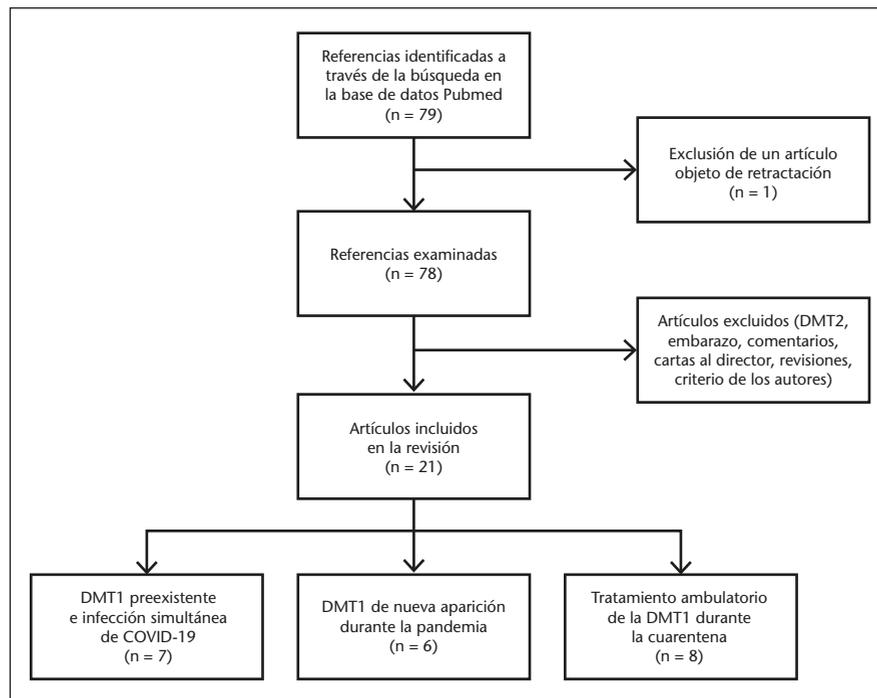
Realizamos una búsqueda en PubMed con los siguientes términos de búsqueda: (*'Type 1 Diabetes' AND 'COVID-19'*). Las búsquedas se limitaron a la literatura publicada en lengua inglesa entre el 1 de enero de 2019 y el 30 de agosto de 2020. Incluimos los ensayos clínicos aleatorizados, los análisis de datos retrospectivos y las series de casos. Examinamos también detalladamente las listas de bibliografía para identificar otros estudios adicionales. Excluimos los estudios que no se centraban específicamente en la COVID-19 y la DMT1.

## RESULTADOS

Identificamos 21 artículos (figura 1) y los clasificamos en tres grandes categorías: infección de COVID-19 y DMT1 preexistente (n = 7), DMT1 incidente durante la pandemia de COVID-19 (n = 6) o tratamiento ambulatorio de la DMT1 durante la pandemia de COVID-19 (n = 8). En la tabla 1 se presenta un cuadro general de todos los estudios; y se presenta a continuación una descripción detallada de las categorías.

## ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 Y DIABETES TIPO 1 PREEXISTENTE

Siete estudios examinaron la prevalencia de la COVID-19, los resultados clínicos y/o las características clínicas en los pacientes con una DMT1



**FIGURA 1.** Diagrama de flujo de los artículos examinados. DMT1, diabetes tipo 1; DMT2, diabetes tipo 2.

**Tabla 1.** Cuadro general de los estudios incluidos en la revisión

Estudio	Número de pacientes con DMT1	Diseño, país	Resultados de interés	Ventana de seguimiento
Al Hayek <i>et al.</i>	n = 32	Revisión retrospectiva de historias clínicas electrónicas, Arabia Saudita	Manifestaciones clínicas de los pacientes con COVID-19 hospitalizados y en aislamiento domiciliario	2 meses
Barron <i>et al.</i>	n = 2.864.670 (364 muertes relacionadas con la COVID-19)	Estudio de población total, Reino Unido	Riesgos de muerte durante la hospitalización por COVID-19	3 meses
Capaldo <i>et al.</i>	n = 207	Revisión retrospectiva, Italia	Repercusiones del confinamiento en el control de la glucosa	4 meses
Estudio CORONADO	n = 56	Análisis de datos retrospectivos, Francia	Intubación traqueal para ventilación mecánica y/o muerte el día 7	1 mes
Ebekozien <i>et al.</i>	n = 64 (33 pacientes con COVID-19)	Encuesta del estudio colaborativo de calidad T1D Exchange, Estados Unidos	Características de los pacientes y resultados adversos	Hasta el 5 de mayo del 2020
Fernández <i>et al.</i>	n = 307	Revisión retrospectiva, España	Repercusiones del confinamiento en el control de la glucemia	5 meses
Garg <i>et al.</i>	n = 2	Presentaciones de casos, Estados Unidos	Telemedicina para la diabetes de nueva aparición	ND
Hollstein <i>et al.</i>	n = 1	Presentación de un caso, Alemania	Diabetes insulino dependiente tras la infección por COVID-19	ND
Holman <i>et al.</i>	n = 264.390 (464 muertes relacionadas con la COVID-19)	Estudio de cohorte de base poblacional, Reino Unido	Asociaciones entre factores de riesgo y mortalidad relacionada con la COVID-19	5 meses
Kamrath <i>et al.</i>	n = 532	Revisión retrospectiva con el empleo del <i>Diabetes Prospective Registry (DPV)</i> , Alemania	Frecuencia de CAD en el momento del diagnóstico de la DMT1	2 meses
Longo <i>et al.</i>	n = 30	Análisis retrospectivo, Italia	Repercusiones del confinamiento en el control de la glucemia en pacientes con sistema de bucle abierto híbrido	4 meses
Mesa <i>et al.</i>	n = 92	Revisión retrospectiva, España	Repercusiones del confinamiento en el control de la glucemia en pacientes con MCG	3 meses
Rabbone <i>et al.</i>	n = 160	Encuesta transversal a través de Internet, Italia	Incidencia de DMT1 de nuevo diagnóstico y de complicaciones en 2020 en comparación con 2019	1 año
Rubino <i>et al.</i>	ND	Correspondencia	Registro global de enfermedades relacionadas con la COVID-19	ND
Schiaffini <i>et al.</i>	n = 22	Estudio retrospectivo observacional, Italia	Control de la glucemia en niños con sistema de IQ basal tándem	1 mes
Tittel <i>et al.</i>	n = 532	Revisión retrospectiva con el empleo del <i>Diabetes Prospective Registry (DPV)</i> , Alemania	Incidencia de DMT1 en 2020 en comparación con 2011–2020	10 años
Tornese <i>et al.</i>	n = 13	Revisión retrospectiva, Italia	Repercusiones del confinamiento en el control de la glucemia en pacientes con sistema de bucle abierto híbrido	1 mes
Unsworth <i>et al.</i>	n = 30	Serie de casos retrospectiva, Reino Unido	Incidencia de DMT1 de nueva aparición y de CAD en niños	4 meses
Vamvini <i>et al.</i>	n = 35 (7 pacientes con COVID-19)	Serie de casos de pacientes hospitalizados con DMT1 y COVID-19, Estados Unidos	Características clínicas, tratamiento y control ambulatorio de la diabetes, curso de la enfermedad	4 meses
Vangoitsenhoven <i>et al.</i>	n = 2.336 (5 hospitalizados)	Estudio retrospectivo observacional, Bélgica	Tasa de hospitalización por COVID-19	3 meses
Verma <i>et al.</i>	n = 52	Estudio transversal, India	Repercusiones del confinamiento en el control de la glucemia	3 meses

CAD, cetoacidosis diabética; COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019; DMT1, diabetes tipo 1; DMT2, diabetes tipo 2; MCG, monitorización continua de la glucosa.

preexistente. La mayor parte de los estudios fueron estudios de cohorte observacionales de pequeño tamaño; dos de ellos se realizaron en Estados Unidos [10,11]; cuatro de Europa (Francia, Reino Unido, Bélgica) [12<sup>■</sup>,13<sup>■</sup>,14<sup>■</sup>,15<sup>■</sup>]; y uno en Arabia Saudita [16].

### ¿Qué se sabe acerca de las tasas de infección de la enfermedad por coronavirus 2019 y su forma de presentación en los pacientes con una diabetes tipo 1 preexistente?

El estudio CORONADO (*Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes*), un estudio observacional de Francia sobre las características y los resultados clínicos en pacientes con diabetes hospitalizados, incluyó un total de 2608 pacientes con diabetes. Tan solo 56 (2,1%) tenían una DMT1 preexistente [13<sup>■</sup>]; la media de edad fue de 56,0 años, la mediana de IMC fue de 25,8 kg/m<sup>2</sup> y un 55% fueron varones. El estudio observó que la prevalencia de pacientes con DMT1 hospitalizados por COVID-19 fue inferior a la esperada en la población general (2,1% frente a 5,6%) [13<sup>■</sup>]. Otros estudios han mostrado que las comorbilidades frecuentes son la obesidad, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular. y que la fiebre, la tos seca y la fatiga son frecuentes en la presentación clínica inicial [11,12<sup>■</sup>]. La hiperglucemia y la cetoacidosis diabética (CAD) se han descrito también con frecuencia en los pacientes con DMT1 y COVID-19 [11,12<sup>■</sup>,13<sup>■</sup>]. En un pequeño estudio multicéntrico de vigilancia de Estados Unidos, con un total de 35 pacientes, se observó que el 45% de los pacientes con DMT1 y COVID-19 (n = 16) presentaron una CAD [11]. En otra serie pequeña de siete pacientes con DMT1 y COVID-19 de Arabia Saudita, la CAD fue la causa más frecuente de la hospitalización y se dio en el 71% (n = 5) de los pacientes [16]. Sin embargo, es posible que las tasas globales de hospitalización por infección de COVID-19 sean similares a las de la población general. En un estudio retrospectivo de 2336 adultos de Bélgica que vivían en la comunidad y tenían una DMT1 preexistente, las tasas de hospitalización por COVID-19 fueron similares en los pacientes con y sin DMT1 (0,21% en pacientes con DMT1 frente a 0,17% en la población general) [12<sup>■</sup>].

### ¿Qué se sabe acerca de los resultados de la infección de la enfermedad por coronavirus 2019 en los pacientes con una diabetes tipo 1 preexistente?

Tres estudios han examinado las complicaciones y la mortalidad asociadas a la COVID-19 en

pacientes con una DMT1 preexistente. En un estudio de cohorte del *National Health Service* (NHS) con un total de 61.414.470 pacientes, en un 0,4% (n = 263.830) se identificó la presencia de una DMT1 según los códigos diagnósticos que tenían asignados. Los pacientes con DMT1 mostraron una probabilidad de muerte en el hospital 3,5 veces superior, mientras que en los pacientes con DMT2 la probabilidad fue del doble, en comparación con las personas sin diabetes, tras aplicar un ajuste respecto a edad, sexo, origen étnico, marginación y región geográfica (OR 3,51, IC del 95% 3,16–3,90 y OR 2,03, IC del 95% 1,97–2,09) [14<sup>■</sup>]. La mayor edad, el sexo masculino, la raza negra o asiática y el hecho de vivir en áreas de alta marginación socioeconómica se asociaron también con una mayor probabilidad de muerte hospitalaria en la COVID-19 [14<sup>■</sup>]. En un estudio inglés en el que se examinaron las tendencias de mortalidad en los pacientes con DMT1 entre enero de 2017 y mayo de 2020, se observó que los certificados de defunción semanales en 2020 aumentaron significativamente en comparación con los valores medios semanales correspondientes de tres años, entre 2017 y 2019 [15<sup>■</sup>]. La mortalidad asociada a la COVID-19 fue significativamente mayor en los individuos negros y asiáticos, en comparación con los blancos [*hazard ratio* (HR) 1,77, IC del 95% 1,25–2,49 y HR 1,57, IC del 95% 1,16–2,12, respectivamente], de manera similar a lo observado en el estudio del NHS [15<sup>■</sup>].

Varios estudios han evaluado si el control de la glucemia está correlacionado con la mortalidad en la COVID-19. En el estudio inglés antes mencionado, los pacientes con una hemoglobina A1c (HbA1c) del 10% presentaron un aumento del riesgo de mortalidad en la COVID-19 en comparación con los pacientes con una HbA1c del 6,5%–7,0% (HR 2,23, IC del 95% 1,50–3,30) [15<sup>■</sup>]. Se observó también una relación en forma de U entre el IMC y el riesgo de mortalidad, de tal manera que un IMC inferior a 20 o superior a 40 kg/m<sup>2</sup> aumentaba el riesgo de mortalidad en la COVID-19 con DMT1 (HR 2,45 [IC del 95% 1,60–3,75,  $p < 0,0001$ ] y HR 2,33 [IC del 95% 1,53–3,56,  $p < 0,0001$ ], respectivamente) [15<sup>■</sup>]. Sin embargo, en el estudio CORONADO antes mencionado, no se observó una asociación significativa entre la HbA1c o los antecedentes de complicaciones de la diabetes y la gravedad de la COVID-19 en los pacientes hospitalizados con DMT1 [13<sup>■</sup>]. El estudio CORONADO puso de manifiesto también que la mayor edad (>75) y la hipertensión se asociaban a un aumento del riesgo de intubación traqueal y de mortalidad (tabla 2) (OR 7,33, IC del 95% 1,30–41,4,  $p = 0,02$  y OR 5,21, IC del 95% 1,24–21,9,  $p = 0,02$ ) [13<sup>■</sup>].

**Tabla 2.** Resumen de factores de riesgo para la mortalidad y la gravedad de la COVID-19 en los diversos estudios

Factor de riesgo	Holman et al. [15 <sup>a</sup> * ] Variable de valoración principal: muerte	Estudio CORONADO [13 <sup>aa</sup> ] Variable de valoración principal: intubación traqueal y/o muerte en 7 días
Sexo masculino	Hazard ratio 1,61 (IC del 95% 1,32–1,96)	OR 0,72, (IC del 95% 0,20–2,55) (mujeres/hombres)
Edad avanzada	Hazard ratio 4,79 (IC del 95% 3,62–6,32) Para edad ≥ 80	OR 7,33 (IC del 95% 1,30–41,4) Para edad ≥ 75
IMC	Hazard ratio 2,33 (IC del 95% 1,53–3,56) IMC ≥ 40,0 Hazard ratio 2,45 (IC del 95% 1,60–3,75) IMC ≤ 20,0	OR 1,45, (IC del 95% 0,75–2,80)
Hemoglobina A1c	Hazard ratio 2,23 (IC del 95% 1,53–3,56) HgbA1c ≥ 10,0%	OR 0,50 (IC del 95% 0,21–1,18)
Infarto de miocardio previo	Hazard ratio 1,25 (IC del 95% 0,85–1,84)	OR 1,58 (IC del 95% 0,39–6,35)
Ictus previo	Hazard ratio 2,33 (IC del 95% 1,72–3,15)	OR 2,36, (IC del 95% 0,35–16,0)
Tabaquismo	Hazard ratio 0,88 (IC del 95% 0,62–1,25)	OR 1,54, (IC del 95% 0,39–6,03)

OR, odds ratio.

### ¿De qué forma influye la enfermedad por coronavirus 2019 en el tratamiento hospitalario de los pacientes con diabetes tipo 1?

Aunque los estudios en los que se ha examinado la repercusión del control de la HbA1c en los resultados de la COVID-19 han mostrado resultados diversos, se acepta que la hiperglucemia, la hipoglucemia y la variabilidad elevada de la glucemia tienen una asociación independiente con una mayor morbilidad y mortalidad hospitalarias [17]. En consecuencia, se debe prestar especial atención al control de la glucemia en los pacientes con DMT1 durante la infección de COVID-19. El manejo de la glucosa durante la hospitalización plantea múltiples retos [18] y los tratamientos para la COVID-19 contribuyen a aumentar su complejidad. Por ejemplo, en algunos protocolos de tratamiento de la COVID-19 se incluye el uso de glucocorticoides sistémicos, lo cual puede requerir el empleo de infusiones de insulina [19]. Remdesivir, un análogo nucleótido inhibidor de la ARN-polimerasa que se está investigando para el tratamiento de la COVID-19, puede causar una lesión hepatocelular y complicar el tratamiento de la diabetes [20]. Hidroxicloroquina, un fármaco inmunomodulador que se ha incluido en algunos ensayos clínicos, se ha asociado también a hipoglucemia [21,22]. Lopinavir-ritonavir, que son inhibidores de proteasa empleados tradicionalmente de forma combinada para el tratamiento del VIH y que se están investigando como posible tratamiento de la COVID-19, se han asociado también a un aumento de la resistencia a la insulina y a hiperglucemia [23]. Así pues, los pacientes con DMT1 que son tratados con cualquiera de estas medicaciones requieren una supervisión estrecha y

pueden ser necesarios ajustes frecuentes de la posología de la insulina y/o el empleo de infusiones de insulina.

### ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 Y DIABETES TIPO 1 INCIDENTE

#### ¿Ha cambiado la incidencia de la diabetes tipo 1 durante la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019?

Identificamos cuatro estudios de cohorte observacionales en los que se examinó la incidencia de la DMT1 y se evaluó la forma de presentación con una CAD durante la pandemia de COVID-19; los resultados fueron diversos [24–27]. El registro prospectivo de diabetes, que incluyó los datos de historias clínicas electrónicas de 216 centros de Alemania, identificó a 532 niños y adolescentes que presentaron una DMT1 de nuevo inicio entre marzo y mayo de 2020 y no observaron diferencias significativas en la incidencia observada y estimada de casos de DMT1 pediátrica en 2020 [25]. En Italia, un estudio transversal de casos incidentes de DMT1 pediátrica indicó una disminución del 23% en los casos incidentes de DMT1 entre febrero y abril de 2020, en comparación con 2019 [27]. Así pues, la incidencia de DMT1 ha sido muy distinta en diferentes estudios.

En estos estudios se ha descrito también la frecuencia de la CAD y de la CAD grave. El estudio del registro prospectivo de diabetes observó una frecuencia significativamente mayor de CAD y de CAD grave en el año de la pandemia, en comparación con los años anteriores (CAD 44,7% en 2020 frente a 24,5% en 2019; reducción del riesgo absoluto [RRA] 1,84, IC del 95% 1,54–2,2; CAD grave 19,4%

en 2020 frente a 13,9% en 2019; RRa 1,37, IC del 95% 1,15–2,10 [24]. De forma análoga, en un estudio de menor tamaño con 30 ingresos pediátricos por DMT1 de nueva aparición entre marzo y junio de 2020 se observó que un 70% (n = 21) presentaron una CAD y un 52% (n = 11) presentaron una CAD grave (pH 6,82– 7,05) [26]. En el estudio italiano antes mencionado, la frecuencia de la CAD fue similar a la de años previos, mientras que las tasas de CAD grave fueron significativamente mayores en 2020 en comparación con 2019 (44,3% frente a 36%, respectivamente,  $p = 0,03$ ) [27].

### ¿Qué se sabe acerca del virus del síndrome respiratorio agudo grave 2 y la función de las células $\beta$ pancreáticas?

Hay muchos factores ambientales, incluidos los virus, que se cree que desempeñan un papel en el desarrollo de la DMT1 al interactuar con genes predisponentes que influyen en la función de las células  $\beta$  [28]. La infección por el virus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2) puede alterar también directamente la función de las células  $\beta$  pancreáticas. Por ejemplo, la enzima de conversión de la angiotensina 2, una enzima glucoproteica transmembranaria que actúa como receptor de la glucoproteína de las espículas del SARS-CoV-2 y que facilita la entrada del virus [29], se expresa en las células  $\beta$  pancreáticas, además de en múltiples tejidos [30]. Por consiguiente, puede ocurrir que la infección por el SARS-CoV-2 influya directamente en la función de las células  $\beta$  y cause un deterioro de la secreción de insulina.

La posible influencia de los coronavirus en la función de las células  $\beta$  se observó en primer lugar en un estudio de 2010 en pacientes con el virus SARS-CoV. Los pacientes hospitalizados por una infección por el SARS-CoV presentaron una hiperglucemia que persistió durante hasta tres años después de la recuperación, incluso en los pacientes sin diabetes preexistente [31]. Dado que el SARS-CoV tiene en común un 79% de su secuencia genética con el SARS-CoV-2, es posible que este fenómeno se observe también en la infección por el SARS-CoV-2 [32]. En una reciente presentación de un caso, Hollstein *et al.* [33] han sugerido también que la infección por el SARS-CoV-2 puede tener una influencia directa en la función de las células  $\beta$ , en un varón de 19 años que presentó una CAD y una diabetes insulino dependiente de nueva aparición 5-7 semanas después de una infección de COVID-19. En este paciente, los autoanticuerpos séricos eran negativos y las concentraciones de péptido C eran bajas, lo cual sugiere la posibilidad de efectos citolíticos directos de la COVID-19 en la

función de las células  $\beta$ . Sin embargo, la fisiopatología exacta y los efectos del SARS-CoV-2 en la evolución natural de la diabetes tipo 1 continúan sin estar claros, de manera que este es un campo en el que son necesarios nuevos estudios. En un intento de abordar estas cuestiones, Rubino *et al.* [34] han puesto en marcha un registro mundial denominado CoviDIAB Project con objeto de investigar estos mecanismos novedosos.

### TRATAMIENTO AMBULATORIO DE LA DIABETES TIPO 1 DURANTE LA CUARENTENA PARA LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS

La pandemia y las medidas de confinamiento para la cuarentena han modificado drásticamente la asistencia ambulatoria de los pacientes. Las visitas personales en las consultas han disminuido drásticamente durante el confinamiento y la telemedicina ha pasado a estar al frente de la asistencia médica. Algunos aspectos del tratamiento de la DMT1 son muy apropiados para la telemedicina; por ejemplo los avances en la monitorización continua de la glucosa (MCG) permiten a los médicos acceder a los datos de los pacientes a distancia [35]. Sin embargo, las lagunas en la continuidad de la asistencia, la brecha digital y los factores de estrés (económicos, de cuidado, etc.) pueden influir también negativamente en el tratamiento de la DMT1.

La mayor parte de los estudios que han examinado el control de la glucosa durante la pandemia han mostrado resultados favorables. Seis estudios de países desarrollados, incluidos Italia y España, han descrito diversas medidas que indican una mejora del control de la glucosa durante la pandemia [36– 42]. Por ejemplo, en una encuesta realizada en 207 adultos italianos con DMT1 en los que se usó la MCG, se observó una mejora significativa del tiempo de permanencia en rango, una reducción de la variabilidad de la glucosa y una disminución de la hiperglucemia y de la hipoglucemia grave durante los períodos de confinamiento de marzo/abril de 2020 en comparación con el control de la glucemia de enero/febrero de 2020 [36]. Estudios similares de pacientes con DMT1 en los que se usaba una MCG en España mostraron mejoras significativas del control de la glucosa [37,38]. En varios estudios de sistemas de bucle abierto híbridos no se ha observado un empeoramiento del control de la glucemia durante la pandemia [39–41]. Los resultados de estos estudios implican que hay toda una gama de factores, como un estilo de vida programado más regular, una forma de alimentación reproducible, más tiempo para el autocuidado y un aumento de la motivación para evitar las hospitalizaciones, que

pueden haber contribuido a producir una mejora del control [37,41]. En cambio, en una encuesta realizada en 52 pacientes con DMT1 de India se observaron aumentos significativos de las concentraciones medias de glucosa, así como de la HbA1c, durante el confinamiento. Los autores atribuyeron estos cambios a una disminución de la disponibilidad de insulina y de tiras reactivas de glucosa durante este período de tiempo [42].

## CONCLUSIÓN

Aunque hay muchos estudios que se han centrado en la DMT2 o en la diabetes en general, se sabe mucho menos acerca de la repercusión de la COVID-19 en la DMT1. Hasta donde nosotros sabemos, esta es una de las primeras revisiones centradas en la DMT1 y la COVID-19. Identificamos 21 estudios en los que se resaltaron varias áreas de interés emergentes.

En primer lugar, los estudios de la infección de COVID-19 en pacientes con una DMT1 preexistente han mostrado que las tasas de hospitalización son similares a las observadas en la población general. Esto contradice las tasas de hospitalización más altas observadas en pacientes con DMT2. Aunque se ha observado una asociación independiente de la hiperglucemia con un aumento de la morbilidad y mortalidad hospitalarias [17], los estudios en los que se ha examinado la repercusión del control de la HbA1c en los resultados de la COVID-19 han mostrado resultados diversos [13<sup>■</sup>,15<sup>■</sup>]. Varios estudios han indicado unas tasas superiores de CAD y de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con una DMT1 preexistente y COVID-19, tal como se ha observado también en los pacientes con DMT2. Existen diferencias raciales en los pacientes con COVID-19 y DMT2 y dos estudios han mostrado que el riesgo de mortalidad en la COVID-19 es también superior en los individuos negros y asiáticos con DMT1 [14<sup>■</sup>,15<sup>■</sup>].

En segundo lugar, los estudios de la incidencia de la DMT1 durante la pandemia han producido resultados diversos, pero en unos pocos estudios se ha resaltado un aumento de las tasas de CAD grave. Es posible que el temor a la exposición a la COVID-19 o a los hospitales sobrecapados haya hecho que algunos pacientes sean reacios a acudir a los sistemas de asistencia sanitaria. La reducción sustancial de las visitas de urgencia pediátricas, que fue de entre un 72% y un 88%, en marzo de 2020 durante el confinamiento de Italia, ilustra también esta posible preocupación [43]. Aunque es posible que el aumento del nivel de estrés y el SARS-CoV-2 influyan en la autoinmunidad y den lugar a un aumento de la incidencia de DMT1, las medidas de

confinamiento que son muy distintas en diferentes países, pueden reducir la exposición a infecciones frecuentes y retrasar la aparición de la DMT1 en algunos pacientes.

En tercer lugar, nuestra revisión resalta las teorías emergentes que indican que el virus SARS-CoV-2 puede afectar directamente a la función de las células  $\beta$  del páncreas. Una reciente presentación de un caso propone mecanismos para explicar la acción del SARS-CoV-2, incluida una lesión citolítica directa de las células  $\beta$  causante de una diabetes insulino dependiente sin la enfermedad autoinmunitaria clásica [33]. Esto difiere de los mecanismos que se han resaltado anteriormente, derivados de determinantes ambientales de la diabetes, en un estudio en jóvenes que describió un aumento del riesgo de autoinmunidad de las células de los islotes pancreáticos en pacientes con infecciones respiratorias frecuentes, incluidas las producidas por coronavirus [44].

Por último, nuestra revisión examinó los estudios que han investigado la repercusión de la pandemia en el control ambulatorio de la glucemia, que en general han mostrado un efecto favorable. A pesar de la preocupación generada por los factores estresantes que intensifican la hiperglucemia, los estudios realizados en Italia y España han puesto de manifiesto una cierta mejora a corto plazo en diversos parámetros indicativos del control de la glucemia durante la cuarentena. En muchos de estos estudios se incluyó a pacientes que utilizaban tecnologías avanzadas para la diabetes, como la monitorización continua de la glucosa y los sistemas de bomba de insulina de bucle cerrado híbridos. Sin embargo, en un estudio realizado en India se observó un empeoramiento del control, lo cual resalta la necesidad de llevar a cabo nuevos estudios para determinar de qué manera factores como la geografía, la posición socioeconómica y el acceso a la tecnología de la diabetes pueden influir en el tratamiento de la DMT1 durante el confinamiento.

Muchos de estos hallazgos iniciales deben interpretarse con precaución, dado el bajo número de pacientes con DMT1 y su origen en centros seleccionados, que limitan la posibilidad de generalización de los resultados. En los estudios incluidos en esta revisión no se utilizaron definiciones uniformes de resultados clínicos de interés solapados, y es posible que hayan utilizado ajustes para factores de confusión diferentes (en algunos casos, no se aplicó ajuste alguno). Además, en muchos de los estudios, la prevalencia de la DMT1 fue inferior a la esperada, por lo que puede haber habido también una clasificación errónea de alguno de los casos. Así pues, estos resultados iniciales tienen interés, pero serán precisos más estudios antes de poder extraer conclusiones definitivas.

Globalmente, la interrelación entre la DMT1 y la COVID-19 continúa evolucionando. Aunque los estudios observacionales más pequeños tienen limitaciones, han ayudado a mejorar nuestro conocimiento de la prevalencia, las formas de presentación clínica y los resultados de la COVID-19 y la DMT1. Deberá haber futuras iniciativas que se centren en estudios amplios de base poblacional, con la agrupación de las series de datos existentes de diversos sistemas y regiones con el empleo de algoritmos validados para la identificación de la DMT1 con objeto de disponer de un tamaño muestral mayor y unos resultados más generalizables. Aunque son necesarios estudios para examinar las repercusiones a corto plazo de la pandemia, los estudios centrados en los resultados a más largo plazo serán también un campo de estudio crítico.

### Agradecimientos

Ninguno.

### Apoyo económico y patrocinio

T.M. recibe apoyo del Department of Veterans Affairs (bajo los acuerdos QUE15-286 y CSP2002), del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) de los NIH dentro de la subvención R18DK105464, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dentro de la subvención U18DP006535, del Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) dentro de la subvención SDM-2018C2-13543 y de la University of California at Los Angeles (UCLA).

### Conflictos de intereses

No hay conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Se han resaltado los artículos de mayor interés, publicados en el período anual de la revisión, de la siguiente forma:

- de especial interés
- de extraordinario interés

1. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199–1207.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Epidemiological Update. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. [Accessed 21 September 2020].
3. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance: United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759–765.
4. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area [published correction appears in doi: 10.1001/jama.2020.7681]. *JAMA* 2020; 323:2052–2059.
5. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and preexisting type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020; 31:1068–1077.e3.
6. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36. doi:10.1002/dmrr.3319.

7. Shi Q, Zhang X, Jiang F, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: a two-center, retrospective study. *Diabetes Care* 2020; 5:14.
8. Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30:1236–1248.
9. Kaufman FR, Devgan S. An increase in newly onset IDDM admissions following the Los Angeles earthquake. *Diabetes Care* 1995; 18:422.
10. Vamvini M, Lioutas V-A, Middelbeek RJW. Characteristics and diabetes control in adults with type 1 diabetes admitted with COVID-19 infection. *Diabetes Care* 2020; 43:e120–e122.
11. Ebekozien OA, Noor N, Gallagher MP, Alonso GT. Type 1 diabetes and COVID-19: preliminary findings from a multicenter surveillance study in the US. *Diabetes Care* 2020; 43:e83–e85.
12. Vangoitsenhoven R, Martens PJ, van Nes F. No evidence of increased hospitalization rate for COVID-19 in community-dwelling patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2020. doi: 10.2337/dc20-1246.

Un análisis retrospectivo llevado a cabo en Bélgica en el que, de un total de 1525 pacientes con DMT1, cinco (0,21%) fueron ingresados para el tratamiento de la COVID-19, lo cual es un resultado similar al de los 15.239 (0,17%) de la población general que fueron hospitalizados por COVID-19.

13. Wargny M, Gourdy P, Ludwig L, et al. Type 1 diabetes in people hospitalized for COVID-19: new insights from the CORONADO study. *Diabetes Care* 2020; 43:e174–e177.

Se trata de un análisis retrospectivo realizado en Francia, en el que se examinaron las características clínicas y el pronóstico inicial de los pacientes con DMT1 hospitalizados por COVID-19. La cohorte la formaron 56 pacientes con DMT1, 13 de los cuales (23,2%) presentaron el criterio de valoración principal consistente en la intubación traqueal o la muerte en los 7 primeros días tras el ingreso. Los pacientes con DMT1 que presentaron el criterio principal de valoración fueron de mayor edad y mostraron una mayor frecuencia de hipertensión que los demás.

14. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:813–822.

Se trata de un estudio amplio de población general en el que se evaluó el riesgo de muerte en el hospital por COVID-19 en el Reino Unido. Tras aplicar un ajuste respecto a edad, sexo, marginación, origen étnico y región geográfica, se observó una *odds ratio* para la muerte hospitalaria debida a la COVID-19 3,5 veces superior en los pacientes con DMT1 y 2,0 superior en los pacientes con DMT2 en comparación con las personas sin diabetes.

15. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:823–833.

Se trata de un estudio de cohorte amplio, de base poblacional, de pacientes con diabetes del Reino Unido, en el que se identificó a 464 pacientes con DMT1 y muerte relacionada con la COVID-19. Se observó que el sexo masculino, la mayor edad, la disfunción renal, el origen étnico no blanco, la marginación socioeconómica y el ictus y la insuficiencia cardiaca previos se asociaban a un aumento de la mortalidad relacionada con la COVID-19 tanto en los pacientes con DMT1 como en los pacientes con DMT2.

16. Al Hayek AA, Robert AA, Alotaibi ZK, Al Dawish M. Clinical characteristics of hospitalized and home isolated COVID-19 patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14:1841–1845.

17. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Crit Care* 2013; 17:R37.

18. Mendez CE, Umpierrez GE. Management of type 1 diabetes in the hospital setting. *Curr Diab Rep* 2017; 17:98.

19. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, et al. Steroid hyperglycemia: prevalence, early detection and therapeutic recommendations: a narrative review. *World J Diabetes* 2015; 6:1073–1081.

20. Zampino R, Mele F, Florio LL, et al. Liver injury in remdesivir-treated COVID-19 patients. *Hepatol Int* 2020; 14:881–883.

21. Hage MP, Al-Badri MR, Azar ST. A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2014; 5:77–85.

22. Baretic M. Case report of chloroquine therapy and hypoglycaemia in type 1 diabetes: what should we have in mind during the COVID-19 pandemic? *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14:355–356.

23. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS* 2004; 18:641–649.

24. Kamrath C, Mökemöler K, Biester T, et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA* 2020; 324:801–804.

25. Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, et al. Did the COVID-19 lockdown affect the incidence of pediatric type 1 diabetes in Germany? *Diabetes Care* 2020; 43:e172–e173.

26. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, et al. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the UK. *Diabetes Care* 2020; 43:e170–e171.

27. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, et al. Diabetes study group of the Italian society for pediatric endocrinology and diabetes. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care* 2020; 43:2870–2872.

28. Op de Beeck A, Eizirik DL. Viral infections in type 1 diabetes mellitus: why the  $\beta$  cells? *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:263–273.
29. 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; 181:271–280.e8.
30. Fignani D, et al. SARS-CoV-2 receptor angiotensin I-converting enzyme type 2 is expressed in human pancreatic islet  $\beta$ -cells and is upregulated by inflammatory stress. *Frontiers in Endocrinology*. doi: 10.3389/fendo.2020.596898.
31. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010; 47:193–199.
32. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020; 63:457–460.
33. Hollstein T, Schulte DM, Schulz J, et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nat Metab* 2020; 2:1021–1024.
34. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-onset diabetes in COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383:789–790.
35. 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; 22:431–439.
36. Capaldo B, Annuzzi G, Creanza A, et al. Blood glucose control during lockdown for COVID-19: CGM metrics in Italian adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43:e88–e89.
37. Fernández E, Cortazar A, Bellido V. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 166:108348.
38. Mesa A, Viñals C, Pueyo I 1st, et al. The impact of strict COVID-19 lockdown in Spain on glycemic profiles in patients with type 1 Diabetes prone to hypoglycemia using standalone continuous glucose monitoring. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 167:108354.
39. Tornese G, Ceconi V, Monasta L, et al. Glycemic control in type 1 diabetes mellitus during COVID-19 quarantine and the role of in-home physical activity. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22:462–467.
40. Longo M, Caruso P, Petrizzo M, et al. Glycemic control in people with type 1 diabetes using a hybrid closed loop system and followed by telemedicine during the COVID-19 pandemic in Italy. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 169:108440.
41. Schiaffini R, Barbetti F, Rapini N, et al. School and preschool children with type 1 diabetes during COVID-19 quarantine: the synergic effect of parental care and technology. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 166:108302.
42. Verma A, Rajput R, Verma S, et al. Impact of lockdown in COVID 19 on glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14:1213–1216.
43. Lazzzerini M, Barbi E, Apicella A, et al. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4:e10–e11.
44. Lönnrot M, Lynch KF, Elding Larsson H. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. *Diabetologia* 2017; 60:1931–1940.

# Cuestionario de acreditación

Acreditación solicitada a la Comisión de formación continuada para las profesiones sanitarias de la Comunidad de Madrid.

Para realizar la evaluación del curso debe acceder a la página [www.cursocurrentopinionendocrinology.com](http://www.cursocurrentopinionendocrinology.com)

Recuerde que para obtener la acreditación deberá contestar correctamente a un 80% de las preguntas.

---

## 1. Sobre el hipogonadismo masculino:

- A. Afecta al 30% del grupo de varones con edad de 40-79 años.
- B. La *Endocrine Society* ha establecido como límite inferior de la normalidad una concentración de testosterona de 264 ng/dl.
- C. El diagnóstico se establece con dos valores de testosterona a primera hora de la mañana inferiores a 300 ng/día.
- D. Todas son ciertas.

---

## 2. Sobre la relación entre el síndrome metabólico y el hipogonadismo indique la falsa:

- A. El hipogonadismo de nueva aparición es 6-7 veces más frecuente en los varones que presentan un síndrome metabólico en la situación inicial.
- B. Los hombres con síndrome de Klinefelter tienen mayor riesgo de presentar síndrome metabólico.
- C. La reducción de peso no modifica de forma significativa los niveles de testosterona total.
- D. El tratamiento sustitutivo de testosterona mejora los componentes del síndrome metabólico.

---

## 3. Sobre la relación del hipogonadismo y la diabetes tipo 2:

- A. La prevalencia del hipogonadismo en los hombres con diabetes tipo 2 es del 10-20%.
- B. Los niveles de testosterona en los hombres con diabetes tipo 2 no difieren de los de los sujetos sin diabetes.
- C. El tratamiento con testosterona en los hombres con hipogonadismo mejora el control de la glucemia y la resistencia a la insulina.
- D. La eficacia del tratamiento con testosterona se observa cuando no se combina con modificaciones del estilo de vida.

---

## 4. Respecto al tratamiento de la diabetes tipo 1:

- A. El 50% de los adultos con diabetes tipo 1 mantienen valores de HbA1c inferiores al 7,0%.
- B. Las insulinas actuales permiten reproducir la secreción fisiológica de la insulina sin efectos secundarios relevantes.
- C. La insulina es la única hormona deficitaria en la diabetes tipo 1 y los tratamientos adyuvantes no insulínicos no pueden tener utilidad clínica.
- D. Todas son falsas.

---

## 5. El tratamiento adyuvante con metformina en la diabetes tipo 1:

- A. Está recomendado en los pacientes con diabetes tipo 1 con sobrepeso.
- B. Puede reducir la dosis diaria de insulina y el peso corporal.
- C. Incrementa el riesgo de hipoglucemia grave y cetoacidosis diabética.
- D. La reducción de la HbA1c es consistente a largo plazo.

---

## 6. Sobre el tratamiento con agonistas de los receptores de GLP-1 y con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 en los pacientes con diabetes tipo 1:

- A. Los agonistas de los receptores de GLP-1 tienen un efecto clínicamente significativo sobre la HbA1c e independiente de la concentración de péptido C.
- B. Los agonistas de los receptores de GLP-1 ofrecen efecto beneficioso en pacientes con obesidad y concentraciones detectables de péptido C.
- C. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 no mejoran el control de la glucemia pero reducen el peso.
- D. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 no aumentan el riesgo de hipoglucemia y cetoacidosis diabética.

---

**7. De los siguientes factores indique los que se han asociado con mayor riesgo de cetoacidosis durante la hospitalización en los pacientes con diabetes tipo 1:**

---

- A. El empleo de un algoritmo estandarizado de tratamiento.
- B. El uso de iSGLT.
- C. La diabetes inducida por inhibidores del punto de control inmunitario.
- D. La infección por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave.

---

**8. De los siguientes indique la que considera que no constituye una limitación para la utilización de la monitorización continua de glucosa durante la hospitalización:**

---

- A. La escasa evidencia sobre su eficacia y la falta de experiencia de los responsables de la atención.
- B. La interferencia de medicamentos que pueden reducir la exactitud.
- C. La menor exactitud durante la hipoglucemia.
- D. Su utilización se asocia a mayor riesgo de hipoglucemia.

---

**9. Sobre la infección por COVID-19 en los pacientes con diabetes tipo 1 preexistente:**

---

- A. Las tasas de hospitalización por COVID-19 es superior en los pacientes con diabetes tipo 1 que en aquellos sin diabetes.
- B. La probabilidad de muerte en el hospital en los pacientes con diabetes tipo 1 es similar a la de la población sin diabetes.
- C. En los pacientes con diabetes tipo 1 la repercusión del nivel de la HbA1c en los resultados de la COVID-19 no es consistente.
- D. La edad avanzada y la hipertensión no se asocian con un aumento del riesgo de intubación y de mortalidad en los pacientes con diabetes tipo 1.

---

**10. Sobre la interrelación entre la diabetes tipo 1 y la COVID-19:**

---

- A. Durante la cuarentena mejoró el control glucémico de los pacientes ambulatorios con diabetes tipo 1.
- B. El virus SARS-CoV-2 puede afectar directamente a la función de las células  $\beta$  del páncreas.
- C. Durante la pandemia hubo mayor incidencia de diabetes tipo 1.
- D. Todas son ciertas.

Por cortesía de:

