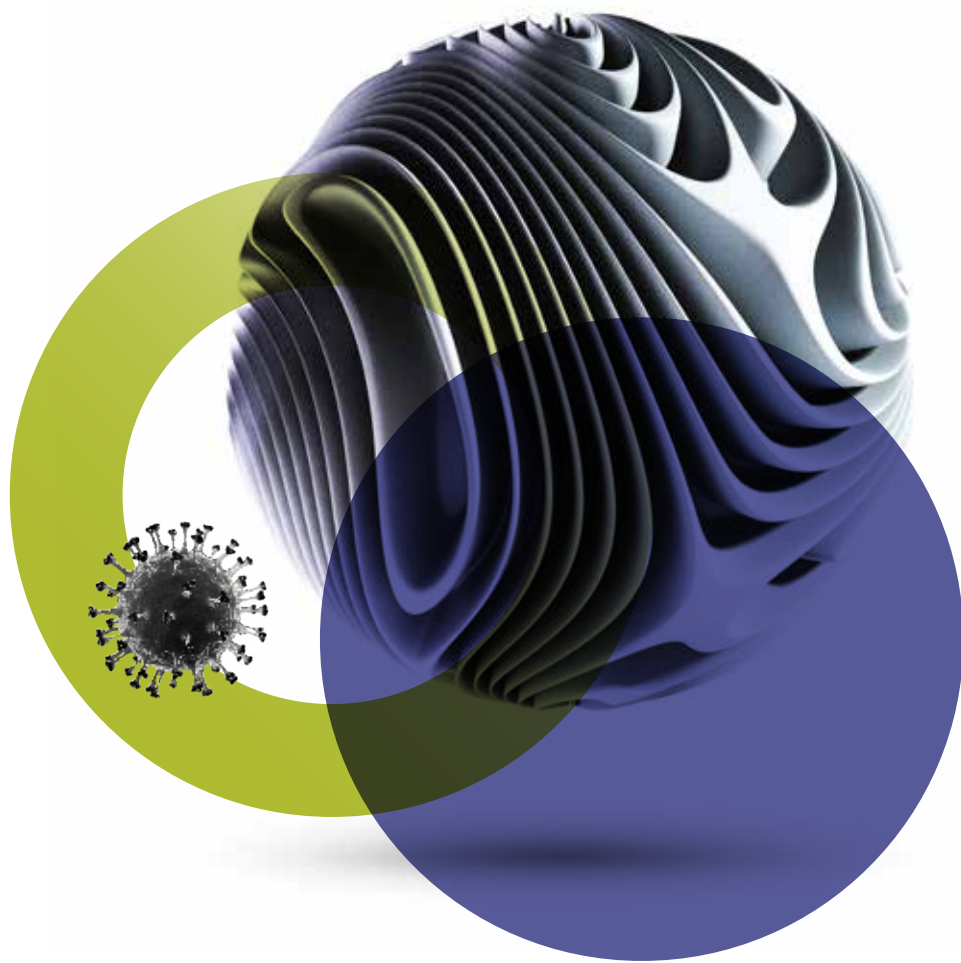


COVID-19 y diabetes



Virginia Bellido Castañeda
Antonio Pérez Pérez

TÍTULO ORIGINAL:
COVID-19 y diabetes

Autores:

Virginia Bellido Castañeda

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Antonio Pérez Pérez

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Barcelona

Depósito legal: B 7723-2021

© 2021. Sanofi-Aventis, S.A.

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



Euromedice, Ediciones Médicas, S.L.

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

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



Índice

Diabetes y COVID-19	2
COVID-19 en las personas con diabetes	3
Tratamiento de la diabetes en época de COVID-19. Cómo gestionar la enfermedad y los fármacos en diversas situaciones	6
Asistencia a los pacientes con diabetes en época de COVID-19 y tras COVID-19.....	13
Bibliografía.....	15



Diabetes y COVID-19

La diabetes mellitus (DM) es una afección médica que puede tener un gran impacto en las personas que la padecen y también para la sociedad, por los elevados costes derivados de la atención, especialmente de las complicaciones. En presencia de una pandemia como la de la COVID-19, se agrava la situación, ya que la presencia de DM confiere mayor riesgo de hospitalizaciones prolongadas y mortalidad. Además de los efectos directos en la salud, la ausencia de atención regular debido a los cierres de consultas médicas y el aislamiento social, en combinación con cambios en la dieta, la actividad física y el cuidado personal, son factores que

favorecen el deterioro del control y dificultan la detección de las complicaciones. El resultado de todos estos elementos es el potencial empeoramiento de los resultados clínicos de los pacientes con DM.

En esta monografía, consideramos el impacto de la pandemia por COVID-19 en la población con DM, incluyendo las implicaciones para la salud a corto y largo plazo, y cómo hacer frente a la amenaza que representan para la salud de las personas con DM unos servicios de salud más limitados y los cambios en el estilo de vida inducidos por la pandemia.



COVID-19 en las personas con diabetes

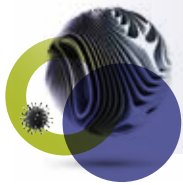
Impacto de la diabetes en la COVID-19

La DM es una de las comorbilidades más frecuentes en personas con COVID-19 y, aunque la presencia de DM no parece aumentar el riesgo de infección, es un factor de riesgo de mal pronóstico. La prevalencia de DM en las personas con COVID-19 varía ampliamente según las series publicadas entre el 7 y el 30 %. En un metanálisis de 12 estudios en población china, incluyendo a pacientes ambulatorios y hospitalizados, la prevalencia de DM fue del 10,3 %, superponible o incluso ligeramente inferior a la prevalencia de DM en población china ajustada por edad¹. En el registro inglés, en el que se incluyeron 61 414 470 sujetos vivos registrados en atención primaria, el 0,4 % tenía registrado el diagnóstico de DM tipo 1 (DM1), el 4,7 % el de DM tipo 2 (DM2) y el 0,1 % el de otros tipos de DM². Otros estudios muestran que la DM está presente en, aproximadamente, el 20 % de las personas infectadas por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), y es una de las comorbilidades más comunes junto con la hipertensión arterial, la obesidad y la enfermedad cardiovascular³⁻⁵.

Una vez adquirida la COVID-19, la DM aumenta la gravedad y mortalidad de la enfermedad de forma que los pacientes con DM o hiperglucemia no controlada presentan un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria, complicaciones cardíacas y más del doble de probabilidades de ser ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), y la mortalidad es hasta tres veces mayor en comparación con la de los pacientes sin DM o hiperglucemia no controlada^{2,6-9}. En el registro de Inglaterra, el 30 % de las muertes por COVID-19 ocurrió en personas con DM, y el riesgo de morir es casi tres veces mayor para las personas con DM1 y casi el doble para aquellas con DM2, en comparación con los que no tienen DM². Además del impacto en la salud, la pandemia por COVID-19 conlleva un gran impacto en la utilización de recursos y el coste sanitario. En Estados Unidos, se ha estimado que el coste médico directo promedio durante el curso de la infección podría duplicarse o triplicarse si el paciente tiene comorbilidades como la DM¹⁰.

En la actualidad no se conocen las causas que justifiquen la mayor gravedad de la infección por COVID-19 en personas

con DM¹¹. La existencia de base en la DM de un estado de inflamación crónica, el deterioro de la respuesta inmunológica y la alteración de la coagulación podrían estar entre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que contribuyen al aumento de la morbimortalidad de la COVID-19 en las personas con DM. La alta prevalencia de DM en casos graves de COVID-19 podría reflejar la mayor prevalencia de DM2 en personas mayores. Además, la DM en la edad avanzada está asociada con enfermedades cardiovasculares y obesidad, lo que en sí mismo podría ayudar a explicar la asociación con los resultados fatales de COVID-19. Sin embargo, la asociación de la DM con el peor pronóstico se mantiene en pacientes más jóvenes y sin hipertensión⁷. Lo que sí está claro es el efecto de la hiperglucemia en el pronóstico de la COVID-19. En la actualidad disponemos de estudios que han demostrado que la hiperglucemia en el momento del ingreso en el hospital es un predictor de muerte y otros resultados de gravedad de COVID-19^{12,13}. El registro español de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)-COVID-19¹³, en el que se incluyeron 11 312 pacientes (el 18,9 % con DM previa) hospitalizados por COVID-19 en 109 hospitales, mostró que en los pacientes no críticos que presentaban hiperglucemia en el momento del ingreso, independientemente de si existía DM previa o no, la hiperglucemia condiciona mayor riesgo de desarrollar complicaciones y mayor mortalidad y que este riesgo aumenta cuando el grado de hiperglucemia es mayor. Un estudio retrospectivo con 1544 pacientes con COVID-19 de 91 hospitales de Estados Unidos¹², además de confirmar el valor predictivo de la hiperglucemia en el momento del ingreso hospitalario, demuestra que la hipoglucemia también se asocia con peores resultados en pacientes con COVID-19 y que la glucemia durante los primeros 2-3 días del ingreso mejora el valor predictivo de la glucemia inicial en los pacientes no críticos. Conseguir glucemias <140 mg/dl o de 141 a 180 mg/dl entre 2-3 días posteriores al ingreso se asocia con una reducción de la mortalidad en los pacientes no ingresados en la UCI. Además, aunque claramente insuficientes, los datos disponibles respaldan que el control glucémico óptimo durante la hospitalización podría tener efectos beneficiosos sobre los resultados clínicos en pacientes con DM y COVID-19. En un estudio realizado en 59 pacientes con COVID-19 hospitalizados en dos hospitales



italianos¹⁴, el tratamiento con una infusión de insulina hasta alcanzar niveles de glucemia <140 mg/dl en 15 sujetos con hiperglucemia mejoró el pronóstico respecto a los pacientes que no recibieron la infusión de insulina. Además, los niveles de interleucina 6 y dímero D se redujeron después de tratar la hiperglucemia.

Dentro de los potenciales mecanismos específicos que podrían desempeñar un papel en la infección por COVID-19, se han involucrado la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) y la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)^{11,15}. La ACE2 se ha identificado como el receptor de la proteína de superficie del coronavirus y la infección por COVID-19 reduce la expresión de ACE2, lo que induce daño celular, hiperinflamación e insuficiencia respiratoria. La hiperglucemia aguda regula al alza la expresión de ACE2 en las células, lo que podría facilitar la entrada de células virales. Sin embargo, se sabe que la hiperglucemia crónica regula negativamente la expresión de ACE2 haciendo que las células sean vulnerables a los efectos del virus. En estudios celulares, la DPP4 se identificó como un receptor funcional para el coronavirus humano-Erasmus Medical Center (HCoV-EMC), y los anticuerpos dirigidos contra la DPP4 inhibieron la infección por HCoV-EMC de las células primarias¹⁵. Actualmente, se desconoce si estos mecanismos también se aplican a la COVID-19 y si el tratamiento de la DM con inhibidores de la DPP4 (iDPP4) en la práctica clínica influye en el curso de la infección.

Impacto de la COVID-19 en la diabetes

La DM no solo es un factor de riesgo de mayor gravedad de la COVID-19, sino que además la infección afecta a las personas con DM de forma directa (al agravar una DM previa e incluso induciendo DM de nueva aparición) o indirecta, como consecuencia de las restricciones derivadas de la cuarentena durante la epidemia de COVID-19.

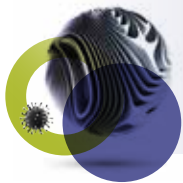
Efectos de la infección por COVID-19 en el control glucémico

En los pacientes con DM hospitalizados por COVID-19, los escasos datos disponibles muestran que el control glucémico es inadecuado. En un estudio que analiza los datos del perfil glucémico durante el ingreso, se ha descrito un 39,1 % de valores por encima de 180 mg/dl y un 37,8 % del tiempo del ingreso con glucemias medias por encima de 180 mg/dl¹⁶. En otro estudio realizado en Estados Unidos¹², más de la mitad de los pacientes en la UCI (56 %) y fuera de la UCI (53 %) no alcanzaron los niveles de glucosa en sangre objetivo en los primeros dos o tres días, y en un estudio realizado en China el 56,6 % de las determinaciones de glucemia capilar eran superiores al objetivo recomendado (140-180 mg/dl)¹⁷. En los

pacientes que requieren insulina, la infección por SARS-CoV-2 se asoció con requerimientos de insulina muy elevados, alcanzando dosis de 201 UI por día (2,2 UI/kg/día)¹⁸, y estos altos requerimientos se asocian con los niveles de citocinas inflamatorias. En los pacientes con COVID-19, de forma similar a lo observado con otras infecciones graves, se han descrito descompensaciones cetoacidóticas en pacientes con DM2. En una revisión sistemática, el 77 % de los pacientes con COVID-19 que desarrollaron cetoacidosis tenían DM2 subyacente, y en 10 pacientes se diagnosticó DM al ingreso; 7 de ellos presentaron una hemoglobina glucosilada >9,5 %¹⁹. La fisiopatología de estas manifestaciones de la DM es compleja y, probablemente, va más allá de la bien establecida respuesta de estrés asociada con una enfermedad grave y la glucotoxicidad inducida por la hiperglucemia mantenida. El medio proinflamatorio inducido por COVID-19 puede conducir a un alto grado de resistencia a la insulina, aumentando así el requerimiento de insulina. La célula β pancreática expresa ACE2, que puede contribuir a que el virus se internalice en los islotes pancreáticos y dañar las células β , de manera que cause una deficiencia de insulina. Este efecto agravaría el curso de la DM y provocaría hiperglucemia aguda incluso en personas sin DM²⁰. El déficit de insulina en un escenario de alta resistencia a esta también podría justificar la frecuente observación de casos de cetosis y cetoacidosis diabética grave en el momento del ingreso hospitalario²¹. Además, los fármacos utilizados frecuentemente en la atención clínica de pacientes con COVID-19, como los glucocorticoides sistémicos o los agentes antivirales, contribuyen a empeorar el control glucémico y condicionan grandes excursiones glucémicas a lo largo de las 24 horas^{22,23}. Por otro lado, también se ha informado de un número elevado de episodios hipoglucémicos en el momento del ingreso hospitalario, probablemente favorecidos por la anorexia inducida por COVID-19 sin la adaptación concomitante de fármacos hipoglucemiantes^{17,24}. Finalmente, la incorporación en la atención de los pacientes con COVID-19 de profesionales relativamente poco familiarizados con el manejo de la hiperglucemia y la necesidad de prevenir la exposición al virus también pueden ser un obstáculo para el control glucémico en los pacientes con COVID-19. Por lo tanto, el deterioro del control glucémico en pacientes con DM y la hiperglucemia en pacientes sin DM previa se considera una complicación de la COVID-19.

Efectos de las restricciones derivadas de la pandemia por COVID-19 sobre la diabetes

La pandemia por COVID-19 supuso y sigue siendo un gran desafío para la población con DM, ya que sus rutinas normales se han visto interrumpidas de forma brusca para respetar las medidas de distanciamiento social. El efecto inmediato es que se ha visto afectada enormemente su capacidad para acceder y recibir atención médica, obtener medicamentos y material de control



para la DM, mantener un estilo de vida saludable y conexiones sociales. Aunque la información sobre las consecuencias indirectas de la pandemia por COVID-19 sobre la DM es limitada, empezamos a tener datos que permiten valorar el impacto de la primera ola.

En la DM1, los estudios realizados en España en pacientes que utilizan monitorización continua de glucosa (MCG) o monitorización flash de glucosa (MF) muestran que durante la cuarentena no hubo modificaciones (e incluso hubo efectos beneficiosos) sobre el control glucémico^{25,26}. Se ha especulado con que esta mejoría podría estar relacionada con poder dedicar más tiempo al control de la DM, tener horarios más regulares y menor estrés relacionado con desplazamientos y el trabajo. Sin embargo, estos resultados probablemente no son aplicables a personas con DM1 menos motivadas por el control, que no utilizan MCG o cuya situación sociolaboral compite por el tiempo dedicado al manejo de la DM. Entre los 763 sujetos con DM1 que participaron en el Taking Control of Your Diabetes en Estados Unidos, el 46 % refería que la pandemia le dificultaba el manejo de la DM, y en alrededor del 25 % hubo un aumento en la frecuencia de niveles altos de glucemia y en la variabilidad de esta²⁷. Finalmente, de los 603 pacientes con DM1 que participaron en una encuesta web en España, dos tercios referían deterioro del control glucémico, y 4 de cada 10, aumento de peso²⁸.

La población con DM2 es mucho más heterogénea que la población con DM1 en aspectos tan relevantes como el tratamiento, la monitorización del control y la competencia para realizar autoajustes del tratamiento y en la utilización de herramientas que facilitan la consulta remota. Los resultados de la encuesta realizada a la población del Taking Control of Your Diabetes (en la que participaron 763 sujetos con DM1 y 619 con DM2) muestran que el impacto del confinamiento sobre el manejo de la DM fue similar en ambas poblaciones²⁷. Ambas poblaciones eran predominantemente blancas no hispanas, tenían buen nivel de educación, el control glucémico era bueno y, en el caso de los pacientes con DM2, el 46 % recibía tratamiento con insulina y el 25 % usaba MCG. En un estudio realizado con 114 pacientes con DM2 seguidos en un centro de tercer nivel en Italia, el confinamiento indujo un empeoramiento del control metabólico a corto plazo en el 26 % de los pacientes previamente bien controlados²⁹. Por las características de las poblaciones estudiadas y el entorno asistencial, estos datos no son aplicables a la población general con DM2, especialmente en aquellos pacientes en que la intervención del sistema sanitario es imprescindible para la monitorización del control y la intensificación del tratamiento. Además, tenien-

do en cuenta que los datos publicados son a muy corto plazo y el carácter progresivo de la DM2, es de esperar que la ausencia o reducción de la monitorización y de intensificación del tratamiento conlleve mayor deterioro del control a más largo plazo. En este sentido, es preocupante la enorme reducción (77-84 %) en la determinación de hemoglobina glucosilada y la reducción en la prescripción de metformina e insulina, particularmente en personas mayores con DM2, en la cohorte de 13 352 550 pacientes incluidos en los registros médicos electrónicos de 1709 consultorios generales del Reino Unido y seguida entre marzo y julio de 2020³⁰. En el mismo sentido van los cambios en la terapia hipoglucemiante producidos en pacientes con DM2 en Alemania entre enero y julio de 2019 (N = 79 268) y entre enero y julio de 2020 (N = 85 046). Respecto a 2019, en 2020 hubo una disminución en el número de personas con ≥ 1 cambio en la medicación: -15 %, iDPP4; -3 %, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2); 0 %, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1); -6 %, otros fármacos hipoglucemiantes orales; y -21 %, insulina³¹. Otra consecuencia indirecta de la pandemia por COVID-19 en la población con DM2 es la que afecta al diagnóstico de esta, al requerir pruebas diagnósticas indicadas y realizadas en el entorno de la atención clínica. En el Reino Unido, dentro de los primeros cuatro meses del confinamiento, hubo una reducción del 69-70 % en nuevos diagnósticos de DM2, lo que representaría no realizar o retrasar más de 45 000 diagnósticos en este período³⁰. Globalmente, todos estos datos son preocupantes, ya que la ausencia o retraso en el diagnóstico y en la monitorización de la DM impiden la toma de decisiones terapéuticas dirigidas a mejorar el control metabólico y prevenir el desarrollo o la progresión de complicaciones potencialmente graves a largo plazo.

Si bien en la actualidad se desconocen las implicaciones para la salud a largo plazo de la COVID-19 en las personas con DM, los datos disponibles indican que incluso una interrupción a corto plazo en la atención puede ser catastrófica. El impacto es especialmente importante en personas mayores, de áreas desfavorecidas y con menor capacidad para la automonitorización y el autoajuste del tratamiento. La prolongación de la pandemia y las restricciones en la atención clínica eficaz agravarán la situación. Para minimizar las repercusiones es necesario garantizar que los pacientes reciban una atención clínica eficiente que contemple las diferentes prestaciones, incluido el cribado de la enfermedad en las personas de riesgo, la educación y la monitorización del control y de las complicaciones, en visitas presenciales o remotas, y la adaptación del tratamiento de la DM en un contexto de COVID-19.

Tratamiento de la diabetes en época de COVID-19. Cómo gestionar la enfermedad y los fármacos en diversas situaciones

Paciente con diabetes sin COVID-19, con confinamiento y falta de ejercicio físico

Es esencial sensibilizar a todas las personas con DM sobre la importancia de mantener un buen control glucémico durante la pandemia por COVID-19, ya que la estabilidad glucémica puede ayudar a tener un curso clínico más leve en caso de contraer la infección³². Para alcanzar un buen control glucémico es importante un enfoque terapéutico individualizado y adaptado a la situación clínica. La alimentación equilibrada, la realización de ejercicio físico regular, la estabilidad psicológica y un ajuste adecuado del tratamiento son elementos clave para la consecución de los objetivos de control. Es importante, además, el control de las comorbilidades asociadas a la DM, así como la vacunación rutinaria contra el neumococo y la gripe (tabla 1)³³.

Las medidas generales de salud pública, como el distanciamiento social, la higiene de manos, el uso de mascarillas y las medidas de confinamiento indicadas por las autoridades deben ser particularmente enfatizadas en todas las personas

con DM. Asimismo, se ha recomendado la implementación de servicios de telemedicina para limitar la exposición de las personas con DM, al tiempo que se garantiza la continuidad de la atención³⁴.

Se justifica una mayor vigilancia para la detección temprana de signos y síntomas (incluso los atípicos) de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con DM, y debe establecerse un umbral clínico más bajo para la sospecha de COVID-19 a fin de evitar retrasos en la prestación de asistencia sanitaria y resultados adversos en estos pacientes³⁵.

Dieta

La dieta es un componente esencial del control de la DM para mantener estables los niveles de glucosa en sangre. Ante una situación de confinamiento, en la que es posible que disminuya la actividad física y, por tanto, el gasto energético, es crucial limitar el consumo de alimentos muy calóricos y evitar picoteos. Es recomendable seguir una dieta con contenido calórico adecuado, variada y equilibrada, con una disminución del

Tabla 1. Recomendaciones generales para la prevención de la COVID-19 en personas con diabetes³³.

Medidas de higiene y distanciamiento social

Estilo de vida

- Dieta saludable: limitar azúcares refinados y grasas; evitar picoteos
- Ejercicio físico: evitar el sedentarismo; practicar ejercicio aeróbico regular (caminar, bicicleta, etc.) combinado con ejercicios de fuerza (pesas, goma elástica, empujar contra resistencia, etc.)
- Evitar el consumo de tabaco; evitar o disminuir el consumo de alcohol
- Manejo del estrés

Control glucémico

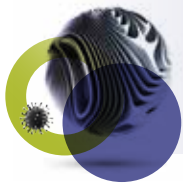
- Control frecuente de los niveles de glucosa
- Continuar con el tratamiento habitual, salvo contraindicaciones
- Considerar ajustes de dosis en función de ingesta y ejercicio físico
- Control de cuerpos cetónicos en la diabetes mellitus tipo 1, especialmente si la hiperglucemia es persistente (>250 mg/dl) o hay síntomas sugestivos de cetoacidosis (náuseas, vómitos, dolor abdominal, etc.)

Control de comorbilidades (obesidad, presión arterial, dislipemia, etc.)

Vacunación rutinaria frente a la gripe estacional y neumococo

Minimizar la exposición al SARS-CoV-2 (priorizar la telemedicina)

SARS-CoV-2: coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave.



consumo de grasas y azúcares refinados y una distribución de los hidratos de carbono individualizada según el tratamiento farmacológico y el perfil de glucemias³⁶. Se debe favorecer el consumo de hidratos de carbono de bajo índice glucémico como vegetales, frutas, cereales integrales y legumbres, y evitar alimentos de alto índice glucémico y alimentos procesados ricos en azúcares³⁷.

Ejercicio físico

La actividad física de intensidad moderada estimula el funcionamiento del sistema inmunitario y reduce el riesgo de infecciones virales de las vías respiratorias. Además, puede tener beneficios psicológicos y contribuye a reducir los niveles de estrés y ansiedad que se pueden presentar a raíz de la pandemia. Adoptar un plan de ejercicio regular podría no ser factible debido al distanciamiento social, las restricciones a las actividades al aire libre y la preocupación por el riesgo alto de propagación de la enfermedad en gimnasios y centros deportivos. Actividades como caminar en interiores o ejercicios de fuerza en casa pueden ser alternativas adecuadas para mantener un estilo de vida activo^{38,39}.

Como recomendación general, las personas con DM deben realizar al menos 150 minutos semanales de actividad aeróbica moderada-vigorosa, repartida al menos en 3 días, sin dejar más de 2 días consecutivos sin realizar actividad física. Si el ejercicio al aire libre está limitado, se puede sustituir por varias sesiones de 10-15 minutos de ejercicio aeróbico en casa (caminar, subir y bajar escaleras, etc.). Es aconsejable incluir 2-3 sesiones a la semana de ejercicio de resistencia en días no consecutivos (ejercicios de levantamiento de pesas, sentadillas, flexiones, abdominales, etc.). Además, en pacientes ancianos se aconsejan los ejercicios de flexibilidad y equilibrio 2-3 días por semana³⁷.

Monitorización de la glucosa

La frecuencia de los controles de glucosa se determina en función del tipo de DM, el tratamiento y el grado de control. En aquellos pacientes que tengan indicada la monitorización de glucosa, bien sea con glucemia capilar o con MCG o MF, es importante un control regular, aumentando la frecuencia de mediciones en caso de mal control, o en caso de sospecha de COVID-19. Aquellos pacientes que no dispongan de glucómetro deben saber reconocer los síntomas de una hiperglucemia y contactar con su equipo de profesionales sanitarios en caso de presentarlos.

En el caso de las personas con DM1 es importante, además, el control de los niveles de cuerpos cetónicos, en orina o preferiblemente en sangre, especialmente en caso de hiperglucemia persistente (cifras de glucosa >250 mg/dl).

Tratamiento farmacológico

Se debe aconsejar a los pacientes que continúen con su tratamiento habitual, salvo contraindicaciones, y que no suspendan ningún fármaco por su cuenta. En casos de mal control metabólico, es recomendable una valoración por el equipo de profesionales sanitarios responsables de la DM para realizar los ajustes necesarios en el tratamiento de cara a optimizar el control. En los pacientes en tratamiento con insulina, es preciso ajustar las dosis en función de los cambios en la ingesta y la actividad física. Asimismo, en aquellos en tratamiento con sulfonilureas, es recomendable ajustar la dosis en caso de disminución de la ingesta para evitar hipoglucemias. También es importante que las personas con DM tengan un suministro adecuado de sus medicamentos y el material necesario para el control de la DM en casa.

Pacientes con diabetes e infección por COVID-19 no hospitalizados

La mayoría de las personas con COVID-19 y DM desarrollarán una enfermedad leve que se puede tratar en el domicilio de acuerdo con las directrices locales. En estos casos, un contacto regular y el seguimiento por los servicios sanitarios son cruciales para identificar un deterioro del control o del estado clínico. Asimismo, la optimización del control glucémico es clave para reducir el riesgo de enfermedad grave. Para ello es fundamental la monitorización frecuente de los niveles de glucosa, una dieta saludable, una hidratación adecuada y el ajuste del tratamiento en casos de descompensación glucémica³³. La gestión integral de las comorbilidades y los factores de riesgo cardiovascular asociados son igualmente importantes durante este período³³ (figura 1).

Objetivos de control glucémico

Los objetivos de control glucémico deben ser individualizados en función de la edad, las comorbilidades, las complicaciones y la gravedad clínica de la infección. En general, se recomienda mantener los niveles de glucosa preprandiales entre 70 y 130 mg/dl y los posprandiales <180 mg/dl. En pacientes ancianos o frágiles se pueden plantear objetivos más laxos, priorizando evitar hipoglucemias⁴⁰.

En aquellos pacientes que utilicen sistemas de MCG se recomienda alcanzar un tiempo en rango entre 70 y 180 mg/dl mayor del 70 % y un tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dl) menor del 4 %. En pacientes ancianos o frágiles se recomienda alcanzar un tiempo en >50 % y un tiempo en hipoglucemia <1 %^{41,42}.

Monitorización de la glucosa

El control de los niveles de glucosa es clave para mantener un buen control glucémico durante la infección y detectar posibles

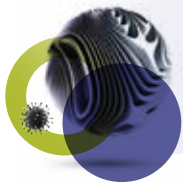
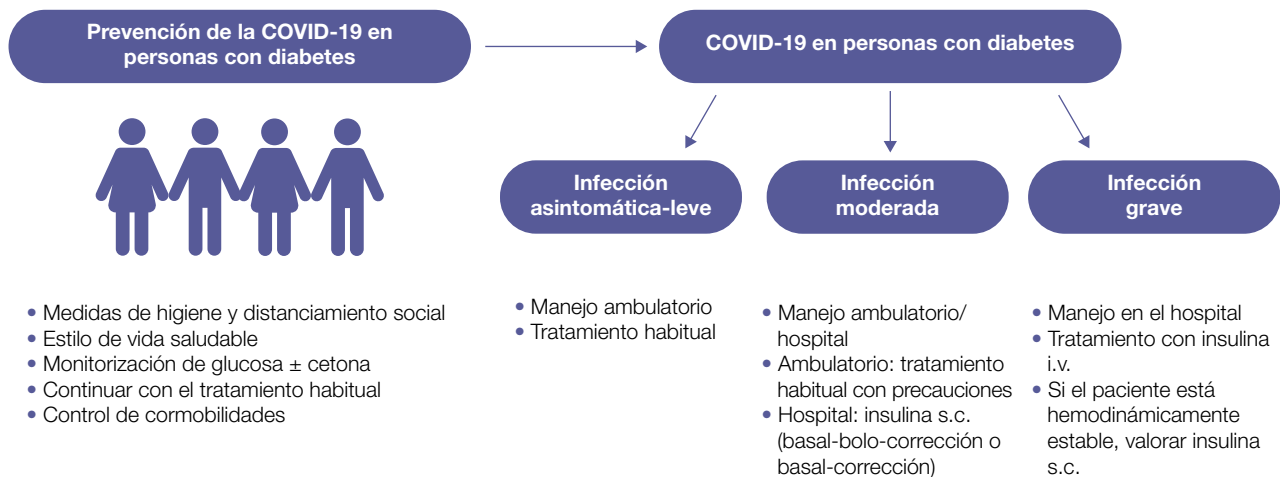


Figura 1. Recomendaciones generales para la prevención y manejo de la COVID-19 en personas con diabetes.



descompensaciones hiperglucémicas o hipoglucemias. El número de controles que se debe realizar dependerá del tipo de DM, el tratamiento y el grado de control. En cualquier caso, ante una infección por COVID-19, es recomendable aumentar el número de controles al día y analizar los resultados. El uso de sistemas de MCG o MF, así como glucómetros con posibilidad de descarga de datos y conexión a la nube, permiten la monitorización a distancia por parte de los profesionales sanitarios.

En el caso de usuarios de MCG, hay que tener en cuenta la posible interferencia con el uso de paracetamol en algunos sistemas (Dexcom G5, Guardian Connect Enlite-Guardian link, Enlite-Guardian 2 Link, Guardian 3-Guardian 3 Link, Eversense, etc.)⁴³. En estos casos, ante la toma de paracetamol, es recomendable la realización de controles de glucemia capilar.

Tratamiento farmacológico

Varios tratamientos antihiperoglucemiantes (como la metformina, los iDPP4 y los arGLP1) tienen acciones antiinflamatorias, lo que fomenta la hipótesis de que uno o más de estos fármacos podrían ser especialmente útiles en personas con DM2 y COVID-19⁴⁴. Sin embargo, en ausencia de ensayos controlados aleatorizados prospectivos, no existe todavía suficiente evidencia para establecer si el uso de una clase específica de agentes antihiperoglucemiantes es exclusivamente beneficiosa o perjudicial en personas con infección por COVID-19⁴⁵. El análisis de los resultados de la COVID-19 de 1317 personas con DM (el 88,5 % con DM2) en hospitales franceses no mostró ninguna asociación clara entre los fármacos antihiperoglucemiantes y la gravedad de la enfermedad clínica⁴⁶. Asimismo, tampoco se encontró ninguna asociación significativa entre el tratamiento y distintos resultados clínicos de la infección por COVID-19 en 1762 personas con DM2 en el registro SEMI-COVID-19 en España⁴⁷.

Los pacientes con cuadros leves de COVID-19, en general, pueden seguir su tratamiento habitual, siempre que mantengan una adecuada tolerancia oral y una buena hidratación y no existan contraindicaciones para el tratamiento. No obstante, factores como la función renal, el estado nutricional, el riesgo de hipoglucemia, la gravedad de la infección o el propio control glucémico pueden condicionar modificaciones del tratamiento (tabla 2). A continuación, se resumen las principales recomendaciones para el uso de fármacos antihiperoglucemiantes en pacientes con COVID-19^{22,33,42,44}.

Metformina

La metformina debe suspenderse en los casos graves con inestabilidad hemodinámica o hipoxia debido al riesgo de acidosis láctica⁴⁸, así como en caso de insuficiencia renal con filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m².

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Los iDPP4 se asocian a un riesgo bajo de hipoglucemia y son relativamente seguros en la insuficiencia renal. Se pueden mantener en cuadros leves-moderados. En casos de enfermedad grave es probable que no sean suficientes para normalizar las cifras de glucemia, por lo que en general se recomienda suspenderlos y asociar insulina.

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Los beneficios de los iSGLT2 en la mejora de los factores de riesgo cardiovascular (incluidos la presión arterial, la glucemia, el peso y la función cardíaca, así como un cierto grado de actividad antiinflamatoria) pueden abordar múltiples factores de riesgo que

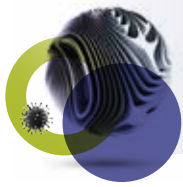


Tabla 2. Recomendaciones para el uso de fármacos antihiper glucemiantes en pacientes con diabetes y COVID-19^{43,42}.

Tratamiento	Recomendación clínica	Consideraciones especiales en la COVID-19
Metformina	Suspender en casos graves, con inestabilidad hemodinámica o hipoxia	Riesgo de acidosis láctica en hipoxia y enfermedad aguda Monitorizar la función renal. Suspender con filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m ²
Sulfonilureas	Suspender en caso de que no se pueda asegurar la ingesta por el riesgo de hipoglucemia	El riesgo de hipoglucemia puede ser mayor con el uso concomitante de tratamientos como la hidroxicloroquina
iDPP4	Continuar en pacientes ambulatorios Pueden ser una opción en pacientes hospitalizados con hiperglucemia leve, asociados a insulina basal	Buen perfil de seguridad y posibilidad de su uso en la insuficiencia renal
arGLP1	Suspender en casos graves	Riesgo de deshidratación en caso de efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, etc.) Mantener una dieta regular y asegurar una buena hidratación
iSGLT2	Suspender en casos graves, o si no se puede asegurar la ingesta/hidratación	Riesgo de cetoacidosis euglucémica precipitada por la deshidratación y la insulinopenia Preservar la función cardiovascular y renal es crítico para una evolución favorable de la COVID-19 en personas con diabetes
Glitazonas	Suspender en casos graves con inestabilidad hemodinámica o disfunción cardíaca o hepática	Riesgo de retención de líquidos e insuficiencia cardíaca
Insulina	Continuar Tratamiento de elección en pacientes hospitalizados Ajuste de dosis en función del control glucémico, riesgo de hipoglucemia, gravedad de la infección y tratamiento concomitante Requiere la monitorización de glucosa frecuente (glucemia capilar o MCG/MF)	Los requerimientos de insulina pueden ser muy altos en pacientes hospitalizados con infección grave

arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; MCG: monitorización continua de glucosa; MF: monitorización flash de glucosa.

predisponen a resultados adversos en la COVID-19. Por tanto, en los pacientes con COVID-19 leve a moderada sin lesiones orgánicas significativas, la continuación de iSGLT2 parece prudente para reducir posiblemente la gravedad de la infección al regular favorablemente múltiples factores de riesgo cardiovascular.

Los iSGLT2 deben suspenderse en casos de enfermedad grave o en casos en los que no se puedan asegurar una ingesta e hidratación adecuadas, especialmente en pacientes con DM2 de larga duración y DM1 de cualquier duración, por el riesgo de cetoacidosis euglucémica precipitada por la deshidratación y la insulinopenia relativa⁴⁹.

Recientemente, se ha puesto en marcha un ensayo clínico aleatorio multicéntrico de fase III (Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients with COVID-19 [DARE-19]) cuyo objetivo es evaluar la seguridad y la eficacia de dapagliflozina frente a placebo en la reducción de la progresión de la enfermedad, las complicaciones y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 leve-moderada con factores de riesgo para desarrollar complicaciones graves⁴⁴.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Los arGLP1 pueden continuarse en los casos leves ambulatorios. Es importante asegurar una adecuada tolerancia oral, con comidas regulares, y una buena hidratación, para evitar el riesgo de deshidratación. En casos graves deben suspenderse^{50,51}.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas deben suspenderse si no se puede mantener una ingesta regular de alimentos por vía oral debido al riesgo alto de hipoglucemia.

Glitazonas

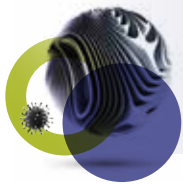
La pioglitazona debe suspenderse también en casos graves o con inestabilidad hemodinámica, debido al riesgo de retención de líquidos e insuficiencia cardíaca.

Insulina

El tratamiento con insulina debe mantenerse, y la dosis de insulina debe adaptarse en función del control glucémico, el riesgo de hipoglucemia, la gravedad de la infección y el tratamiento farmacológico concomitante. Debe vigilarse el equilibrio de potasio sérico en todos los pacientes con COVID-19 tratados con insulina, ya que la infección por SARS-CoV-2 puede reducir los niveles de potasio sérico y exacerbar la hipopotasemia inducida por la insulina.

Control de otros factores de riesgo cardiovascular

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II)



son esenciales en el manejo de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la nefropatía diabética. Hasta la fecha, no existen pruebas claras a favor o en contra del uso de IECA/ARA II en personas con DM en riesgo o infectadas por el SARS-CoV-2, a pesar de las especulaciones sobre posibles efectos adversos⁴. Existen riesgos claros al dejar de usarlos, ya que el control de la hipertensión y la protección contra la enfermedad renal pueden verse comprometidos. En la actualidad, la mayoría de las organizaciones internacionales han recomendado la continuación de los IECA/ARA II, a menos que existan contraindicaciones explícitas como la hipotensión o la lesión renal aguda^{52,53}.

En cuanto a la dislipemia, en la actualidad no existe suficiente evidencia a favor o en contra de la continuación de las estatinas en pacientes con DM y COVID-19. Se ha descrito el aumento de las enzimas hepáticas y musculares asociadas a la infección⁵⁴, y algunos autores recomiendan la monitorización de la creatina cinasa en estos pacientes⁵⁵. Se recomienda tomar una decisión individualizada teniendo en cuenta la indicación del tratamiento con estatinas, así como las posibles interacciones con los agentes antivirales.

Otro aspecto que se debe tener en cuenta es el riesgo trombótico. Las personas con DM son más propensas a padecer trombosis, y se ha visto que es una complicación relativamente frecuente en la COVID-19⁵⁵. En el caso de los pacientes que están tomando medicamentos antitrombóticos, se debe continuar con el tratamiento. Asimismo, en ausencia de contraindicaciones, la profilaxis del tromboembolismo venoso debe administrarse a todos los pacientes hospitalizados con infección por COVID-19⁵⁶.

Consideraciones especiales en la diabetes mellitus tipo 1

Las personas con DM1 nunca deben suspender el tratamiento con insulina, debido al riesgo elevado de descompensación hiperglucémica y cetoacidosis diabética tras la infección⁵⁷. Es fundamental garantizar una ingesta adecuada de líquidos y el control frecuente de los niveles de glucosa y cuerpos cetónicos. Los pacientes deben estar formados para saber cuándo realizar el análisis de cuerpos cetónicos y ser conscientes de la necesidad de dosis adicionales de insulina. En caso de que los niveles de cuerpos cetónicos en sangre sean superiores a 3 mmol/l, deben consultar con su equipo de profesionales sanitarios.

Pacientes con diabetes e infección por COVID-19 hospitalizados

La pandemia por COVID-19 ha planteado nuevos retos en el manejo de la DM en el hospital. Un buen control glucémico contribuye a mejorar los resultados clínicos, pero también requiere un contacto frecuente del personal sanitario con los pacientes para la monitorización de glucosa, la administración de insulina o la resolución de hipoglucemias, en una situación en la que se recomienda minimizar las interacciones con los pacientes como forma de evitar la exposición a la COVID-19⁵⁸. En la tabla 3 se resumen las principales recomendaciones para el manejo de la hiperglucemia en pacientes críticos y no críticos con COVID-19 en función de su situación clínica.

Tabla 3. Manejo de la hiperglucemia en pacientes críticos y no críticos con COVID-19⁵⁹.

	Objetivos glucémicos	Situación clínica		Pauta de insulina	Monitorización de glucosa
Pacientes críticos	140-180 mg/dl*	Hemodinámicamente inestable Nutrición parenteral Requerimientos de insulina variables Tratamiento con corticoides		Infusión intravenosa continua de insulina	Cada hora
		Hemodinámicamente estable Requerimientos de insulina estables		Insulina subcutánea Basal-corrección o basal-bolo-corrección	Cada 4-6 horas
Pacientes no críticos	110-180 mg/dl**	DM1 DM2 con ADO ± insulina	Sin ingesta oral	Basal-corrección	Cada 4-6 horas****
			Ingesta oral	Basal-bolo-corrección	Antes de las comidas y al acostarse****
		DM2 con dieta DM no conocida	Glucemia al ingreso <180 mg/dl	Insulina correctora antes de las comidas o cada 6 horas***	Antes de las comidas y al acostarse o cada 6 horas****
			Glucemia al ingreso >180 mg/dl	Basal-bolo-corrección	Antes de las comidas y al acostarse****

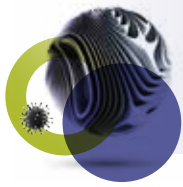
* 110-140 mg/dl: puede ser razonable para pacientes seleccionados, siempre que se pueda alcanzar sin hipoglucemias.

** 110-180 mg/dl: puede ser razonable en pacientes estables con enfermedad leve y buen control glucémico previo. Cifras de glucemia >180 mg/dl pueden ser razonables para pacientes con riesgo alto de hipoglucemia o expectativa de vida limitada.

*** Para calcular los requerimientos de insulina durante las primeras 24 horas. Después, intensificar a una pauta basal-corrección o basal-bolo-corrección.

**** Considerar el uso de monitorización continua de glucosa si es posible para limitar el número de controles de glucemia capilar.

ADO: antidiabéticos orales; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.



Manejo de la hiperglucemia en pacientes críticos con COVID-19

Objetivos de control

Se recomienda mantener los niveles de glucosa entre 140 y 180 mg/dl para la mayoría de los pacientes críticos⁶⁰, y pueden ser razonables objetivos más estrictos (110-140 mg/dl) para pacientes seleccionados siempre que puedan alcanzarse sin hipoglucemia significativa⁶¹⁻⁶⁴.

Tratamiento con insulina

La insulina debe ser el tratamiento de elección para los pacientes críticos con COVID-19. Los principales objetivos de un régimen de insulina seguro y eficaz deben ser reducir la frecuencia de contactos, disminuir la variabilidad de la glucosa, minimizar el riesgo de hipoglucemia grave y mejorar el control glucémico⁶⁵. Para alcanzar los objetivos glucémicos, la infusión intravenosa continua, basada en protocolos escritos o informatizados validados, es el método más eficaz^{66,67}. La mayoría de los protocolos exige un mínimo de control de la glucosa cada hora, lo que requiere contacto del personal. Con el fin de minimizar la exposición del personal sanitario en el manejo de la hiperglucemia en pacientes críticos con COVID-19, en el caso de pacientes hemodinámicamente estables que no reciben nutrición parenteral o dosis altas de corticoides, recomendamos que se considere el uso de regímenes de insulina subcutánea (basal-bolo-corrección o basal-corrección) en lugar de la insulina intravenosa y comprobar los niveles de glucemia cuatro veces al día junto con otras actividades de enfermería para reducir la necesidad de entrar en la habitación del paciente⁵⁹.

La transferencia de la administración de insulina intravenosa a la subcutánea se recomendará cuando el paciente esté clínicamente estable. La dosis inicial de administración de insulina subcutánea en el momento de la transición puede determinarse como el 60-80 % de la insulina administrada por vía intravenosa durante las 24 horas anteriores. La insulina de acción corta puede administrarse entre 1 y 2 horas y la de acción prolongada entre 2 y 3 horas antes de interrumpir la administración de insulina intravenosa^{68,69}.

Manejo de la hiperglucemia en pacientes no críticos con COVID-19

Objetivos de control

Los valores de glucosa antes de las comidas y en ayunas por debajo de 140 mg/dl con una glucosa máxima aleatoria por debajo de 180 mg/dl pueden ser apropiados en pacientes estables con una enfermedad leve y un control glucémico estricto

previo, mientras que los niveles de glucosa por encima de 180 mg/dl pueden ser aceptables en pacientes con riesgo alto de hipoglucemia o con una esperanza de vida limitada, como forma de minimizar el riesgo de hipoglucemia⁵⁹.

Tratamiento farmacológico

La insulina sigue considerándose el agente farmacológico más adecuado para controlar eficazmente la glucemia en el hospital. Una pauta de insulina con componentes basal, prandial y de corrección sería el tratamiento preferido para los pacientes hospitalizados no críticos con COVID-19 y buena ingesta nutricional, y la insulina basal o una basal más corrección para aquellos pacientes en los que no se puede asegurar la ingesta oral. El uso prolongado de pautas de insulina rápida *sliding scale* como único tratamiento de la hiperglucemia se desaconseja.

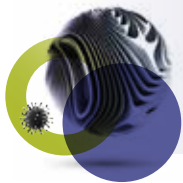
Los iDPP4, en combinación con la insulina basal, pueden representar una alternativa en pacientes con COVID-19 e hiperglucemia de leve a moderada. El resto de antihiper-glucemiantes orales debe suspenderse en el momento del ingreso.

Tratamiento con insulina en la hiperglucemia inducida por corticoides

El uso del tratamiento con glucocorticoides puede agravar o precipitar la hiperglucemia en pacientes hospitalizados con COVID-19 con y sin DM conocida^{59,70}. Para su manejo algunos autores han descrito su experiencia añadiendo insulina *neutral protamine Hagedorn* en dosis de 20-30 UI por la mañana además de la pauta de insulina actual⁶⁵. En nuestra experiencia, la mejor opción es añadir el aumento calculado de la dosis de insulina, teniendo en cuenta el peso corporal y la dosis de glucocorticoides, a la dosis total habitual del paciente, distribuyéndola según la pauta de insulina y el esquema de glucocorticoides habituales²³.

Monitorización de glucosa en el hospital en pacientes con COVID-19

El control de la DM en el hospital suele requerir múltiples mediciones diarias de glucosa, lo que puede suponer un reto en pacientes sometidos a aislamiento. Por este motivo, la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado durante la pandemia por COVID-19 la automonitorización de glucosa en el hospital por los pacientes con sus propios glucómetros⁷¹ y se posiciona a favor del uso de sistemas de MCG en pacientes no críticos⁷²⁻⁷⁴, aunque esto no implica su aprobación para el uso hospitalario. Dexcom G6 y FreeStyle Libre han demostrado una reducción en la incidencia de hipoglucemias en pacientes hospitalizados no críticos⁷⁵⁻⁷⁷. Ninguno de ellos requiere calibraciones de glucemia capilar, lo que



minimiza la exposición del personal y la carga de trabajo. Tampoco se ven afectados por las interferencias con el paracetamol, lo que puede suponer una ventaja adicional en pacientes con COVID-19.

Se podría considerar, por tanto, el uso de MCG o MF en pacientes hospitalizados no críticos con COVID-19, para limitar el número de controles de glucemia capilar, minimizar la exposición del personal y optimizar el control glucémico⁵⁸. Po-

drían ser candidatos aquellos pacientes con hiperglucemia moderada-grave que requieran tratamiento con insulina en múltiples dosis, con elevada variabilidad glucémica o riesgo de hipoglucemia, o hiperglucemia de difícil control como la hiperglucemia esteroidea o la inducida por nutrición artificial⁷⁸. Asimismo, aquellos pacientes usuarios de MCG o MF de forma ambulatoria podrían seguir usando sus dispositivos en el hospital, siempre que existan protocolos y personal entrenado para su manejo⁷⁹.



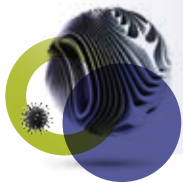
Asistencia a los pacientes con diabetes en época de COVID-19 y tras la COVID-19

La aparición de la COVID-19 provocó una crisis sanitaria mundial que ha devastado los aspectos sociales, económicos y políticos de la vida diaria. Dentro de la atención sanitaria, la pandemia provocó cambios sin precedentes en la práctica clínica, incluido el cierre de algunos centros de atención primaria y la reestructuración de los hospitales, con gran dedicación de recursos a la atención directa de los pacientes COVID-19 y la rápida transición a la atención virtual en otros procesos. A medida que el Gobierno promulgaba medidas que buscaban frenar y contener la propagación de la enfermedad, los profesionales se enfrentaron a la difícil tarea de gestionar los riesgos, tanto para sus pacientes como para ellos mismos, mientras aprendían a implementar nuevos sistemas de atención médica remota. En este escenario, el primer desafío fue mantener un dispositivo remoto, mayoritariamente telefónico, para atender situaciones de urgencia y a los pacientes en los que no se podía demorar la asistencia, y adaptar los protocolos de manejo del paciente con DM hospitalizado a las circunstancias especiales de la hospitalización por COVID-19. El segundo desafío fue planificar la asistencia tras la fase inicial con el objetivo de no posponer la asistencia a los pacientes programada y recuperar la actividad previamente pospuesta mediante visita presencial o remota.

En los pacientes con DM o hiperglucemia hospitalizados se han sugerido nuevos protocolos para su manejo, pero no se dispone de información sobre la seguridad y eficacia de dichos protocolos y su aplicación⁵⁹. En espera de la evaluación de estas estrategias y ante la necesidad urgente de implementar enfoques de tratamiento de control glucémico efectivos para pacientes hospitalizados con COVID-19, recientemente propusimos la adaptación de las recomendaciones establecidas para el manejo de la hiperglucemia en el entorno de cuidados críticos y no críticos, considerando, entre otros factores, la necesidad de prevenir exposiciones del personal y el hecho de que muchos de los profesionales de la salud que atiendan a los pacientes COVID-19 puedan estar relativamente poco familiarizados con el manejo de la hiperglucemia⁵⁹.

En la atención ambulatoria, con la irrupción abrupta de la pandemia por COVID-19, vimos cómo la lucha contra la infección

por SARS-CoV-2 se ha convertido en la prioridad del sistema de salud y cómo la atención de las enfermedades crónicas como la DM se interrumpió de forma parcial o completa. La respuesta de los profesionales sanitarios fue la adopción rápida y urgente de metodologías alternativas para la atención del paciente como las consultas virtuales por videollamada y, sobre todo, por teléfono; facilitar el acceso a los medicamentos prescritos en la receta electrónica; el impulso de algunos recursos educativos estructurados *online* y el incremento en la utilización de herramientas de telemedicina que permiten transferir los resultados de la monitorización de la glucemia a los profesionales (hasta hace poco limitadas a un subgrupo de pacientes con DM1). Sin embargo, muchos pacientes vieron canceladas sus consultas y citaciones para la realización de determinaciones analíticas y otras exploraciones complementarias. En una encuesta sobre el impacto de la COVID-19 en las personas con DM realizada por la Federación Española de Diabetes (FEDE) y la Sociedad Española de Diabetes (SED), el 46 % de los 335 pacientes encuestados (el 59 % con DM1) vio cancelada su visita y el 40 % la realizó de forma remota; además, el 78 % considera que tendría dificultades para hacer cambios en el tratamiento. En una auditoría de más de 125,8 millones de visitas de atención primaria del US National Disease and Therapeutic Index, las visitas disminuyeron un 21,4 % durante el segundo trimestre de 2020 en comparación con el volumen promedio de visitas trimestrales del segundo trimestre de 2018 y 2019, que no se vieron compensadas con las visitas telemáticas, y la evaluación de los factores de riesgo fue menos frecuente durante las visitas de telemedicina que durante las visitas presenciales⁶⁰. Asimismo, los cambios en la asistencia se implementaron sin planificación o directrices claras y contemplando sobre todo la glucemia, pero no otras comorbilidades asociadas como la obesidad, la hipertensión, la dislipemia y la enfermedad cardiovascular, y la evidencia sobre la eficacia de estas estrategias antes de la pandemia de COVID-19 es escasa. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que comparó las intervenciones de telemedicina con la atención habitual encontró que los sistemas que permiten ajustes de la medicación con o sin mensajes de texto o un portal web mejoraron la hemoglobina glucosilada, pero no otros resultados clínicamente relevantes en pacientes



con DM⁸¹. El metanálisis más reciente, que incluyó 8 estudios que utilizaron la teleconsulta y 34 la telemonitorización en pacientes con DM1 y DM2, constató que las intervenciones de telemedicina eran más efectivas que la atención habitual para controlar la DM⁸².

La parte positiva es que el efecto disruptivo de la pandemia ha favorecido que las barreras para la utilización de estas herramientas de asistencia remota cayeran rápidamente y también que la telemedicina se presente como una de las soluciones para garantizar la atención al paciente crónico en el futuro. Ha dado un gran impulso al uso de aplicaciones o plataformas ya disponibles, pero escasamente utilizadas, que permiten a los pacientes cargar los datos de sus glucómetros, dispositivos de MCG o bombas de insulina para que sus médicos puedan tomar decisiones sobre el tratamiento. También ha influido en que los profesionales de la salud y, probablemente, las organizaciones sanitarias realmente hayamos asumido el valor de algunos de estos cambios profundos en un sector como es el de la salud, donde el «como de costumbre» resulta difícil de modificar. Sin embargo, en la actualidad existen importantes limitaciones para que la telemedicina se convierta en una herramienta poderosa en la atención de los pacientes con DM. En primer lugar, su utilización eficiente está actualmente limitada a pacientes con buena capacidad de manejo de la tecnología y atendidos en centros con profesionales con destreza en el uso de estas tecnologías, mientras que en la mayoría de los pacientes la asistencia remota se limita a la llamada telefónica. En la encuesta de la FEDE/SED, el 41 % de los pacientes valoró la consulta remota como poco o nada eficaz, y para el futuro el 57 % se decanta por la alternancia de visitas presenciales y remotas. Asimismo, muchas de las herramientas se utilizaron de forma improvisada, sin estudios de previos de coste-eficacia y sin realizar cambios en el modelo asistencial que faciliten su aplicación eficiente. Las investigaciones de la telemedicina durante la pandemia, aunque arrojaron conocimientos, generalmente se han basado en muestras pequeñas o no representativas y, en general, se han limitado a análisis de la frecuencia de utilización, pero con escasos datos del contenido y sobre la eficacia y seguridad.

La pregunta que hoy muchos nos hacemos es si este fenómeno de mayor utilización de la asistencia remota se mantendrá después de que haya pasado la crisis sanitaria de la COVID-19. La respuesta no es fácil de predecir, pero sería un error no aprovechar el legado del despliegue acelerado de la telemedicina, si tenemos claro que es una amplia área de desarrollo que, aunque no va a sustituir a la consulta física, pue-

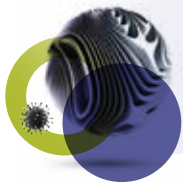
de facilitar procesos, agilizar el sistema y aportar información de valor, tanto para los profesionales como para el paciente. Sin embargo, también tenemos que tener claro que, para que el sueño de la telemedicina pueda convertirse en realidad, la expansión de la adopción de esta impulsada por la crisis no es suficiente y requiere iniciativas de mejora, entre las que deberían estar las siguientes:

- Desarrollo y despliegue amplio de tecnologías de diagnóstico y tratamiento a distancia que permitan obtener al paciente en su entorno habitual las variables de interés para el manejo de la DM.
- Disponer de historias clínicas electrónicas de carácter global dentro de cualquier servicio de salud en las que se integre toda la información que se genere durante toda la vida del paciente. La estandarización y la interoperabilidad entre sistemas es clave para llegar a una verdadera integración y coordinación entre niveles asistenciales.
- Establecer protocolos y mecanismos universales para transferir datos de las variables de interés, independientemente de donde se generen, a la historia clínica en formatos estandarizados y fáciles de interpretar. La complejidad y la poca amigabilidad de la herramienta conlleva mayor consumo de tiempo de los profesionales y es uno de los principales motivos que conducen a su abandono. Todas estas acciones son esenciales para que los profesionales dediquen más tiempo a la toma de decisiones y menos al registro de la información, lo que redundará en mayor eficiencia clínica y menor resistencia al cambio por parte de los profesionales.
- Paralelamente, hay que formar a las partes interesadas para evitar la brecha digital de los profesionales y de los pacientes y fomentar la colaboración entre profesionales y niveles asistenciales, proporcionando un reembolso adecuado por el uso de tecnologías digitales y utilizando modelos de evaluación y de asignación de recursos que no fomenten el trabajo en silos.
- Como para cualquier otra intervención en medicina, hay que generar evidencia sobre la utilización, en términos de coste-eficacia y dificultades de implementación, de los nuevos sistemas o estrategias de telemedicina comparándolas con las previamente utilizadas.

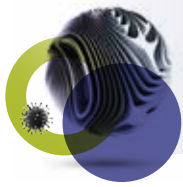
Si no se consideran estos aspectos, probablemente perdemos la oportunidad generada por la pandemia por COVID-19 para conseguir el verdadero fin, que es la transformación del modelo sanitario para dar respuesta a los retos que deberá afrontar el sistema para la atención de las personas con enfermedades crónicas como la DM.

Bibliografía

1. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 2020;43:867-9.
2. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, 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;8:813-22.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62.
4. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8:e21.
5. Moazzami B, Chaichian S, Kasaeian A, Djalalinia S, Akhlaghdoust M, Eslami M, et al. Metabolic risk factors and risk of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15:e0243600.
6. Bloomgarden ZT. Diabetes and COVID-19. *J Diabetes.* 2020;12:347-8.
7. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:395-403.
8. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol.* 2020;127:104354.
9. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:303-10.
10. Bartsch SM, Ferguson MC, McKinnell JA, O'Shea KJ, Wedlock PT, Siegmund SS, et al. The potential health care costs and resource use associated with COVID-19 In The United States. *Health Aff (Millwood).* 2020;39:927-35.
11. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318:E736-41.
12. Klonoff DC, Messler JC, Umpiérrez GE, Peng L, Booth R, Crowe J, et al. Association between achieving inpatient glycemic control and clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter, retrospective hospital-based analysis. *Diabetes Care.* 2021;44:578-85.
13. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med.* 2021;53:103-16.
14. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? *Diabetes Care.* 2020;dc200723.
15. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108125.
16. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020:193229682092446.
17. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism.* 2020;107:154216.
18. Wu L, Girgis CM, Cheung NW. COVID-19 and diabetes: insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93:390-3.
19. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:1563-9.
20. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47:193-9.
21. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;dom.14057.
22. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:11-30.
23. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigil, Bernal-López MR, Miñambres I, Gómez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes.* 2014;6:9-20.
24. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab.* 2020:S1262363620300859.



25. Fernández E, Cortázar A, Bellido V. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108348.
26. Pla B, Arranz A, Knott C, Sampedro M, Jiménez S, Hernando I, et al. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. *J Endocr Soc.* 2020;4:bvaa149.
27. Fisher L, Polonsky W, Asuni A, Jolly Y, Hessler D. The early impact of the COVID-19 pandemic on adults with type 1 or type 2 diabetes: a national cohort study. *J Diabetes Complications.* 2020;34:107748.
28. Tejera-Pérez C, Moreno-Pérez Ó, Ríos J, Reyes-García R. People living with type 1 diabetes point of view in COVID-19 times (covidT1 study): disease impact, health system pitfalls and lessons for the future. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;171:108547.
29. Biancalana E, Parolini F, Mengozzi A, Solini A. Short-term impact of COVID-19 lockdown on metabolic control of patients with well-controlled type 2 diabetes: a single-centre observational study. *Acta Diabetol.* 2020. [Online ahead of print.]
30. Carr MJ, Wright AK, Leelarathna L, Thabit H, Milne N, Kanumilli N, et al. Impact of COVID-19 on diagnoses, monitoring and mortality in people with type 2 diabetes: a UK-wide cohort study involving 14 million people in primary care. *MedRxiv* 2021:2020.10.25
31. Jacob L, Rickwood S, Rathmann W, Kostev K. Change in glucose-lowering medication regimens in individuals with type 2 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic in Germany. *Diabetes Obes Metab.* 2020. [Online ahead of print.]
32. Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108118.
33. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Yogendranathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia.* 2020;63:1440-52.
34. Koliaki C, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Melidonis A, Dimitriadis G, Tentolouris N. Clinical management of diabetes mellitus in the era of COVID-19: practical issues, peculiarities and concerns. *J Clin Med.* 2020;9:2288.
35. Hussain A, Bhowmik B, Do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142.
36. Pascual Fuster V, Pérez Pérez A, Carretero Gómez J, Caixàs Pedragós A, Gómez-Huelgas R, Pérez-Martínez P. Executive summary: updates to the dietary treatment of prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021;S0214-9168(21)00002-4.
37. Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañeda V, De la Torre Casares ML, et al. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66:443-58.
38. Marçal IR, Fernandes B, Viana AA, Ciolac EG. The urgent need for recommending physical activity for the management of diabetes during and beyond COVID-19 outbreak. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:584642.
39. Polero P, Rebollo-Seco C, Adsuar JC, Pérez-Gómez J, Rojo-Ramos J, Manzano-Redondo F, et al. Physical activity recommendations during COVID-19: narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 18:65.
40. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets—Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S73-84.
41. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019;42:1593-603.
42. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:546-50.
43. Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, Ly T, Messer L, Clinton P, et al. Effect of acetaminophen on CGM glucose in an outpatient setting. *Diabetes Care.* 2015;38:e158-9.
44. Sun B, Huang S, Zhou J. Perspectives of antidiabetic drugs in diabetes with coronavirus infections. *Front Pharmacol.* 2020;11:592439.
45. Finan B, Yang B, Ottaway N, Smiley DL, Ma T, Clemmensen C, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med.* 2015;21:27-36.
46. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;63:1500-15.
47. Pérez-Belmonte LM, Torres-Peña JD, López-Carmona MD, Ayala-Gutiérrez MM, Fuentes-Jiménez F, Huerta LJ, et al. Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. *BMC Med.* 2020;18:359.
48. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. *Metabolism.* 2016;65:20-9.
49. Vitale RJ, Valtis YK, McDonnell ME, Palermo NE, Fisher ND. Euglycemic diabetic ketoacidosis with COVID-19 infection in patients with type 2 diabetes taking SGLT2 inhibitors. *AAACE Clin Case Rep.* 2021;7:10-3.
50. Schwartz S, DeFronzo RA. Is incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes? The time has come for GLP-1 receptor agonists! *Diabetes Care.* 2013;36:2107-11.
51. Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. Treating type 2 diabetes in COVID-19 patients: the potential benefits of injective therapies. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19:115.
52. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1653-59.
53. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA.* 2020;323:1769-70.



54. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:529-30.
55. Ceriello A, Standl E, Catrinou D, Itzhak B, Lalic NM, Rahelic D, et al. Issues of cardiovascular risk management in people with diabetes in the COVID-19 era. *Diabetes Care*. 2020;43:1427-32.
56. Rahimi L, Malek M, Ismail-Beigi F, Khamseh ME. Challenging issues in the management of cardiovascular risk factors in diabetes during the COVID-19 pandemic: a review of current literature. *Adv Ther*. 2020;37:3450-62.
57. 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:e83-5.
58. Korytkowski M, Antinori-Lent K, Drincic A, Hirsch IB, McDonnell ME, Rushakoff R, et al. A pragmatic approach to inpatient diabetes management during the COVID-19 pandemic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:dga342.
59. Bellido V, Pérez A. Inpatient hyperglycemia management and COVID-19. *Diabetes Ther*. 2021;12:121-32.
60. American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital—Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S193-202.
61. Umpiérrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care*. 2015;38:1665-72.
62. Krinsley JS, Preiser JC, Hirsch IB. Safety and efficacy of personalized glycemic control in critically ill patients: a 2-year before and after intervention trial. *Endocr Pract*. 2017;23:318-30.
63. Pérez A, Ramos A, Carreras G. Insulin therapy in hospitalized patients. *Am J Ther*. 2020;27:e71-8.
64. Pasquel FJ, Umpiérrez GE. Individualizing inpatient diabetes management during the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;1932296820923045.
65. Hamdy O, Gabbay RA. Early observation and mitigation of challenges in diabetes management of COVID-19 patients in critical care units. *Diabetes Care*. 2020;43:e81-2.
66. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32:1119-31.
67. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, García de Casasola G, et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin*. 2009;132:465-75.
68. Avanzini F, Marelli G, Donzelli W, Busi G, Carbone S, Bellato L, et al. Transition from intravenous to subcutaneous insulin: effectiveness and safety of a standardized protocol and predictors of outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2011;34:1445-50.
69. Ramos A, Zapata L, Vera P, Betbese AJ, Pérez A. Transition from intravenous insulin to subcutaneous long-acting insulin in critical care patients on enteral or parenteral nutrition. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64:552-6.
70. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sánchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-4.
71. FDA. FAQs on home-use blood glucose meters utilized within hospitals during the COVID-19 pandemic. 2020. Disponible en <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-COVID-19-and-medical-devices/using-home-use-blood-glucose-meters-hospitals-during-COVID-19-pandemic> [último acceso: 2 de marzo de 2021].
72. Welsh JB, Hu G, Walker TC, Sharma N, Cherňavsky D. Glucose monitoring and diabetes management in the time of coronavirus disease 2019. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14:809-10.
73. Dexcom. Fact sheet for healthcare providers: use of dexcom continuous glucose monitoring systems during the COVID-19 pandemic. 2020. Disponible en <https://www.dexcom.com/hospitalfacts> [último acceso: 2 de marzo de 2021].
74. Abbott. Press release. FreeStyle Libre: diabetes care during COVID-19. 2020. Disponible en <https://www.abbott.com/corpnewsroom/product-and-innovation/freestyle-libre-diabetes-care-during-COVID-19.html> [último acceso: 25 de marzo de 2020].
75. Galindo RJ, Migdal AL, Davis GM, Urrutia MA, Albury B, Zambrano C, et al. Comparison of the FreeStyle Libre pro flash continuous glucose monitoring (CGM) system and point-of-care capillary glucose testing in hospitalized patients with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin regimen. *Diabetes Care*. 2020;43:2730-5.
76. Fortmann AL, Spierling Bagsic SR, Talavera L, García IM, Sandoval H, Hottinger A, 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;43:2873-7.
77. Singh LG, Satyarengga M, Marcano I, Scott WH, Pinault LF, Feng Z, et al. Reducing inpatient hypoglycemia in the general wards using real-time continuous glucose monitoring: the glucose telemetry system, a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2020;43:2736-43.
78. Galindo RJ, Aleppo G, Klonoff DC, Spanakis EK, Agarwal S, Vellanki P, 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;14:822-32.
79. Galindo RJ, Umpiérrez GE, Rushakoff RJ, Basu A, Lohnes S, Nichols JH, et al. Continuous glucose monitors and automated insulin dosing systems in the hospital consensus guideline. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14:1035-64.
80. Alexander GC, Tajanlangit M, Heyward J, Mansour O, Qato DM, Stafford RS. Use and content of primary care office-based vs telemedicine care visits during the COVID-19 pandemic in the US. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2021476.
81. Faruque LI, Wiebe N, Ehteshami-Afshar A, Liu Y, Dianati-Maleki N, Hemmelgarn BR, et al. Effect of telemedicine on glycated hemoglobin in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2017;189:E341-64.
82. Tchero H, Kangambega P, Briatte C, Brunet-Houdard S, Retali G-R, Rusch E. Clinical effectiveness of telemedicine in diabetes mellitus: a meta-analysis of 42 randomized controlled trials. *Telemed J E Health*. 2019;25:569-83.

