



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO

**EFFECTO DE LA COMBINACIÓN DE IDPP4 + INSULINA EN
COMPARACIÓN CON INSULINA SOLA SOBRE EL CONTROL
GLUCÉMICO Y EL PRONÓSTICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
POR INFECCIÓN CON SARS-COV-2 E HIPERGLUCEMIA:
ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA: MIGUEL ANGEL GARCÍA MAGAÑA

DIRECTOR DE TESIS: DR. RODOLFO GUARDADO MENDOZA



LEÓN, GUANAJUATO. SEPTIEMBRE 2022

**HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD**

BAJÍO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Resumen.....	3
Antecedentes y Marco teórico.....	4
Justificación.....	15
Planteamiento del problema.....	16
Diseño	17
Material y métodos.....	18
Análisis estadístico.....	24
Resultados.....	25
Discusión.....	32
Conclusiones.....	36
Aspectos éticos.....	37
Anexos.....	37
Referencias Bibliográficas.....	45
Bibliografía	48

RESUMEN.

Para evaluar el efecto de la combinación de linagliptina e insulina sobre el control metabólico y el pronóstico en pacientes hospitalizados con infección por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) e hiperglucemia, se realizó el siguiente ensayo clínico aleatorio doble ciego paralelo que incluyó a pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 e hiperglucemia, aleatorizados para recibir 5 mg de linagliptina + insulina (grupo LI) o insulina sola (grupo I). Los desenlaces principales fueron la necesidad de ventilación mecánica asistida y los niveles de glucosa durante la hospitalización. Los participantes fueron seleccionados al ingreso hospitalario si no estaban con ventilación mecánica asistida y presentaban hiperglucemia, y un total de 73 pacientes con infección por SARS-CoV-2 e hiperglucemia fueron aleatorizados al grupo LI (n = 35) o al grupo I (n = 38). La estancia media en el hospital fue de 12 ± 1 frente a 10 ± 1 días para los grupos I y LI, respectivamente ($p = 0,343$). No hubieron diferencias clínicas iniciales entre los grupos del estudio, pero el porcentaje de hombres fue mayor en el grupo LI (26 frente a 18, $p = 0,030$). La mejoría en los niveles de glucosa en ayuno y posprandiales fueron mejores en el grupo LI que en el grupo I (122 ± 7 frente a 149 ± 10 , $p = 0,033$; y 137 ± 7 frente a 173 ± 12 , $p = 0,017$, respectivamente), y las necesidades de insulina tendieron a ser menores en el grupo LI que en el grupo I. Tres pacientes del grupo LI y 12 del grupo I requirieron ventilación mecánica asistida (HR 0,258, CI 95% 0,092-0,719, $p = 0,009$); 2 pacientes en el grupo LI y 6 en el grupo I murieron tras un seguimiento de 30 días ($p = 0,139$). No se observaron efectos secundarios importantes.

Se observó que no hubo efectos secundarios importantes. La combinación de linagliptina e insulina en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 e hiperglucemia redujo el riesgo relativo de ventilación mecánica asistida en un 74% y mejoró los niveles de glucosa pre y postprandiales con menores requerimientos de insulina, y sin mayor riesgo de hipoglucemia.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.

HIPERGLUCEMIA EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO

La mayoría de los casos con hiperglicemia hospitalaria corresponde a pacientes con DT2, sin embargo, un porcentaje importante de pacientes sin DT2 conocida pueden presentar también hiperglucemia. Esto puede ser debido a que los pacientes presentan un alto riesgo de DT2 o incluso prediabetes o hiperglucemia franca sin haber sido previamente detectados, pero también es debido a la combinación de otros factores como es el estrés agudo por la patología del paciente y los diferentes tratamientos utilizados con efecto hiperglucemiante, particularmente los inmunosupresores y glucocorticoides.

En el caso de pacientes con DT2, está claro que la enfermedad por sí misma incrementa el riesgo de hiperglucemia hospitalaria, ya que como es sabido, la DT2 se caracteriza por diferentes alteraciones fisiopatológicas como son: resistencia a la insulina, disfunción de las células beta pancreáticas, disfunción de las células alfa pancreáticas, depósitos de amiloide, reducción del efecto incretina, etc., que en conjunto contribuyen para el desarrollo de hiperglucemia ¹

La hiperglucemia en pacientes hospitalizados tiene una elevada incidencia ya que el 30 a 40% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias y 25 a 40% de los hospitalizados en áreas médicas o quirúrgicas son pacientes con DT2². En un estudio retrospectivo realizado en un hospital regional del IMSS, el 69 % de los pacientes diabéticos presentaban hiperglucemia al momento de su hospitalización. Se han realizado estudios observacionales donde se ha identificado que el 38% de los pacientes hospitalizados presentaban hiperglucemia, donde el 26% de los pacientes conocía el diagnóstico y el 12% de los paciente no lo sabía ³.

La hiperglucemia en el paciente hospitalizado y su impacto

La hiperglucemia en el paciente hospitalizado genera mayor morbimortalidad tanto en el paciente con DT2 como en el paciente sin DT2. Un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico que incluyó a 2471 pacientes en 6 hospitales con neumonía adquirida en la comunidad, reveló que la concentración de glucosa de más de 198 mg/dL al ingreso

hospitalario, se relacionó con mayor mortalidad (13 % frente al 9 %, $p = 0.03$) y complicaciones (29 % frente al 22 %, $p = 0.01$) en comparación con aquellos pacientes con una concentración de glucosa menor⁴. Estudios observacionales sugieren que niveles elevados de glucosa elevados, sobre todo en los pacientes sin DT2, están asociados a mayores eventos adversos, a una mayor mortalidad y una menor recuperación funcional en pacientes con eventos cerebrales vasculares⁵. En pacientes que sufren de un síndrome coronario agudo, la hiperglucemia tanto en pacientes con DT2 como sin DT2 se ha relacionado con un incremento en la morbilidad y mortalidad⁶. Los pacientes quirúrgicos que presentan hiperglucemia también muestran un incremento en el riesgo de resultados negativos. En un estudio de casos y controles, niveles de glucosa elevados incrementaron el riesgo de mortalidad postoperatoria en cirugía electiva no cardíaca y no vascular. Pacientes con una concentración de glucosa preoperatoria aleatoria de entre 110–200 mg/dL, o más de 200 mg/dL, tuvieron entre 1.7 y 2.1 veces mayor mortalidad respectivamente en comparación con aquellos con niveles de glucosa menores a 110 mg/dL⁷. También existe una fuerte asociación entre los niveles de glucosa elevados en el perioperatorio con infecciones. La tasa de infecciones incrementa en 2.7 veces en aquellos pacientes que alcanzan una glucosa sérica mayor a 200 mg/dL al primer día del postoperatorio. Además, los pacientes que tienen una glucosa mayor de 200 mg/dL tienen un riesgo 5.7 veces mayor de contraer una infección grave⁸.

Fisiopatología de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado.

En los pacientes hospitalizados diversos factores están involucrados en la hiperglucemia, procesos infecciosos, inflamatorios y uso de medicamentos por ejemplo glucocorticoides, están asociados a eventos de hiperglucemia. La hiperglucemia puede ser una manifestación inicial de una enfermedad grave como respuesta metabólica y hormonal. Como se ha comentado anteriormente, los posibles mecanismos por los cuales la hiperglucemia incrementa la mortalidad son: cambios en la coagulación, alteraciones en la función endotelial y el incremento de citocinas inflamatorias. Evidencia directa para apoyar lo anterior fue proporcionado por Esposito y cols., quienes demostraron que en sujetos normales y personas con intolerancia a la glucosa (IGT), la hiperglucemia induce la producción de citoquinas inflamatorias interleucina (IL) -6, tumor factor de necrosis- α (TNF- α) e IL-18 por un mecanismo oxidativo⁹. Utilizando un páncreas artificial (Biostator, Life Sciences) indujeron hiperglucemia

aguda fijada a 15 mmol/L durante 5 horas mientras bloqueaban la secreción endógena de insulina con octreotide. Las citoquinas inflamatorias aumentaron en respuesta a la hiperglucemia tanto en individuos normales como en el grupo con IGT pero la respuesta fue mayor en estos últimos. La respuesta de las citocinas podría ser bloqueada mediante la infusión de glutatión, lo que sugiere que la respuesta de citoquinas inducida por hiperglucemia ocurre mediado por un mecanismo oxidativo. Ellos también mostraron que los efectos de la hiperglucemia sostenida podría ser producido por oscilaciones transitorias de los niveles de glucosa y que esta respuesta fue mayor en pacientes con IGT. Esto puede tener relevancia para las personas con hiperglucemia de estrés, ya que estos pacientes pueden tener solo elevaciones de la glucosa en sangre. Los aumentos de TNF- α pueden alterar la señalización del receptor de insulina y aumentar la resistencia a la insulina⁹. Por lo tanto, niveles de glucosa elevada en sangre causan una respuesta inflamatoria, que conduce a la producción de citocinas y especies de radicales libres de oxígeno, que pueden inducir a hiperglucemia¹⁰. En pacientes que presentan hiperglucemia sin una infección obvia identificada o patología cardiovascular, Stentz y colaboradores demostraron que existe un incremento de citocinas proinflamatorias como IL-1^a, IL-6, IL-8 y TNF- α , y estos niveles descienden una vez iniciada la terapia con insulina y resolución de la hiperglucemia¹⁰.

El eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, conocido como “el circuito del estrés” Es un circuito de retroalimentación que finalmente desencadena la liberación de epinefrina, norepinefrina y cortisol. Estas hormonas tienen el efecto de movilizar recursos mediante el aumento de la presión arterial, frecuencia cardiaca y glucosa en sangre. Es uno de los principales contra reguladores de la insulina en situaciones de estrés, aumentando los niveles de glucosa en sangre y estimula la gluconeogénesis en el hígado. También disminuye la utilización de glucosa periféricamente. Al mismo tiempo, la respuesta al estrés detiene temporalmente la producción de hormonas involucradas en reproducción, crecimiento e inmunidad¹¹.

Otros factores que contribuyen a la hiperglucemia en el paciente hospitalizado son las terapias a base de corticoesteroides o catecolaminas, nutrición parenteral, o infusión inadvertidas de carbohidratos mediante la infusión de medicamentos diluidos en soluciones glucosadas¹¹. Habrán de iniciarse las medidas pertinentes que permitan corregir la hiperglicemia, evitar su empeoramiento y sus consecuencias. Deberá tomarse en cuenta por otro lado el alto riesgo de la hipoglucemia la cual es la gran barrera para el uso de insulina.

INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

La infección por SARS-CoV-2 es una infección viral altamente transmisible causada por un coronavirus que utiliza como receptor la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la superficie de las células del huésped, y se encuentra ampliamente distribuido en vías respiratorias y mucosa intestinal. El periodo de incubación aproximado es de 14 días. Los síntomas clínicos principales son fiebre, tos, malestar general, entre otros, y hasta más del 50% de los pacientes pueden ser asintomáticos. Otros síntomas pueden ser náusea, pérdida del apetito, diarrea e hiposmia. El diagnóstico habitualmente se realiza por el antecedente de exposición, el cuadro clínico y la confirmación a través de una prueba de detección del virus mediante RT-PCR. Es importante comentar que hasta la fecha no existe un tratamiento definitivo y eficaz para la infección por SARS-CoV-2¹².

ACE2 es una enzima transmembrana y un receptor funcional del coronavirus S1, que a partir de la angiotensina II produce efectos vasodilatadores a partir de angiotensina¹³. ACE2 se ha visto regulada a la alta a nivel pulmonar en el contexto de la infección por SARS-CoV-2, siendo los neumocitos tipo II los facilitadores de la respuesta inflamatoria¹⁴. Sin embargo, ACE2 también se encuentra en otros tejidos, además de los pulmones, su influencia en función cardiovascular asociado a la infección por SARS-CoV-2, está siendo estudiada durante los últimos años¹⁵.

La diabetes tipo 2 (DT2) se asocia con alto riesgo de diferentes tipos de infecciones¹⁶. Aproximadamente 15-35 % de los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 presenten DT2, y probablemente un porcentaje aún mayor puede presentar alto riesgo de hiperglucemia o alteraciones tempranas en el metabolismo de la glucosa, aún no identificadas. Diferentes reportes recientes consideran a la DT2 y a la obesidad como variables asociadas a peor pronóstico en pacientes con infección por SARS-CoV-2¹⁷⁻²¹.

Existe evidencia de que la DT2 es un factor de mal pronóstico en pacientes con infección por SARS-CoV-2, además del hecho de que los pacientes con DT2 tienen mayor susceptibilidad para cualquier tipo de infección así como mayor riesgo de complicaciones una vez que presentan una descompensación aguda²². En el estudio CORONADO, realizado en Francia, se encontró que los principales factores asociados a mal pronóstico en pacientes con DT2 y SARS-CoV-2 fueron edad, IMC y antecedentes de complicaciones micro y macrovasculares²².

Esquemas de tratamiento en el paciente hospitalizado con Hiperglucemia.

El manejo del paciente hospitalizado con hiperglucemia puede ser complicado por diversas circunstancias, como el apego irregular a la dieta, el uso concomitante de medicamentos que afectan los niveles de glucosa, el estado neurológico variable del paciente e incluso la variabilidad y severidad de la enfermedad que afecta el metabolismo de la glucosa. Todos estos factores influyen de manera importante sobre la dosis diaria de insulina que se deberá estar aplicando.

Se recomienda que todo paciente hospitalizado con hiperglucemia sea tratado con un esquema de insulina que se apegue a las respuestas fisiológicas del cuerpo a los niveles de glucosa. El esquema escalonado de insulina, ha dejado de ser un esquema recomendado, ya que no se ajusta a la administración previa de insulina, a la hora de la comida o a la sensibilidad del paciente, además que no existe evidencia que apoye su seguridad y efectividad⁹.

Para los pacientes no críticos esquemas de insulina subcutánea programada es la preferida ya que permite alcanzar y mantener controlados los niveles de glucosa, puesto que incluye un régimen basal, nutricional y de corrección. El esquema basal bolo se recomienda porque entre otras ventajas mimetiza patrones fisiológicos de la excreción endógena de insulina; consiste en el uso de una insulina basal aplicada una o dos veces al día complementado con bolos de insulina prandial más dosis de corrección.

Los esquemas de corrección a base de insulinas premezcladas o de acción bifásica, han demostrado un mayor riesgo de presentar hipoglucemia comparado a los esquemas de insulina basal-bolo de acuerdo a un ensayo clínico realizado por Bellido y Cols. Donde el 64% de los pacientes tratados con insulina premezclada presentaron hipoglucemia comparado con un 24% de los pacientes en el grupo de basal bolo ($P < 0.001$)²³.

Utilidad de los inhibidores de la DPP4

Por otro lado, los hipoglucemiantes orales tradicionales tienen un papel limitado, por los potenciales efectos adversos, el inicio lento de acción y la larga duración que condicionan la falta de flexibilidad para adaptarse a los requerimientos cambiantes a lo largo del día y la mayoría de ellos tradicionalmente tienden a evitarse en el paciente hospitalizado²⁴.

Sin embargo, durante los últimos años, y con el advenimiento de nuevas terapias en DM2, se han propuesto y evaluado parcialmente la utilidad que algunos de estos nuevos fármacos podrían tener en el paciente hospitalizado, particularmente las incretinas. Dos hormonas derivadas del intestino - péptido similar al glucagón -1 (GLP-1), liberado por las células L en el íleon distal y colon, y péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), liberado por el intestino delgado proximal, los cuales estimulan la secreción de insulina del páncreas en respuesta a ingesta de alimentos: ofrecen una nueva forma de reducir la hiperglucemia centrándose en el sistema de incretinas. Si bien tanto los inhibidores de la DPP-4 como los agonistas del receptor GLP-1 (RA) son bien tolerados, la administración oral de inhibidores de DPP-4 podría ser preferida por algunos pacientes que pueden tomar medicamentos orales. La eficacia y la seguridad de la terapia basada en incretinas para pacientes hospitalizados, es algo que aún no está totalmente establecido y actualmente su uso se basa en recomendaciones de expertos y en escasos estudios de investigación, no está cubierto por las guías clínicas, sin embargo, los posibles beneficios metabólicos y cardiovasculares hacen que esta sea una posibilidad atractiva. La infusión de GLP-1 nativo ha reportado mejorar la función ventricular izquierda y el estado funcional cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca grave²⁵.

No existe aún un consenso unánime sobre la utilización de los inhibidores de la DPP-4 y los análogos de GLP-1 en la hospitalización, pero existen estudios científicos que han mostrado la utilidad de estas terapias en el paciente hospitalizado²⁶.

El GLP-1 nativo, así como los agonistas del receptor GLP-1 (RA) como exenatida y liraglutida, ejercen una serie de efectos metabólicos que son ventajosos en pacientes hospitalizados. La mayoría de pequeños ensayos se han llevado a cabo con GLP-1 nativo, con algunos estudios que utilizan GLP-1 RA. En general, cuando se administra infusión de GLP-1 a pacientes con o sin DT2 se ha demostrado que normaliza la respuesta glucémica después de una comida o nutrición enteral similar a administración de insulina, y se ha demostrado que reduce los requerimientos de insulina exógena^{27,28}.

Del mismo modo, el uso de un análogo de GLP-1, como el exenatide, ha demostrado cierta utilidad para el control de hiperglucemia por uso de corticosteroides en el paciente hospitalizado²⁹.

La dipeptidil peptidasa tipo 4, DPP4, es una enzima que se encuentra en la superficie celular

que interactúa con diferentes hormonas peptídicas en la regulación de la respuesta inmune^{30,31}. Uno de sus principales efectos conocidos es la inactivación de las incretinas endógenas (GLP-1 y GIP, y otras no conocidas), logrando de esta manera incrementar la vida media del GLP-1 endógeno, y de esta manera estimulando la secreción de insulina por las células beta pancreáticas y reduciendo la secreción de glucagon por las células alfa pancreáticas, efectos por los que se utiliza en pacientes con DT2³². Estudios realizados por nuestro grupo, en nuestro hospital, han mostrado la utilidad de inhibidores de la DPP4 (linagliptina) tanto en pacientes con prediabetes para prevenir y reducir el riesgo de desarrollar DT2 al mejorar la función de las células beta pancreáticas³³, como en pacientes con hiperglucemia hospitalaria posterior a trasplante renal al combinarse con insulina basal y reducir los requerimientos de la misma y la severidad de hipoglucemias, así como al incrementar la respuesta y el control metabólico²⁶. Pero además, la DPP4 se ha asociado a inflamación y sus niveles solubles se han reportado tanto reducidos como elevados en diferentes procesos inflamatorios³⁴⁻³⁶.

Potencia y Eficacia para inhibir la enzima DPP-IV

Es importante mencionar que todos los inhibidores de la DPP-IV son inhibidores competitivos reversibles y es difícil comparar sus efectos cuando se analizan estudios individuales puesto que las condiciones experimentales pueden ser diferentes; sin embargo, existe un estudio en el que los inhibidores fueron comparados bajo condiciones idénticas mostrando similar eficacia (efecto máximo) para inhibir la DPP-IV in vitro, aunque hubo diferencias en cuanto a la potencia, siendo la más potente la linagliptina³⁷.

Vida media

En cuanto a la vida media, vildagliptina y saxagliptina³⁸ tienen vidas medias más cortas, en cambio, linagliptina³⁹ y sitagliptina⁴⁰ tienen mayor duración del efecto, lo que les confiere a estas dos últimas la capacidad de inhibir la enzima DPP-IV durante 24h en > 80 %; aunque cabe mencionar que en el estudio original que evaluó la vida media y potencia de sitagliptina para inhibir la DPP-IV fue realizado en voluntarios sanos⁴⁰, a diferencia del estudio original en el que se evaluó la vida media y potencia de linagliptina para inhibir la DPP-IV que se realizó en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)³⁹, escenario en el que usualmente se utilizan

los medicamentos. Sin embargo, es importante mencionar que la actividad en estos ensayos se evalúa *ex vivo* y generalmente no se corrige por la dilución de la muestra, por lo que se espera que la inhibición real de la DPP-IV sea aún mayor que la medida.

Selectividad

La selectividad de los diferentes inhibidores de la DPP-IV por esta enzima ha sido evaluada en estudios *in vitro* y se ha reportado que tanto linagliptina³⁷ como sitagliptina⁴¹ son los que tienen mayor selectividad por la enzima DPP-IV; linagliptina tiene una selectividad > 10 000 por la DPP-IV que por las DPP-8/9 en comparación a sitagliptina que es >5550; esto es importante porque la inhibición de estas dos enzimas DPP-8/9 es la que teóricamente se ha pensado que puede asociarse a efectos secundarios de inhibición de la actividad linfocitaria, aunque este efecto no ha sido observado en la clínica ya que, ya que estas 2 enzimas se encuentran a nivel intracelular⁴²⁻⁴⁴. Por otro lado, linagliptina únicamente tiene menor selectividad sobre la proteína de activación de fibroblastos α (FAP α) que es una proteína que no se encuentra en tejido de adultos por lo que las implicaciones de este dato son aún menores, ya que los inhibidores de la DPP-IV sólo están indicados en adultos⁴⁵.

Eliminación

Sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina se eliminan en más del 80 % por vía renal, en cambio, linagliptina se elimina en más del 80 % por vía biliar, por lo que puede utilizarse en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal sin necesidad de ajustar la dosis y sin que se pierda el efecto farmacológico.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS INHIBIDORES DE LA DPP-IV

Eficacia clínica

En cuanto a la eficacia clínica y la capacidad de los diferentes inhibidores de la DPP-IV para reducir la HbA1c, glucosa de ayuno y glucosa postprandial, diversos meta-análisis y estudios clínicos han mostrado una eficacia similar, logrando una reducción en la HbA1c de entre 0.5 – 1.0 % (\approx 0.8 %), con mayores reducciones cuando los valores basales son mayores^{42-44,46,47}.

Efectos secundarios y seguridad

Hasta el momento no se han encontrado mayor tasa de efectos secundarios con los inhibidores de DPP-IV en comparación con los grupos control, y así mismo, no se han reportado diferencias en efectos secundarios entre los diversos inhibidores de la DPP-IV ^{42,43,46,47}; además, su seguridad en cuanto a riesgo de pancreatitis y cáncer de páncreas ha quedado validada por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos recientemente ⁴⁸.

TABLA 1. Características diferenciales entre los inhibidores de la DPP-IV

NOMBRE	POTENCIA (IC50)	DOSIS	EFICACIA PARA INHIBIR LA DPP-IV x 24h	VIDA MEDIA (hrs)	ELIMINACIÓN	SELECTIVIDAD	USO EN INSUFICIENCIA RENAL	EFICACIA CLÍNICA SOBRE HB A1C
Linagliptina ³⁹	1Nm	5mg/24h	> 80 %	10 – 40	Biliar > 80 %	Alta	Recomendado	0.5 – 1.0 %
Sitagliptina ⁴⁰	19nM	100mg/24h	> 80 %	8 – 24	Renal > 80 %	Alta	No recomendado o ajustar dosis	0.5 – 1.0 %
Vildagliptina ³⁸	62nM	50mg/12h	> 80 %	1.5 – 4.5	Renal > 80 %	Media	No recomendado	0.5 – 1.0 %
Saxagliptina	50nM	5mg/24h	> 70 %	2 – 4	Renal > 80 %	Media	No recomendado o ajustar dosis	0.5 – 1.0 %

Linagliptina

De lo anterior podemos resumir que el mecanismo de acción de la linagliptina consiste en inhibir la enzima DPP-IV (dipeptidil peptidasa tipo IV); esta enzima (DPP-IV) tiene como efecto biológico inactivar al péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), por lo que al ser inhibida por la linagliptina esto favorece que los niveles de GLP-1 endógeno se eleven hasta 3.2 veces por arriba de los valores previos (mismos que se encuentran reducidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo que en parte explica que estos pacientes tengan una reducción en el efecto incretina), lo que condiciona los efectos biológicos del GLP-1 como estimulación de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas e inhibición de la secreción de

glucagón por las células alfa pancreáticas. Este efecto sobre la estimulación en la secreción de insulina es totalmente dependiente de los niveles de glucosa, por lo que no ocasiona hipoglucemia. La linagliptina tiene una vida media de 12 hrs por lo que puede utilizarse cada 12 o 24 hrs, se elimina por vía biliar en más del 70% por lo que puede utilizarse en pacientes con nefropatía sin necesidad de ajustar la dosis, ofrece una potencia para lograr una inhibición sostenida de más del 90% en la DPP-IV durante 24 hrs y es altamente selectiva para inhibir la DPP-IV en comparación a otras enzimas como la DPP-8 y DPP-9. Linagliptina está indicada en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 descontrolada, que no cubre las metas de control como son: Hb glucosilad menor a 7%, glucosa de ayuno menor a 110mg/dl y glucosa posprandial menor a 140mg/dl. Se puede utilizar como terapia en combinación con metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas e insulinas, ya sea como terapias doble o triples. Estudios recientes han documentado la seguridad renal y cardiovascular de linagliptina en pacientes con DT2^{49,50}.

Se ha documentado que la DPP4 funciona también como un receptor para coronavirus⁵¹, y algunos estudios en modelos animales han mostrado que al inhibir la DPP4 se reduce la infección por coronavirus del tipo MERS-CoV, y los ratones transgenes para DPP4 desarrollan infección letal por MERS-CoV⁵²⁻⁵⁵. Modelos recientes de estudios in vitro sugieren que la DPP4 es un co-receptor del SARS-CoV⁵⁶, y en diferentes estudios se ha encontrado una mayor expresión de la DPP4 en diferentes tejidos, incluso mayor que la expresión en diferentes tejidos de la ACE2⁵⁷.

Estudios experimentales han documentado que el uso de algunos inhibidores de la DPP4 reducen la respuesta inflamatoria en diferentes escenarios clínicos^{58,59}.

Los inhibidores de la DPP-4 mejoran el control metabólico aumentando la secreción prandial de insulina endógena e inhibiendo la secreción de glucagon reduciendo los picos de glucemia postprandial; el bajo riesgo de hipoglucemia y buena tolerabilidad hacen a estos fármacos atractivos para su uso en pacientes hospitalizados. Además, diferentes estudios han mostrado un efecto antiinflamatorio de los IDPP4 en diferentes modelos de DT2^{60,61}, aunque en un estudio de casos y controles no se documentó que la exposición a inhibidores de la DPP4 tuviera algún rol en prevenir o reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2⁶².

Se han realizado diferentes estudios que comparan el uso de diferentes esquemas de tratamiento basados en combinaciones con tratamiento oral e insulina. En un estudio clínico aleatorizado multicéntrico, prospectivo, abierto, de no inferioridad (Sita-Hospital) en cinco hospitales en los EE. UU. Inscribieron a pacientes de entre 18 y 80 años con diabetes tipo 2 y glucosa sanguínea aleatoria de 7.8-22.2 mmol / L que estaban siendo tratados con dieta o antidiabéticos orales o tenían una dosis total diaria de insulina de 0.6 unidades por kg o menos, ingresadas en servicios de medicina general y cirugía. El ensayo cumplió con el umbral de no inferioridad para el criterio de valoración principal, porque no hubo diferencia significativa entre los grupos en las concentraciones medias diarias de glucosa en sangre. El estudio concluye que el tratamiento con sitagliptina más insulina basal es tan efectivo y seguro como una alternativa conveniente al régimen de insulina basal-bolo intensivo en mano de obra para el manejo de la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ingresados en medicina general y servicios de cirugía en hospital en el entorno de cuidados no intensivos⁶³. En otro estudio Umpierrez y colaboradores encontraron que la dosis total diaria de insulina y el número de inyecciones de insulina fueron significativamente menor en los grupos de sitagliptina en comparación con el grupo de bolo basal (tanto P, 0.001). No hubo diferencias en la duración de la estancia hospitalaria ($p = 0,78$) o en el número de episodios de hipoglucemia entre los grupos ($p = 0,86$)⁶⁴.

JUSTIFICACIÓN.

La pandemia de infección por SARS-CoV-2 ha demandado de sobremanera a los sistemas de salud y ha puesto en evidencia, aún más, el alto impacto de las enfermedades crónicas degenerativas, particularmente la diabetes tipo 2. En México, se observa un número creciente de casos de infección por SARS-CoV-2 y un gran porcentaje de esos pacientes presentan diabetes tipo 2, lo que ocasiona descompensación aguda con hiperglucemia, hospitalización y alto riesgo de complicaciones fatales. Otro factor que también contribuye al pronóstico en pacientes con diabetes tipo 2, es el descontrol glucémico y la variabilidad glucémica, por lo que es sumamente importante lograr un control metabólico adecuado con el mínimo riesgo de hipoglucemia. La administración de insulina es la forma clásica de controlar la hiperglucemia en pacientes hospitalizados, sin embargo, cada vez más se propone el uso de fármacos orales como terapia adjunta a la insulina con la finalidad de reducir riesgo de hipoglucemia, variabilidad glucémica y descontrol metabólico. En nuestro hospital hemos realizado estudios al respecto, aunque retrospectivos, donde hemos observado que la combinación de inhibidores de la DPP4 con insulina proporciona un mejor control metabólico y menor riesgo de hipoglucemia en pacientes hospitalizados con hiperglucemia y trasplante renal. Además, existen diversos estudios que comparan la combinación de medicamentos basados en incretinas e insulina con esquemas de insulina sola, donde parecieran encontrarse beneficios como en los requerimientos y en las dosis de insulina administradas, disminución en las frecuencia de inyecciones, mejoría de la función ventricular en pacientes infartados, y disminución en las fluctuaciones en la glucemias medidas, y teóricamente, menor riesgo de hipoglucemia. Además, biológicamente se ha vinculado la DPP4 con la regulación del sistema inmunológico y reducción de respuesta inflamatoria en ciertos tipos de infecciones virales, en modelos animales y estudios in vitro, no se sabe hasta la fecha el rol que juega la inhibición de la DPP4 sobre el pronóstico de pacientes con infección por SARS-CoV-2. Por otro lado, no existen estudios realizados con este tipo de terapias en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, población intrahospitalaria de difícil control glucémico por respuesta inflamatoria sistémica y uso de diferentes fármacos con potencial hiperglucemiante. La decisión de utilizar linagliptina, como inhibidor de la DPP4, es porque es el único que no tiene una eliminación renal y por lo tanto no requiere ajuste de dosis en pacientes con daño renal. El buscar alternativas de tratamiento que permitan controlar la hiperglucemia en este tipo de pacientes, podría contribuir a mejorar el pronóstico a corto y mediano plazo, un menor riesgo a presentar

hipoglucemia, a no prolongar su estancia intrahospitalaria o presentar infecciones concomitantes, y por lo tanto a una mejor sobrevida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en el control glucémico y el pronóstico de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 e hiperglucemia tratados con la combinación de IDPP4 + insulina en comparación con insulina sola?

OBJETIVOS

General: Evaluar el efecto de la combinación de IDPP4 + insulina en comparación con insulina sola sobre el control glucémico y el pronóstico en pacientes hospitalizados por infección con SARS-CoV-2 e hiperglucemia

Específicos:

- Identificar pacientes con infección por SARS-CoV-2 e hiperglucemia que reúnan criterios de selección para el presente estudio
- Evaluar el efecto de la combinación de IDPP4 + insulina sobre el control glucémico y el pronóstico en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 e hiperglucemia
- Evaluar el efecto de un esquema de insulina sobre el control glucémico y el pronóstico en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 e hiperglucemia
- Comparar los grupos de tratamiento

1. HIPÓTESIS

HIPOTESIS ALTERNA: Existe diferencia en el control glucémico y el pronóstico de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 e hiperglucemia tratados con la combinación de IDPP4 + insulina en comparación con insulina sola.

HIPOTESIS NULA: No existe diferencia en el control glucémico y el pronóstico de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 e hiperglucemia tratados con la combinación de IDPP4 + insulina

DISEÑO.

1. DISEÑO

INVESTIGACIÓN CLÍNICA	<input checked="" type="checkbox"/>
INVESTIGACIÓN BÁSICA	<input type="checkbox"/>
INVESTIGACIÓN SOCIAL/EDUCATIVA	<input type="checkbox"/>
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA	<input type="checkbox"/>

2. TIPO DE ESTUDIO

<input type="checkbox"/>	OBSERVACIONAL
<input checked="" type="checkbox"/>	EXPERIMENTAL
<input type="checkbox"/>	RETROSPECTIVO
<input checked="" type="checkbox"/>	PROSPECTIVO
<input checked="" type="checkbox"/>	LONGITUDINAL
<input type="checkbox"/>	TRANSVERSAL
<input type="checkbox"/>	OTRO, CUÁL:

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado. La aleatorización se realizó mediante un sistema electrónico de número aleatorios y será por bloques, para garantizar un número igual de participantes en ambos grupos durante el estudio. El cegamiento será a la medición del desenlace y al análisis, puesto que el personal que medirá las variables de desenlace (control metabólico y pronóstico) y que hará el análisis de la información, no estará enterado del grupo de tratamiento al que está asignado el paciente.

Universo de estudio: Pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 e hiperglucemia.

Población de estudio: Pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 e hiperglucemia en el HRAEB.

Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos

Tamaño de muestra: El tamaño de muestra fue calculado con base a la fórmula para comparar medias entre dos grupos, y utilizando los datos del estudio previo realizado en pacientes hospitalizados de trasplante renal en el que se observó que el grupo de linagliptina + insulina basal tuvo un nivel final de glucosa de 135 ± 14 mg/dl en comparación con el grupo de insulina sola que tuvo un nivel de glucosa de 155 ± 19 mg/dl²⁶, considerando una hipótesis bilateral, un valor de alfa de 0.05 y una potencia del estudio de 90% (beta 0.10), el tamaño de muestra mínimo necesario por grupo fue de 22 pacientes por grupo, que incluyendo un 20 % de pérdidas esperadas, subió a 27 pacientes por grupo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Paciente con infección confirmada por SARS-CoV-2 mediante RT-PCR

Pacientes con o sin DT2 con una glucemia plasmática entre 140 mg/dl y 400 mg/dl.

Pacientes con tolerancia a la vía oral

Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad

Pacientes que en caso de haber tenido tratamiento previo con insulina, esta sea en dosis bajas ($< o = 0.4$ U/kg) antes de su admisión.

Pacientes con cualquier tratamiento hipoglucemiante previo a la hospitalización

Pacientes que hayan firmado su consentimiento informado

Pacientes hospitalizados en el HRAEB

Criterios de exclusión

Pacientes cuya condición mental los haya imposibilitado para dar su consentimiento informado.

Pacientes con ventilación mecánica asistida

Mujeres embarazadas

Criterios de eliminación

Pacientes que por cualquier motivo no terminaron el protocolo de estudio.

Procedimiento General

Se invitaron a los pacientes hospitalizados en el HRAEB que presentaron infección por SARS-CoV-2 e hiperglicemia, y que cumplieron con los criterios de inclusión a participar en el estudio. Una vez que el paciente reunió los criterios de inclusión y aceptó participar, se le pidió firmar un consentimiento informado, en el cual se le explicaron las características del estudio, los riesgos y beneficios. Posteriormente se llenó una hoja con la ficha de identificación y antecedentes referentes a diabetes mellitus. Luego se suspendió la terapéutica previa al estudio, manteniendo el control glucémico durante el primer día de hospitalización sólo con esquema de corrección (basada en el peso y riesgo de hipoglucemia/resistencia del paciente) y se registró su nivel de glucemia al ingreso, antes de cada alimento y antes de dormir con glucosa capilar; además, se solicitó una HbA1c durante el primer día de hospitalización.

Posteriormente los pacientes fueron aleatorizados, dentro de dos regímenes de tratamiento: i) esquema de insulina basal bolo, y ii) linagliptina + insulina basal bolo. Los pacientes tratados con linagliptina e insulina basal recibieron una dosis diaria total inicial de 0.25 U/Kg/d de

insulina glargina, excepto, para aquellos pacientes mayor o igual a 70 años de edad y/o creatinina sérica mayor o igual a 2 mg/dl, quienes recibieron 0.15 U/Kg/d más una dosis diaria de 5mg de linagliptina vía oral antes del desayuno. Los pacientes tratados con esquema de insulina basal bolo iniciaron con una dosis total de insulina de 0.5 U/kg dividida en 50% de insulina glargina cada 24 hrs a las 10-11pm y 50% de insulina lispro dividida en tres dosis, un tercio 15 minutos antes de cada comida. En pacientes mayores o igual a 70 años de edad o con una creatinina sérica mayor o igual a 2 mg/dl, la dosis total de insulina se redujo a 0.3 U/Kg. La dosis de insulina será ajustada diariamente de acuerdo al siguiente esquema:

Se calculó el factor de corrección con la formula siguiente:

Factor de corrección= 1500/ dosis total diaria de insulina.

Dosis total diaria de insulina= UI Glargina + UI Lispro

En donde una vía para ajustar la glucosa preprandial fue utilizar la regla de los 1500. Esta regla sirve para determinar la reducción del nivel de glucemia por cada unidad de insulina que se administre. Se usa cuando el nivel de glucosa está por encima de las metas establecidas, consiste en dividir 1500 entre la dosis total de insulina (TDD), el resultado obtenido fue el factor de corrección haciendo referencia al efecto que una unidad de insulina tendrá sobre la glucosa.

Lo anterior para alcanzar las siguientes metas de control:

- Glucemia en ayuno y preprandiales entre 100-140 mg/dl
- Glucosa capilar posprandial menor a 180mg/dl

Dentro del grupo de linagliptina e insulina basal (glargina) se les dieron hasta 72 hrs de oportunidad para que alcanzaran las metas de tratamiento con el esquema antes mencionado; en aquellos que no lo hicieron pasando este periodo de tiempo, se agregaron dosis fijas prandiales de insulina lispro.

Después de iniciado el esquema, se continuó con la medición de la glucemia capilar antes y después de cada comida, a las 23:00 y 03:00 hrs. En adición, la glucemia capilar fue medida en cualquier momento que en el que el paciente haya experimentado síntomas de hipoglucemia o según lo haya requerido el médico tratante. Lo anterior se registró en una hoja de captura de datos cada día de la estancia hospitalaria.

Se tomaron muestras sanguíneas para medición de glucosa mediante química clínica cada tercer día, y además se medirán al inicio y cada 5 días marcadores de inflamación como PCR, IL-6, TNFa, fibrinógeno, estos mediante quimioluminiscencia. El perfil de lípidos se midió sólo al inicio mediante química seca. Todos estos estudios son parte de las evaluaciones que los pacientes tienen durante su estancia hospitalaria.

VARIABLES DE ESTUDIO

1) Tratamiento de la hiperglucemia

- a. Tipo de variable: Independiente
- b. Nivel de medición: Nominal dicotómica
- c. Unidad de medición: Grupo A (pacientes con hiperglucemia e infección por SARS-CoV-2 que recibieron tratamiento con Linagliptina + insulina), y Grupo B (pacientes con hiperglucemia e infección por SARS-CoV-2 que recibieron tratamiento únicamente con insulina).
- d. Definición conceptual: Tratamiento que se inició para el control de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado.
- e. Definición operacional: Grupo A son aquellos pacientes con hiperglucemia e infección por SARS-CoV-2 que recibieron tratamiento a base de Linagliptina 5mg cada 24 h + insulina durante por lo menos 48 hrs y que tuvieron seguimiento de las glucemias y glucometrías posteriores durante por lo menos 5 días. Grupo B son aquellos pacientes con hiperglucemia e infección por SARS-CoV-2 que recibieron tratamiento a base de insulina y que tuvieron seguimiento de las glucemias y glucometrías posteriores durante por lo menos 5 días.

2) Glucosa de ayuno

- a) Tipo de variable: Dependiente
- b) Nivel de medición: Cuantitativa
- c) Unidad de medición: mg/dL
- d) Definición conceptual: Medición que se realizó en ayuno para registrar los niveles de glucosa por glucometría capilar.

- e) Definición operacional: glucometria registrada en ayuno previo al primer alimento de la mañana mediante glucometria capilar con dispositivo Accu-Chek y/o mediante química clínica

3) Glucosa posprandial

- a. Tipo de variable: Dependiente
- b. Nivel de medición: Cuantitativa
- c. Unidad de medición: mg/dl
- d. Definición conceptual: Medición glucosa calipar que refleja la absorción y el consumo muscular de glucosa posterior a la ingesta de alimentos
- e. Definición operacional: Medición de glucosa 2 horas posterior a la ingesta de alimentos, mediante glucómetro Accu-Check o el que estuviera disponible en el servicio. Se realizó post-desayuno, post-comida y post-cena.

4) Control glucémico

- a) Tipo de variable: Dependiente
- b) Nivel de medición: Cualitativa nominal dicotómica
- c) Unidad de medición: Sí o No
- d) Definición conceptual: Niveles glucémicos de ayuno entre 110 y 140 mg/dL en glucometrias preprandiales y en ayuno, y menores a 180 mg/dl en glucometrías posprandiales.
- e) Definición operacional: Se consideró como control glucémico cuando el nivel de glucometría capilar de ayuno fue menor a 140 mg/dl y el posprandial menor a 180 mg/dl.

5) Tiempo en el que se alcanzó el control glucémico

- a) Tipo de variable: Dependiente
- b) Nivel de medición: Cuantitativa discreta
- c) Unidad de medición: Días que tardó en alcanzarse el control metabólico en los grupos de estudio.
- d) Definición conceptual: Número de días en los que los pacientes alcanzaron el control glucémico a partir de que inicia la intervención en los grupos de estudio.

- e) Definición operacional: Número de días en los que los pacientes alcanzaron niveles de glucometrías capilares preprandiales menores a 140 mg/dl y posprandiales menores a 180 mg/dl.

6) Dosis de insulina:

- a) Tipo de variable: Dependiente
- b) Nivel de medición: Cuantitativa discreta
- c) Unidad de medición: Unidades de insulina utilizadas por día en los grupos: A (pacientes con hiperglucemia postrasplante renal que recibieron tratamiento con Linagliptina + insulina), y Grupo B (pacientes con hiperglucemia postrasplante renal que recibieron tratamiento únicamente con insulina).
- d) Definición conceptual: A la cantidad total de UI utilizadas por día en los dos grupos de pacientes.
- e) Definición operacional: Se revisaron en total las UI de insulina que fueron utilizadas por día en los dos grupos.

7) Pronóstico

- a. Tipo de variable: Dependiente
- b. Nivel de medición: Nominal dicotómica
- c. Unidad de medición: Bueno o malo
- d. Definición conceptual: Pronóstico de los pacientes incluidos en los grupos de estudio, que pudo haberse modificado por el curso de la enfermedad de base, y que incluyó a pacientes desde la recuperación con alta a su domicilio, hasta las complicaciones intrahospitalarias y muerte.
- e. Definición operacional: Se consideró como pronóstico Bueno cuando el paciente logró la recuperación y el egreso a su domicilio por mejoría, y Malo cuando el paciente requirió de ventilación mecánica asistida y/o cuando el paciente falleció

8) Frecuencia y gravedad de hipoglucemias

- a) Tipo de variable: Dependiente
- b) Nivel de medición: Nominal dicotómica
- c) Unidad de medición: Número y gravedad de hipoglucemias registradas en el tiempo que duró el tratamiento intrahospitalariamente.

- d) Definición conceptual: Niveles de glucosa sérica < 70 mg/dL
- e) Definición operacional: Registro de niveles de glucometría registrados mediante glucometría capilar que fueron inferiores a < 70 mg/dL.

Otras variables: Edad, sexo, peso, IMC, HbA1c, perfil de lípidos, marcadores de inflamación (PCR, IL6, fibrinógeno, TNFa), APACHE, SOFA

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación general de los datos; la comparación de variables numéricas entre los grupos de estudio antes y después de la intervención se realizó mediante prueba t de Student para grupos independientes, las comparaciones en cada grupo de estudio inicial-final se realizaron mediante prueba t pareada, así como prueba de ANOVA para mediciones repetidas. Así mismo, se hizo un análisis de riesgo (RR, RRA, RRR, NNT) y curvas de Kaplan-Maier para analizar la probabilidad de control glucémico y la presencia de complicaciones y sobrevida de los pacientes, y se utilizó un modelo de análisis de riesgo de Cox. Las variables cualitativas fueron comparadas mediante prueba de Chi cuadrada. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p fue menor a 0.05. El análisis estadístico fue realizado con el software SPSS versión 21 y Stata versión 15.1.

RESULTADOS.

El estudio se realizó entre junio de 2020 y febrero de 2021. 86 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 fueron seleccionados para el estudio; 10 pacientes no cumplieron los criterios de selección y 3 pacientes se negaron a participar en el estudio. Un total de 73 pacientes con infección activa más niveles de glucosa entre 140 y 400 mg/dl y sin ventilación mecánica invasiva al momento de la hospitalización fueron asignados aleatoriamente a la terapia de 5 mg de linagliptina diaria + esquema de insulina basal-bolo (grupo LI, n = 35) o al esquema de insulina basal-bolo solamente (grupo I, n = 38) para el control de la hiperglucemia. Junto con el tratamiento asignado para el control glucémico todos los pacientes recibieron el tratamiento estándar para COVID-19, según las recomendaciones internacionales. En el grupo LI sólo 34 pacientes recibieron el tratamiento asignado, ya que un paciente necesitó ventilación mecánica asistida antes del inicio de la administración de linagliptina, y no hubo abandonos en el mismo. En el grupo I, sólo 37 pacientes recibieron la intervención asignada, ya que un paciente también necesitó ventilación mecánica asistida antes del inicio de la terapia; 2 pacientes se retiraron del estudio en este grupo porque no aceptaron la monitorización de la glucosa (Fig. 1).

Las características basales de los grupos del estudio son las siguientes. La edad (60 ± 2 frente a 57 ± 2 años), el número de pacientes mayores de 60 años (19 vs 19), el diagnóstico previo de DM2 (25 vs 21), los niveles de HbA1c ($8,4 \pm 0,4\%$ vs $8,9 \pm 0,3\%$), IMC ($31,1 \pm 1,5$ vs $30,8 \pm 1,2$ kg/m²), frecuencia de comorbilidades, glucemia inicial (251 ± 21 vs 251 ± 15 mg/dl), la gravedad de la enfermedad, los niveles de lípidos, los niveles de marcadores inflamatorios y otras variables bioquímicas fueron similares entre los grupos LI e I. Había un mayor porcentaje de hombres en el grupo LI (26 frente a 18, p = 0,030).

Ventilación mecánica y mortalidad. Hubo una tendencia a una menor duración de la hospitalización en el grupo LI (10 ± 1 frente a 12 ± 1 , p = 0,343) (Tabla 2). La gravedad de la enfermedad, el estado clínico y el riesgo global de complicaciones fueron similares entre los grupos del estudio (Tabla 2). El uso de otros tratamientos, como amins vasoactivas, posición en prono, antibióticos, dexametasona y terapia anticoagulante, fue similar entre ambos grupos (Tabla 2). Cuatro pacientes por grupo habían utilizado previamente ivermectina. Durante la hospitalización, 15 pacientes necesitaron ventilación mecánica invasiva, 12 (34,3%) en el

grupo I y 3 (8,8%) en el grupo LI ($p = 0,010$); los pacientes del grupo LI tenían un riesgo relativo de necesitar ventilación mecánica asistida de 0,258 (IC del 95%: 0,092-0,719; $p = 0,010$). Los pacientes del grupo I tenían una incidencia y un riesgo mayores de necesitar ventilación mecánica asistida que los del grupo LI (HR 4,5). (HR 4,09; IC del 95%: 1,13-14,7; $p = 0,030$), que se mantuvo tras incluir el sexo en el modelo de regresión (Fig. 2). Esto sugiere que sería necesario tratar al menos a 4 pacientes con linagliptina para evitar el uso de ventilación mecánica asistida en un paciente. Según el análisis por intención a tratar, el menor riesgo de necesitar ventilación mecánica en los pacientes del grupo de LI se mantuvo (RR 0,33; IC del 95%: 0,12-0,93).

Tabla 2. Características clínicas entre ambos grupos de estudio

	Grupo I (n=35)	Grupo LI (n=34)	Valor de P
Edad (años)	57 ± 2	60 ± 2	0.372
Género (M/F)	18/17	26/8	0.030
Pacientes >60 años de edad, n%	19 (54)	19 (56)	0.894
DM2 previa, n (%)	25 (71)	21 (62)	0.395
Duración de la diabetes (años)	10 ± 1	11 ± 2	0.475
Comorbilidades previas, n (%)			
Enfermedad Cardiovascular	3 (8)	1 (3)	0.319
Enfermedad Renal Crónica	6 (17)	4 (12)	0.387
Evento Vascular Cerebral	0 (0)	2 (5)	0.238
Tabaquismo, n (%)	3 (9)	7 (20)	0.178
Hipoglucemiantes orales, n (%)			
Insulina	4 (11)	5 (15)	0.900
Metformina	13 (37)	16 (47)	0.373
Sulfonilurea	4 (11)	2 (6)	0.414
Hipertensión Arterial Sistémica, n (%)	18 (51)	21 (61)	0.430
Antihipertensivos, n (%)			

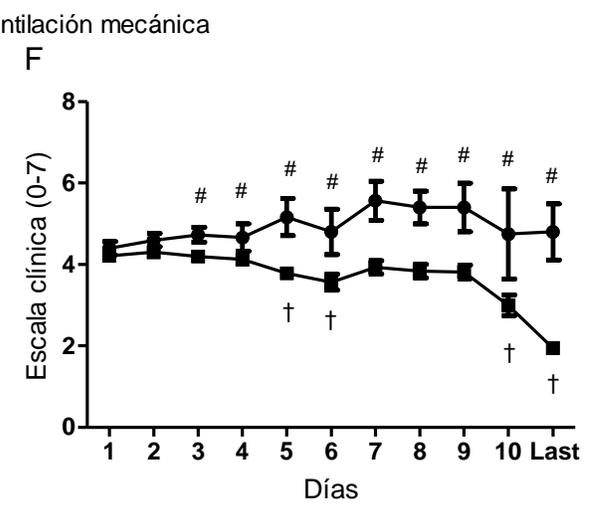
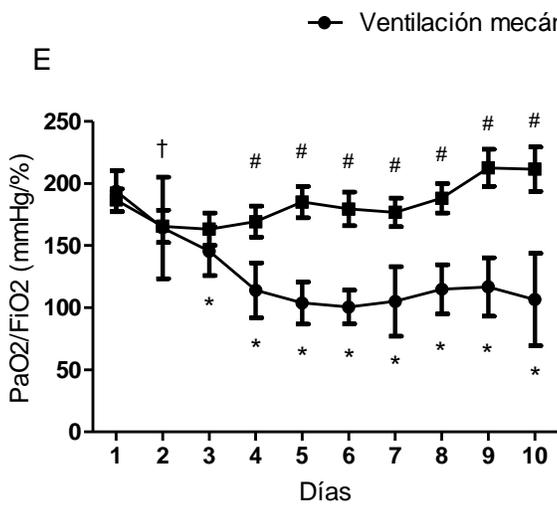
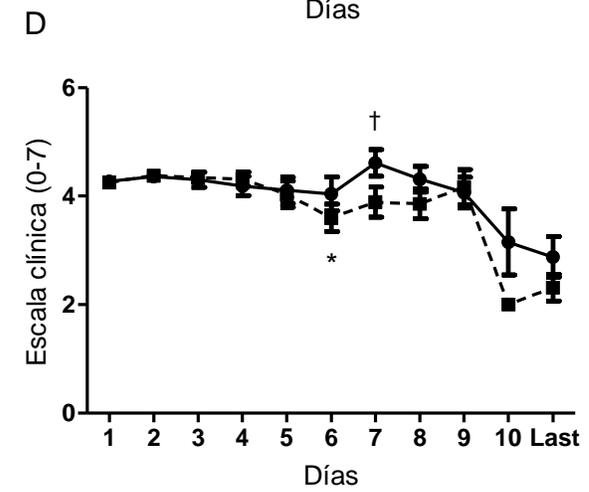
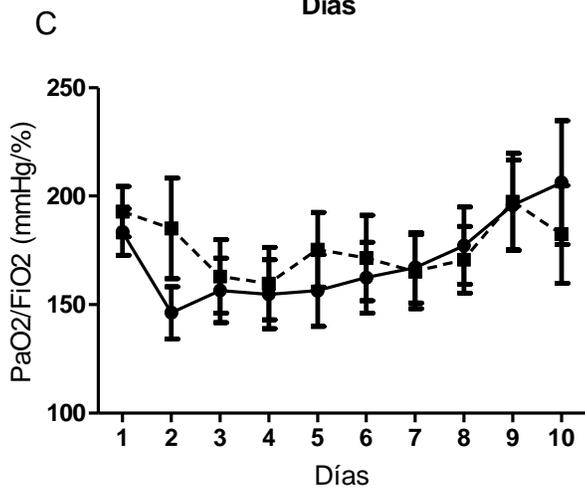
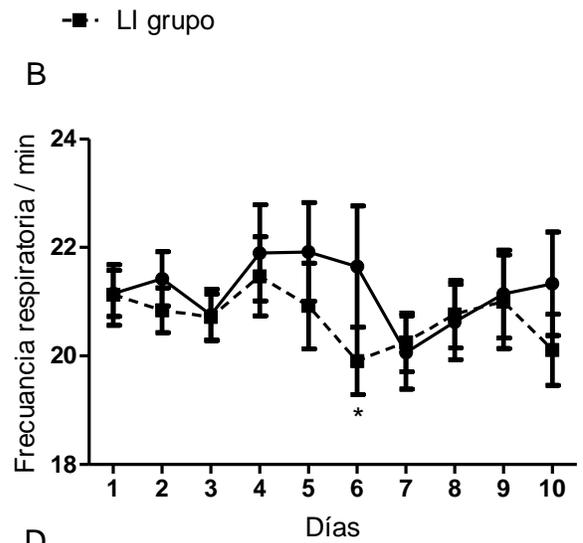
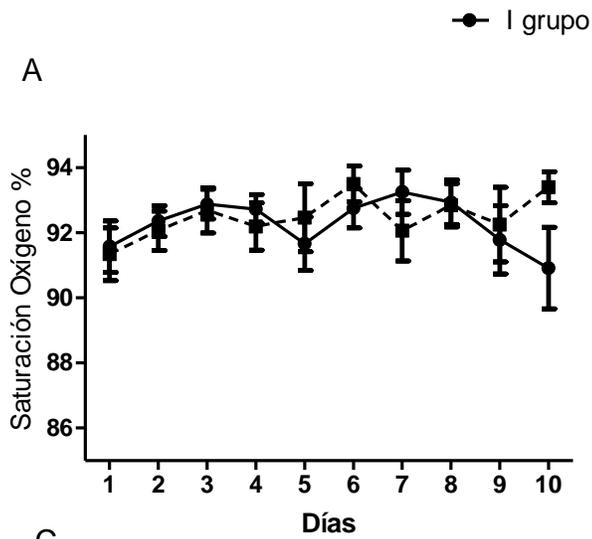
Inhibidores de la ECA	4 (11)	4 (11)	0.916
ARAI	12 (34)	14 (41)	0.522
B-bloqueadores	6 (17)	3 (9)	0.302
Diureticos	2 (6)	4 (11)	0.365
Calcio antagonistas	7 (20)	6 (18)	0.807
Score clinico (0–7)	4.3 ± 0.10	4.3 ± 0.09	0.873
Peso (kg)	80 ± 3	81 ± 3	0.934
Índice de Masa corporal (kg/m ²)	30.8 ± 1.2	31.1 ± 1.5	0.875
HbA1c (%)	8.9 ± 0.3	8.4 ± 0.4	0.439
HbA1c (mmol/mol)	74 ± 3.4	68 ± 3.4	
Glucosa (mg/dL)	251 ± 15	251 ± 21	0.993
Creatinina Sérica (mg/dL)	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.505
Colesterol Total (mg/dl)	161 ± 8	165 ± 9	0.722
Colesterol LDL (mg/dl)	86 ± 5	89 ± 8	0.783
Colesterol HDL (mg/dl)	31 ± 2	29 ± 2	0.409
Triglicéridos (mg/dl)	216 ± 15	213 ± 16	0.894
Cuenta de linfocitos (mu /L)	903 ± 100	981 ± 93	0.577
PCR (mg/L)	146 ± 21	131 ± 23	0.637
Dímero-D (ng/mL)	663 ± 174	1018 ± 266	0.256
DHL (unidades/L)	478 ± 45	445 ± 37	0.583
Ferritina (ng/mL)	675 ± 98	889 ± 221	0.376
AST (U/L)	59 ± 13	61 ± 12	0.904
ALT (U/L)	49 ± 9	56 ± 14	0.693
Albúmina (g/dl)	3.1 ± 0.1	3.0 ± 0.1	0.367
Saturación de Oxígeno (%)	92 ± 0.7	92 ± 0.8	0.838

En promedio, la necesidad de ventilación mecánica se produjo 4-5 días después de la hospitalización, sin diferencias entre grupos (Tabla 2). La mortalidad fue del 5,9% (n = 2) en el grupo LI y del 17,1% (n = 6) en el grupo I (RR 0,34; IC del 95%: 0,07-1,58; p = 0,196). La ventilación mecánica asistida se asoció significativamente con la mortalidad ya que El 53% (n = 8) de los pacientes que requerían ventilación mecánica murieron, mientras que ningún

paciente que no requería ventilación mecánica ($p < 0,001$). Como se mencionó anteriormente, hubo un mayor porcentaje de varones en el grupo de LI; Sin embargo, el sexo no se asoció con la necesidad de ventilación mecánica (8 varones y 7 mujeres requirieron ventilación mecánica; $p = 0,342$) ni con la muerte (4 varones y 4 mujeres murieron; $p = 0,312$), sin embargo, otros factores como la gravedad de la enfermedad (puntuación SOFA $3,5 \pm 0,3$ frente a $2,3 \pm 0,2$; $p = 0,002$) y los niveles de glucosa pre y postprandiales durante la hospitalización se asociaron positivamente con la ventilación mecánica, y los pacientes que requirieron ventilación mecánica asistida tuvieron una estancia hospitalaria más larga (18 ± 3 frente a 9 ± 1 ; $p < 0,001$), un mayor aumento de las necesidades de insulina basal (al cuarto día, $+ 8,3$ frente a $+ 2$ U/día; $p = 0,026$) y un mayor aumento de las necesidades de insulina rápida (al segundo día, $+ 2,8$ frente a $+ 0,6$ U/día; $p = 0,041$). La edad no se asoció a la necesidad de ventilación mecánica asistida, ya que 7 (46%) y 24 (44%) pacientes que requirieron y no requirieron ventilación mecánica, respectivamente, eran mayores de 60 años de edad ($p = 0,878$).

En promedio, no hubo diferencias significativas en la saturación de oxígeno entre los grupos de estudio, aunque hubo una tendencia hacia valores más bajos en el grupo I (Suppl. Fig. 1A).

La frecuencia respiratoria fue menor en el grupo LI, y fue significativamente diferente del nivel basal en el día 6 sólo este mismo grupo (Suppl. Fig. 1B).



Suppl. Figura 1

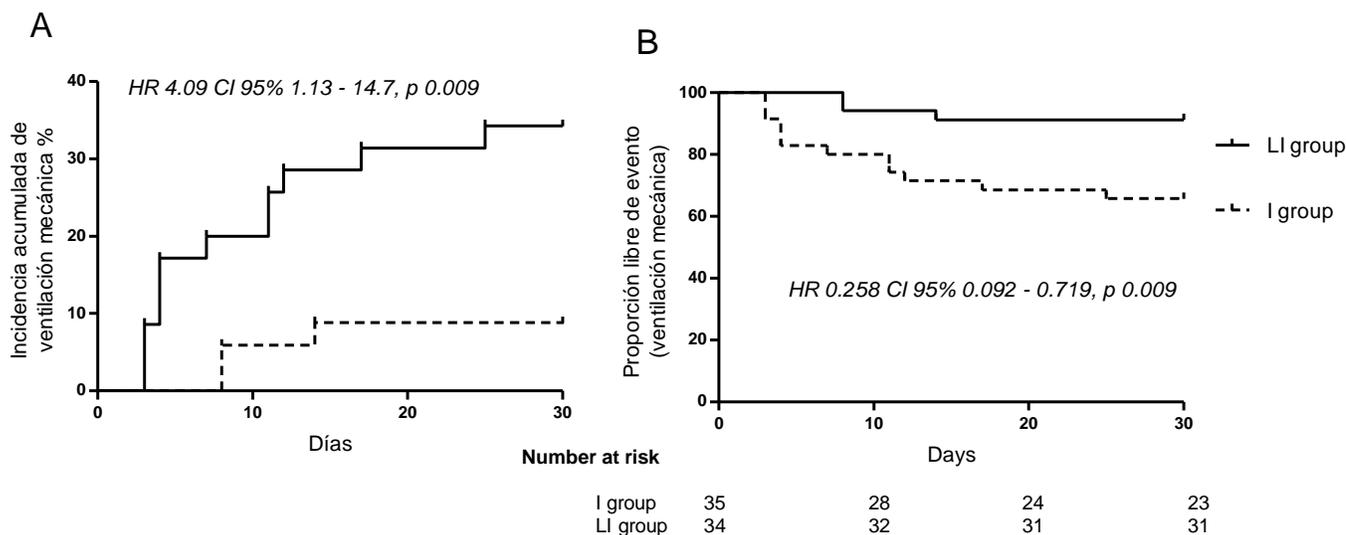


Figura 2. Incidencia de ventilación mecánica asistida (A), y análisis de Kaplan–Meier de días libres de ventilación mecánica para ambos grupos (B).

La relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO_2/FiO_2) tendía a ser menor en el grupo I, especialmente durante los primeros días, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (Suppl. Fig. 1C). La puntuación clínica mejoró significativamente (se redujo) el día 6 en el grupo LI, mientras que empeoró significativamente (aumentó) el día 7 en el grupo I (Suppl. Fig. 1D). La diferencia clínica fue clara entre los pacientes que requirieron ventilación mecánica y los que no, según la relación PaO_2/FiO_2 y las puntuaciones clínicas (Suppl. Fig. 1E,F).

Niveles de glucosa y requerimientos de insulina. Los niveles de glucosa en el momento de la hospitalización eran comparables entre los dos grupos (Tabla 2). Los niveles de glucosa en ayuno mejoraron en ambos grupos, pero la mejoría fue significativa sólo en el grupo LI en el día 5 (Fig. 3A; $p < 0,05$); los niveles de glucosa antes del desayuno y antes de la cena también se redujeron significativamente en el grupo LI (Fig. 3A).

Las cifras postprandiales de glucosa durante la mañana se redujeron significativamente sólo en el grupo LI; cabe destacar que, tras 24 horas de tratamiento, la reducción de los niveles de glucosa postprandiales fue significativamente mayor en el grupo LI que en el grupo I (Fig. 3B, $p < 0,05$). Los niveles de glucosa postprandiales después del almuerzo mejoraron significativamente en ambos grupos en días 4 y 5 (Fig. 3D); los niveles de glucosa postprandiales después de la cena se redujeron significativamente en ambos grupos 24 h después del inicio del tratamiento, pero esta reducción persistió durante un período de tiempo significativamente mayor en el grupo LI (Fig. 3F). Los niveles medios de glucosa durante toda

la hospitalización fueron significativamente menores en el grupo LI que en el grupo I (141 ± 2 frente a 152 ± 3 mg/dl; $p = 0,008$, Tabla 2), al igual que el último ayuno (122 ± 7 frente a 149 ± 10 mg/dl; $p = 0,033$) y los niveles de glucosa postprandial (y 137 ± 7 vs 173 ± 12 mg/dl; $p = 0,017$) (Tabla 2)

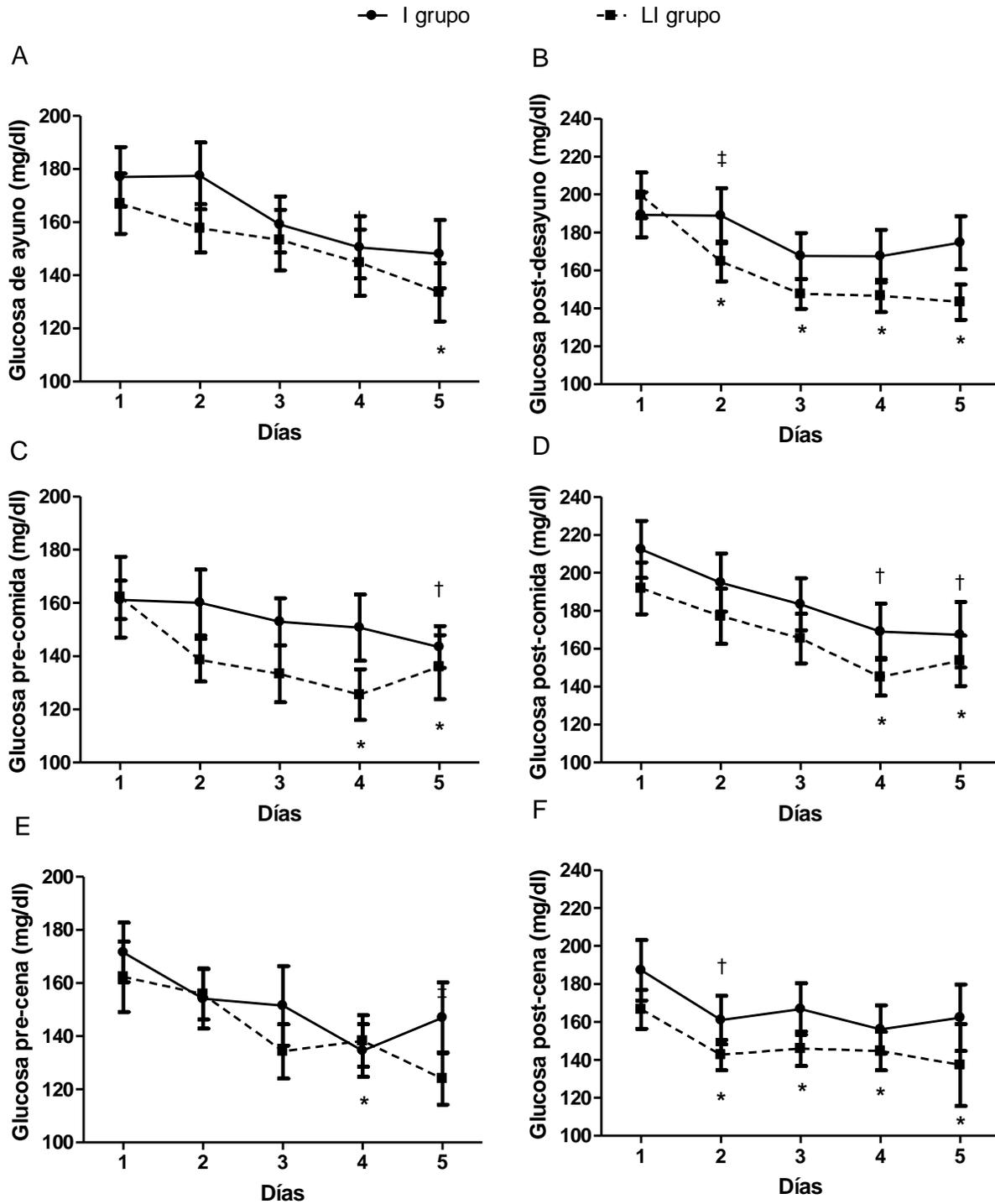


Figura 3. Niveles pre y postprandiales de glucose durante los primeros días de hospitalización entre los grupos de estudio. * $p < 0.05$ vs día 1 en el grupo LI; $p < 0.05$ vs día 1 en grupo I; $p < 0.05$ para la comparación entre ambos grupos en el cambio desde el día 1

Por otra parte, las necesidades de insulina, en particular las necesidades de insulina prandial, aumentaron significativamente con el tiempo en ambos grupos, pero este aumento fue mayor en el grupo I que en el grupo LI (Fig. 4).

La frecuencia y gravedad de las hipoglucemias fueron similares entre los grupos (11 frente a 13 en los grupos I y LI, respectivamente; (Tabla 2).

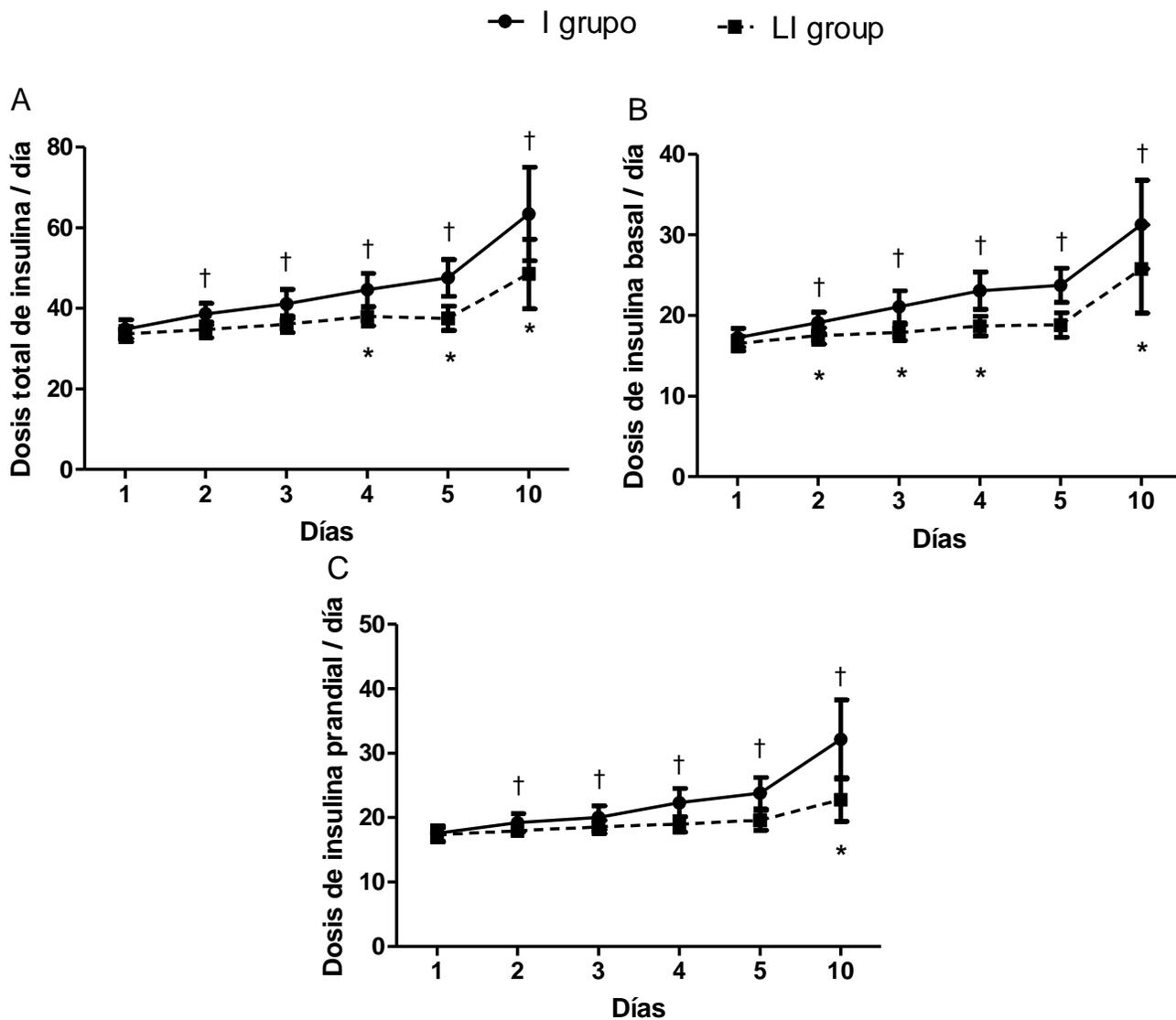


Figura 4 . Requerimientos de Insulina total (A), basal (B), y prandial entre ambos grupos de estudio *p < 0.05 vs día 1 en grupo LI group; p < 0.05 vs día 1 en grupo I

DISCUSIÓN

El SARS-CoV-2 ha afectado ya a más de 200 países. No cabe duda de que el COVID-19 ha causado un problema considerable para la mayoría de los sistemas sanitarios de todo el mundo, ya que hasta marzo de 2021 había más de 120 millones de casos y más de 2,7 millones de muertes. Los trastornos metabólicos comunes como la DM2 y la obesidad, así como la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades del sistema nervioso y la enfermedad renal crónica, se sabe que son factores de riesgo de complicaciones y gravedad de la enfermedad en el contexto de COVID-19^{5,47,48}. La obesidad y la DM2 son enfermedades proinflamatorias que a menudo se presentan con otras comorbilidades como la hipertensión y la enfermedad cardiovascular, y la disfunción endotelial sistémica. La infección por SARS-CoV-2 provoca un aumento de la secreción de citoquinas, lo que conlleva un alto riesgo de permeabilidad vascular, hipercoagulabilidad, fallo respiratorio, multiorgánico, y muerte.

Estas anomalías patológicas contribuyen a la resistencia y al deterioro de la glucosa, que se asocian al uso de glucocorticoides sistémicos y pueden causar también resistencia a la insulina e hiperglucemia. Especialmente en la DM2, el mal control glucémico al ingreso se ha asociado con los peores resultados en pacientes hospitalizados con COVID-19^{5,15} ya que la hiperglucemia puede favorecer la replicación del SARS-CoV-2 y la secreción de citoquinas proinflamatorias, promoviendo la disfunción de las células T y la muerte de las células epiteliales del pulmón.

La enzima DPP-4 es una glicoproteína transmembrana que se expresa ampliamente en muchos tejidos e interactúa con proteínas celulares capaces de regular la glucosa postprandial a través de la degradación del GLP-1 y de estimular las respuestas inflamatorias e inmunitarias. La DPP-4 escinde diferentes hormonas peptídicas e inmunomoduladores bioactivos lo que provoca la inactivación de procesos biológicos específicos^{17,18}.

La DPP-4 también puede liberarse de la membrana celular y circular como una molécula de aminoácidos soluble; se ha informado que los niveles solubles de DPP-4 son elevados o normales en diferentes condiciones inflamatorias⁴⁹.

La DPP-4 se localiza en las células endoteliales e inmunitarias, así como en los neumocitos tipo 1 y 2²³, y se ha informado que la DPP-4 humana también puede ser un receptor receptor funcional de coronavirus³¹.

La linagliptina es un inhibidor altamente selectivo y potente de la DPP-4^{50,51} que aumenta la función de las células beta pancreáticas y reduce la secreción de glucagón, mejorando así la hiperglucemia postprandial⁵².

Análisis computacionales han demostrado que la linagliptina puede inhibir la replicación del SARS-CoV-2⁵³ y el análisis de modelización ha demostrado que el dominio S1 del SARS-CoV-2 puede unirse a la DPP-4 humana³⁶.

Si la DPP-4 es un co-receptor del SARS-CoV-2, teniendo en cuenta que la gravedad y el mal pronóstico del COVID-19 están asociados a la DM2 y a la hiperglucemia (condiciones en las que la DPP-4 no está bien regulada), la inhibición de la DPP-4 podría ser un tratamiento adicional para mejorar el control metabólico y el pronóstico de los pacientes con COVID-19.

En conjunto, estos resultados apoyan una hipótesis científica que relaciona los inhibidores de la DPP-4 con el pronóstico en pacientes con COVID-19. En este caso, encontramos un riesgo relativo menor de necesitar ventilación mecánica asistida del 74% y una mejora de los niveles de glucosa pre y postprandiales en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 e hiperglucemia tratados con linagliptina más un esquema de insulina, que en los tratados sólo con un esquema de insulina; además encontramos una evolución clínica más favorable en los parámetros pulmonares en los pacientes del grupo LI. Hasta donde sabemos, este es el primer ensayo clínico aleatorizado que informa del efecto de un inhibidor de la DPP-4 en pacientes hospitalizados con SARSCoV- 2 e hiperglucemia. Se utilizó la ventilación mecánica invasiva como desenlace primario, ya que ningún paciente del estudio estaba con ventilación asistida al inicio, porque además es una etapa temprana de la historia natural de la enfermedad, y porque la mortalidad es mayor en los pacientes una vez se intuban; en este sentido, si el riesgo de ventilación mecánica se reduce, la mortalidad también podría disminuir, y la sobrecarga en los sistemas de salud pública también sería menores, ya que los pacientes con ventilación mecánica asistida requieren una atención sanitaria más complejas

Existe poca evidencia clínica basada en estudios observacionales previos, de que el uso del inhibidor de la DPP-4 sitagliptina, se asocie a una reducción de la mortalidad en pacientes con T2D hospitalizados por COVID-19⁴³. En un estudio retrospectivo, el uso de sitagliptina en el momento de la hospitalización se asoció a una menor *odds ratio* de mortalidad (OR 0,37; IC 95% 0,23-0,62), y el riesgo de ventilación mecánica se redujo en un 73% en los pacientes

que recibieron sitagliptina en comparación con los que sólo recibieron tratamiento estándar. En nuestro estudio, encontramos una reducción del riesgo relativo de necesitar ventilación mecánica del 74% en los pacientes tratados con la combinación de linagliptina e insulina, y nuestros hallazgos también mostraron mejorías en el control de la glucosa y en los parámetros pulmonares relacionados con la fisiología respiratoria. No encontramos una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad debido al pequeño tamaño de la muestra, pero hubo una reducción clínicamente significativa del 66%, que es similar a lo que se había reportado anteriormente en un análisis retrospectivo⁴³.

Los pacientes de nuestro estudio eran más jóvenes que los de los estudios anteriores, y no encontramos una asociación significativa entre la edad y la ventilación mecánica o la muerte, lo que puede ser atribuido a la elevada prevalencia de comorbilidades presentes a una edad temprana en nuestra población. . Además, otros factores como el uso de inhibidores de la ECA que bloquean el eje renina-angiotensina-aldosterona se han asociado a una menor mortalidad en los pacientes con COVID-19⁵⁴, aunque en nuestro estudio la proporción de pacientes con estos medicamentos no fue diferente entre ambos grupos.

En promedio, los pacientes necesitaron ventilación mecánica entre los días 4 y 5, lo que pone de manifiesto la relevancia de los primeros días en el hospital para el control metabólico y la progresión de la enfermedad, como también se ha informado previamente⁵⁵.

Demostramos que linagliptina empezó a mejorar los niveles de glucosa pre y postprandiales en las primeras 24 h. Parece que además de la hiperglucemia al ingreso, las fluctuaciones de los niveles de glucosa durante la primera semana de internamiento se asociaron con el peor pronóstico en pacientes diabéticos y COVID-19, lo que pone en manifiesto la importancia de la estabilidad de la y el control temprano de la misma en estos pacientes^{55- 57}. Cabe destacar que los pacientes en el grupo LI tenían una mayor reducción de los niveles de glucosa posprandiales incluso 24 horas después del inicio del tratamiento y mostraron una mejoría en los niveles de glucosa en diferentes momentos del día. Estas mejoras en los niveles de glucosa se observaron en los pacientes del grupo LI, además de que necesitaron dosis de insulina basal y nutricional más bajas durante todo el estudio.

El tratamiento de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados consiste principalmente en la administración de insulina; Sin embargo, algunos informes han asociado el uso previo de insulina con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con DM2, que podría estar relacionado principalmente con la gravedad de la enfermedad y otras comorbilidades^{11,58}

Sin embargo, aunque la hiperglucemia puede tener un impacto negativo en el pronóstico de los pacientes hospitalizados con COVID-19⁴⁴, parece que el efecto sobre el control de la glucosa no sería el único responsable del efecto benéfico de los inhibidores de la DPP-4 en los pacientes con COVID-19, ya que observamos la mejoría en los niveles de glucemia durante las primeras 24 h de hospitalización y la necesidad de ventilación mecánica fue entre 4-5 días. Se han propuesto diferentes mecanismos asociados al efecto de los inhibidores de la DPP-4 en pacientes con COVID-19. Dado que se ha informado de que los niveles de DPP-4 soluble aumentan tras la administración de diferentes inhibidores de la DPP-4 a ratones⁵⁹ es posible que los inhibidores de la DPP-4 reduzcan la virulencia del SARS-CoV-2 al reducir su unión a la DPP-4 en la membrana celular y reduzcan la entrada del SARS-CoV-2 en las células³⁶; adicionalmente, es posible que una mayor cantidad de DPP-4 soluble se une al SARS-CoV-2, impidiendo la unión del coronavirus a la membrana en los neumocitos y otras células, como se sugirió anteriormente⁶⁰.

El análisis computacional ha demostrado que la linagliptina podría ser un potencial inhibidor de la cisteína proteasa pro viral del SRAS-CoV-2M⁶¹.

Otro mecanismo propuesto es la regulación de la respuesta inmunitaria y la reducción de la tormenta de citoquinas que se produce tras la entrada del virus y que induce la progresión de la enfermedad en diferentes tejidos mediante la inhibición altamente selectiva de la DPP-4 por linagliptina. Los estudios experimentales han informado de que la linagliptina reduce los niveles de marcadores inflamatorios mediante la inhibición de vías inflamatorias en la enfermedad inflamatoria intestinal⁶².

Además, la linagliptina puede mejorar el pronóstico controlando los niveles de glucosa, mejorando la función de los islotes pancreáticos, inhibiendo la secreción de glucagón y estimulando la secreción de insulina, consiguiendo una mayor estabilidad de la glucosa en poco tiempo y teniendo un efecto relevante sobre la glucosa postprandial. Otros estudios han demostrado un papel renoprotector de la linagliptina en modelos animales al modificar diferentes vías de señalización (homeostasis del colágeno tipo I, HNRNPA1, YB-1, timosina β 4 y TGF- β 1 y apolipoproteína C1), que también podrían estar implicadas en el efecto beneficioso en los pacientes de COVID-19^{63,64}.

Se ha informado de que la mortalidad es mayor en los hombres que en las mujeres (2,8 frente a 1,7%)⁶⁵. En este caso, no encontramos una diferencia significativa relacionada con el sexo

en el número de pacientes que requirieron ventilación mecánica o el número de pacientes que murieron.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. El tamaño de la muestra fue relativamente pequeño y la potencia del estudio no fue suficiente para identificar diferencias en la mortalidad, que es el resultado más importante en los pacientes con COVID-19; sin embargo una reducción de la ventilación mecánica asistida acabaría repercutiendo en la mortalidad. Debido al tamaño de la muestra, el estudio podría considerarse como un estudio piloto o como un estudio de prueba de concepto, que se realizó sólo en dos instituciones diferentes de la misma zona geográfica. Los principales puntos fuertes de nuestro estudio son que se trata de un ensayo clínico aleatorizado y que pudimos informar de la evolución detallada de los parámetros clínicos y bioquímicos.

CONCLUSIONES

En conclusión, el uso de linagliptina en combinación con insulina en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 e hiperglucemia reduce el riesgo de ventilación mecánica asistida en un 74% y mejora el control de la glucosa y parámetros pulmonares relacionados con la evolución clínica y el pronóstico. Se necesitan de otros ensayos clínicos aleatorizados con mayor duración y tamaños de muestra más grandes que además incluyan diferentes tipos de pacientes para dilucidar completamente la utilidad de los inhibidores de la DPP-4 en pacientes con infección por SARS-CoV-2 para poder así recomendar su uso en la práctica clínica.

DESGLOSE DE INSUMOS REQUERIDOS PARA EL ESTUDIO

El gasto más relevante para la realización del presente proyecto de investigación fue la adquisición de la Linagliptina (10 cajas), con un costo aproximado de \$ 2,700.00, a precio de gobierno, donación por parte del laboratorio Boehringer Ingelheim.⁷

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fue aceptado por Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, y se realizó apegándose a las normas éticas, el Reglamento de la ley General de Salud en materia de Investigación para la salud y la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil en 2013 y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Se puso especial atención en cuidar la confidencialidad de la información de los pacientes. Se les solicitó a los pacientes la firma de carta de consentimiento informado, y se realizó además una carta de confidencialidad por parte de los autores del presente trabajo.

ANEXOS

ANEXO 1.

CARTA DE INFORMACIÓN

FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: Efecto de la combinación de IDPP4 + insulina en comparación con insulina sola sobre el control glucémico y el pronóstico en pacientes hospitalizados por infección con SARS-CoV-2 e hiperglucemia: Ensayo Clínico Aleatorizado.

Número de protocolo:

Lugar: Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío
Dirección: Blvd. Milenio No. 130, San Carlos la Roncha, León Guanajuato, C.P. 37660.
Investigador: Dr. Rodolfo Guardado Mendoza.
Teléfono del investigador: 477 274 4215.

Introducción:

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud muy importante en México, que junto con la reciente pandemia de Coronavirus (SARS-Cov-2) se asocia a mayor riesgo de complicaciones y descontrol glucémico. En el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB) estamos realizando una investigación en personas hospitalizadas por infección de Coronavirus (SARS-CoV-2) que presentan elevación de la glucosa

(hiperglucemia), cuyo objetivo principal es evaluar la utilidad de diferentes tratamientos para mejorar los niveles de la glucosa durante su hospitalización. La finalidad de este documento es informarle en qué consiste la investigación que estamos realizando e invitarlo a que usted participe, ya que se encuentra con elevación de la glucosa e infección por Coronavirus (SARS-CoV-2) lo que puede generar mayor riesgo de complicaciones durante su hospitalización, como son mayor tiempo en el hospital, mayor descompensación de la glucosa, o la necesidad de más tratamientos para mantener su estado de salud, además de que su participación podría servir para identificar nuevas estrategias para el control de la glucosa elevada en pacientes hospitalizados con infección por Coronavirus (SARS-CoV-2).

No tiene que decidir en este momento si participa en la investigación, antes de decidirse, puede pensarlo y hablarlo con el equipo médico que lo atiende, si lo considera necesario.

Es posible que haya algunas palabras que no entienda, por favor, deténgame según le informo para darme tiempo de explicarle. Si tiene dudas más tarde, puede preguntarme a mí o a cualquier miembro del equipo que realiza la investigación.

Le informo también que su participación es completamente voluntaria y que puede retirarse del estudio en caso de que así lo desee en cualquier momento, sin que esto tenga ninguna repercusión en la atención que recibirá como parte de su tratamiento en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío; además toda la información que se obtenga en este estudio será manejada de manera confidencial y será utilizada únicamente con fines científicos.

Propósito de la investigación.

Este estudio tiene como objetivo principal evaluar y comparar el efecto que tienen dos medicinas, linagliptina más insulina, en comparación con insulina sola sobre el control de las elevaciones de glucosa que Usted presenta y su estado general de salud durante su hospitalización.

Procedimientos de la investigación.

Si acepta participar en este trabajo de investigación, se le asignará de manera aleatoria, esto es al azar (como lanzar una moneda al aire), a uno de los dos grupos de tratamiento que se estarán evaluando:

1) Tratamiento con insulina: Este es el tratamiento habitual que todo paciente hospitalizado con elevaciones de la glucosa recibe. La insulina es un tratamiento que se ha utilizado durante muchos años, es seguro, y su aplicación es vigilada por el personal médico y de enfermería que lo estará atendiendo. Las dosis de insulina y los tiempos en los que se le aplicarán dependerán de sus niveles de glucosa. Este tratamiento se le aplicará durante el tiempo que dure hospitalizado.

2) Tratamiento con insulina y linagliptina: En este grupo de tratamiento Usted recibirá aplicaciones de insulina de acuerdo a sus niveles de glucosa, y además estará tomando una tableta de 5mg de linagliptina, un medicamento que se encuentra aprobado para reducir la glucosa y que ya se ha utilizado en pacientes hospitalizados previamente en diferentes estudios. Este tratamiento se le aplicará durante el tiempo que dure hospitalizado.

La linagliptina es un medicamento relativamente nuevo que se usa a nivel mundial para tratar pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sus efectos secundarios son mínimos, cuando llegan a presentarse incluyen náuseas, principalmente. Es importante comentarle que usted recibirá alguna de las 2 intervenciones previamente descritas, y cada una de ellas cubren el tratamiento básico de un paciente hospitalizado que presenta elevaciones de la glucosa (hiperglucemia).

Durante el tratamiento y su estancia en el Hospital, se le estarán tomando muestras para mediciones de glucosa, que son parte del seguimiento que Usted debe tener como parte del control de su enfermedad y de sus niveles de glucosa. En caso de no lograr normalizar sus niveles de glucosa durante las primeras 48 hrs, el personal médico que lo atiende ajustará el tratamiento para lograr este control lo antes posible.

Si así lo decido, ¿a qué me comprometo al participar en esta investigación?

Si usted acepta participar en esta investigación, el personal de salud que lo atiende se encargará de estarle aplicando los medicamentos necesarios como parte de la investigación, y como parte de su tratamiento.

Si acepto, ¿me pagarán por participar en esta investigación?

No, si usted decide participar en esta investigación no recibirá ningún pago por ello.

¿Cuáles son los beneficios que obtendré al participar en esta investigación?

El beneficio para Usted de participar en este estudio de investigación radica en que la intervención que se realice tendrá un efecto benéfico sobre sus niveles de glucosa. Además de esto, se generará información y conocimiento que permitirá mejorar el tratamiento de otros pacientes que presenten elevaciones de la glucosa cuando están hospitalizados. Los procedimientos realizados durante el estudio no tendrán costo alguno para usted y tampoco recibirá ninguna compensación por participar en el estudio.

Confidencialidad de la información

Recuerde que su identidad será protegida en todo momento, para ello su nombre y toda información que pudiera ser utilizada para identificarle será cuidadosamente resguardada. Le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre con fines del reporte de esta investigación. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad.

Contactos para dudas e información del estudio y sus derechos como participante del mismo

Agradecemos mucho su participación en el estudio “Efecto de la combinación de IDPP4 + insulina en comparación con insulina sola sobre el control glucémico y el pronóstico en pacientes hospitalizados por infección con SARS-CoV-2 e hiperglucemia: Ensayo Clínico

Aleatorizado”. Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse con el personal de la investigación que estará en contacto diariamente con Usted durante su hospitalización (Dra. Liz Jovanna Martínez), o con el Coordinador del proyecto de Investigación Dr. Rodolfo Guardado Mendoza, posterior a su egreso al teléfono: 477 274 4215.

Además, ponemos a sus órdenes los teléfonos de contacto del Comité de Ética e Investigación del HRAEB, para que pueda aclarar cualquier duda que tenga respecto a su participación en este proyecto de investigación 2672000, Ext. 1701 y 1708.

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente, yo _____
acepto participar en el estudio de investigación titulado: *Efecto de la combinación de IDPP4 + insulina en comparación con insulina sola sobre el control glucémico y el pronóstico en pacientes hospitalizados por infección con SARS-CoV-2 e hiperglucemia: Ensayo Clínico Aleatorizado*; registrado ante el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del HRAEB, con el número _____, y cuyo objetivo principal es evaluar la utilidad de diferentes intervenciones para prevenir la diabetes mellitus tipo 2. Se me ha informado que yo soy una persona con riesgo elevado de presentar diabetes mellitus tipo 2 en un futuro, y que esta enfermedad es uno de los problemas de salud crónica más frecuentes a nivel mundial por lo que las estrategias preventivas son de vital importancia. El investigador principal me ha informado que mi participación es completamente voluntaria y que puedo retirarme del estudio en caso de que así lo desee en cualquier momento durante el curso del mismo, sin que esto tenga ninguna repercusión en la atención que debo recibir en mi centro de atención médica; así mismo, se me ha informado que la información que se obtenga en dicho estudio será manejada de manera confidencial y únicamente utilizada con fines científicos.

Al aceptar participar en el presente trabajo de investigación, se me realizarán diferentes tipos de estudios durante varias citas, y se me dará seguimiento durante los 12 meses que dura el estudio de investigación. Así mismo, se me asignará al azar uno de los 2 tratamientos que están siendo evaluados en el estudio, mismo que me será proporcionado gratuitamente por los investigadores.

El investigador principal de este proyecto, Dr. Rodolfo Guardado Mendoza, me ha proporcionado toda la información respecto al estudio, ha aclarado todas mis dudas en relación a los beneficios, riesgos y utilidad de mi participación, me ha proporcionado su número telefónico (Cel. 044 477 2744215) para en caso de que posteriormente me surgieran más dudas, y me ha dado un duplicado de este documento para que lo conserve.

Participante:

Nombre y apellidos: _____

Firma o huella dactilar: _____

Fecha: _____

Representante legal (sólo si aplica):

Nombre y apellidos: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Primer testigo:

Nombre y apellidos: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Relación con el participante: _____

Domicilio: _____

Segundo testigo:

Nombre y apellidos: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Relación con el participante: _____

Domicilio: _____

Investigador del estudio y/o responsable de llevar a cabo el proceso de consentimiento informado:

He explicado al (la) participante este estudio de investigación. He respondido a todas las preguntas del participante.

Nombre y apellidos: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Matrícula o cédula o sello: _____

Anexo 2.

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Los que suscribimos, manifestamos nuestro compromiso de no utilizar con ningún fin los datos personales o cualquier información a terceros que revele la identidad de los casos tratados en este proyecto.

En el caso de posibles publicaciones con fines académicos, estas se podrán realizar previa autorización escrita del comité de investigación y el comité de ética del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

Así mismo, asumimos la responsabilidad de enterar a todas las personas que estarán relacionados con el proceso antes mencionado, de los compromisos, responsabilidades y alcances contenidos en esta carta, a fin de garantizar la confidencialidad aquí comprometida

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004;88:787-835, ix.
2. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998;21:246-9.
3. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
4. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 2005;28:810-5.
5. Kes VB, Solter VV, Supanc V, Demarin V. Impact of hyperglycemia on ischemic stroke mortality in diabetic and non-diabetic patients. *Ann Saudi Med* 2007;27:352-5.
6. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, et al. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:102-10.
7. Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, et al. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol* 2007;156:137-42.
8. Pomposelli JJ, Baxter JK, 3rd, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:77-81.
9. McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:175-201.
10. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes* 2004;53:2079-86.
11. Corathers SD, Falciglia M. The role of hyperglycemia in acute illness: supporting evidence and its limitations. *Nutrition* 2011;27:276-81.
12. Feng W, Zong W, Wang F, Ju S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a review. *Mol Cancer* 2020;19:100.
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-7.
14. Mossel EC, Wang J, Jeffers S, et al. SARS-CoV replicates in primary human alveolar type II cell cultures but not in type I-like cells. *Virology* 2008;372:127-35.
15. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res* 2020;126:1456-74.
16. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care* 2010;33:1491-3.
17. 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.
18. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020.
19. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;55.
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
21. Guan WJ, Zhong NS. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. Reply. *N Engl J Med* 2020;382:1861-2.
22. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020.
23. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, et al. Comparison of Basal-Bolus and Premixed Insulin Regimens in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:2211-6.

24. Pasquel FJ, Umpierrez GE. [Management of hyperglycemia in the hospitalized patient]. *Medicina (B Aires)* 2010;70:275-83.
25. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694-9.
26. Guardado-Mendoza R, Cazares-Sanchez D, Evia-Viscarra ML, Jimenez-Ceja LM, Duran-Perez EG, Aguilar-Garcia A. Linagliptin plus insulin for hyperglycemia immediately after renal transplantation: A comparative study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;156:107864.
27. Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJ, Burgstad CM, Besanko LK, Horowitz M. The effect of exogenous glucagon-like peptide-1 on the glycaemic response to small intestinal nutrient in the critically ill: a randomised double-blind placebo-controlled cross over study. *Crit Care* 2009;13:R67.
28. Mussig K, Oncu A, Lindauer P, et al. Effects of intravenous glucagon-like peptide-1 on glucose control and hemodynamics after coronary artery bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Am J Cardiol* 2008;102:646-7.
29. Chakkera HA, Weil EJ, Castro J, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:853-9.
30. Broxmeyer HE, Capitano M, Campbell TB, Hangoc G, Cooper S. Modulation of Hematopoietic Chemokine Effects In Vitro and In Vivo by DPP-4/CD26. *Stem Cells Dev* 2016;25:575-85.
31. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev* 2014;35:992-1019.
32. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
33. Guardado-Mendoza R, Salazar-Lopez SS, Alvarez-Canales M, et al. The combination of linagliptin, metformin and lifestyle modification to prevent type 2 diabetes (PRELLIM). A randomized clinical trial. *Metabolism* 2020;104:154054.
34. Meyerholz DK, Lambertz AM, McCray PB, Jr. Dipeptidyl Peptidase 4 Distribution in the Human Respiratory Tract: Implications for the Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Pathol* 2016;186:78-86.
35. Ploquin MJ, Casrouge A, Madec Y, et al. Systemic DPP4 activity is reduced during primary HIV-1 infection and is associated with intestinal RORC(+) CD4(+) cell levels: a surrogate marker candidate of HIV-induced intestinal damage. *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25144.
36. Seys LJM, Widagdo W, Verhamme FM, et al. DPP4, the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor, is Upregulated in Lungs of Smokers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clin Infect Dis* 2018;66:45-53.
37. Thomas L, Eckhardt M, Langkopf E, Tadayyon M, Himmelsbach F, Mark M. (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylm ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:175-82.
38. He YL, Wang Y, Bullock JM, et al. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT. *J Clin Pharmacol* 2007;47:633-41.
39. Heise T, Graefe-Mody EU, Huttner S, Ring A, Trommeshauser D, Dugi KA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:786-94.
40. Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2006;28:55-72.
41. Kim D, Wang L, Beconi M, et al. (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2005;48:141-51.
42. Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison. *Diabetes Ther* 2014.

43. Del Prato S, Taskinen MR, Owens DR, et al. Efficacy and safety of linagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus and poor glycemic control: pooled analysis of data from three placebo-controlled phase III trials. *J Diabetes Complications* 2013;27:274-9.
44. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369.
45. O'Brien P, O'Connor BF. Seprase: an overview of an important matrix serine protease. *Biochim Biophys Acta* 2008;1784:1130-45.
46. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7-18.
47. Gross JL, Rogers J, Polhamus D, et al. A novel model-based meta-analysis to indirectly estimate the comparative efficacy of two medications: an example using DPP-4 inhibitors, sitagliptin and linagliptin, in treatment of type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open* 2013;3.
48. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370:794-7.
49. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, et al. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation* 2019;139:351-61.
50. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:69-79.
51. Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495:251-4.
52. Cockrell AS, Peck KM, Yount BL, et al. Mouse dipeptidyl peptidase 4 is not a functional receptor for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2014;88:5195-9.
53. Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, et al. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:155-68.
54. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis* 2016;213:712-22.
55. Peck KM, Cockrell AS, Yount BL, Scobey T, Baric RS, Heise MT. Glycosylation of mouse DPP4 plays a role in inhibiting Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2015;89:4696-9.
56. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:601-4.
57. Bassendine MF, Bridge SH, McCaughan GW, Gorrell MD. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J Diabetes* 2020.
58. Kawasaki T, Chen W, Htwe YM, Tatsumi K, Dudek SM. DPP4 inhibition by sitagliptin attenuates LPS-induced lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018;315:L834-L45.
59. Soare A, Gyorfi HA, Matei AE, et al. Dipeptidylpeptidase 4 as a Marker of Activated Fibroblasts and a Potential Target for the Treatment of Fibrosis in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:137-49.
60. Beraldo JI, Benetti A, Borges-Junior FA, et al. Cardioprotection Conferred by Sitagliptin Is Associated with Reduced Cardiac Angiotensin II/Angiotensin-(1-7) Balance in Experimental Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2019;20.
61. Kagal UA, Angadi NB, Matule SM. Effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on acute and subacute models of inflammation in male Wistar rats: An experimental study. *Int J Appl Basic Med Res* 2017;7:26-31.
62. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, et al. Exposure to DPP-4 inhibitors and COVID-19 among people with type 2 diabetes. A case-control study. *Diabetes Obes Metab* 2020.
63. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:125-33.

64. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care* 2013;36:3430-5.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hasan, A. A. *et al.* Mechanisms of GLP-1 receptor-independent renoprotective effects of the dipeptidyl peptidase type 4 inhibitor linagliptin in GLP-1 receptor knockout mice with 5/6 nephrectomy. *Kidney Int.* **95**, 1373–1388. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. kint. 2019. 01. 010](https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.010) (2019).
2. Tsuprykov, O. *et al.* The dipeptidyl peptidase inhibitor linagliptin and the angiotensin II receptor blocker telmisartan show renal benefit by different pathways in rats with 5/6 nephrectomy. *Kidney Int.* **89**, 1049–1061 (2016).
3. Yang, J. *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and metaanalysis. *Int. J. Infect. Dis.* **94**, 91–95. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. ijid. 2020. 03. 017](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017) (2020).