



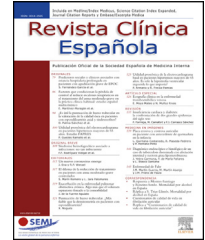
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL BREVE

Metaanálisis para evaluar el riesgo de infecciones respiratorias y síndrome de distrés respiratorio del adulto con los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en los ensayos de seguridad cardiovascular: consecuencias útiles para la pandemia de COVID-19

D. Patoulías^{a,*}, A. Boulmpou^b, K. Imprialos^a, K. Stavropoulos^a, C. Papadopoulos^b y M. Doumas^{a,c}

^a *Second Propedeutic Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, General Hospital «Hippokratation», Thessaloniki, Grecia*

^b *Third Department of Cardiology, Aristotle University of Thessaloniki, General Hospital «Hippokratation», Thessaloniki, Grecia*

^c *Veterans Affairs Medical Center, George Washington University, Washington, District of Columbia, Columbia, EE. UU.*

Recibido el 22 de marzo de 2021; aceptado el 13 de abril de 2021

Disponible en Internet el 27 de abril de 2021

PALABRAS CLAVE

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1;
Diabetes mellitus tipo 2;
COVID-19;
Infección respiratoria;
Neumonía

Resumen Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) presentan un mayor riesgo de experimentar una enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19) con un incremento de la mortalidad relacionada. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP-1) ejercen efectos cardiovasculares y renales beneficiosos en los pacientes con DMT2 de alto riesgo cardiovascular. Sus propiedades antiinflamatorias podrían resultar beneficiosas en estos pacientes. El presente estudio es un metaanálisis sobre el riesgo de infección respiratoria y distrés respiratorio del adulto causado por AR-GLP-1 utilizando como fuente los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular publicados en la bibliografía. Hay que destacar que los AR-GLP-1 no parecen aumentar el riesgo de infección respiratoria, neumonía ni síndrome de distrés respiratorio del adulto en los pacientes con DMT2 y alto riesgo cardiovascular.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dipatoulas@gmail.com (D. Patoulías).

KEYWORDS

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists;
Type 2 diabetes mellitus;
COVID-19;
Respiratory infection;
Pneumonia

Meta-analysis evaluating the risk of respiratory tract infections and acute respiratory distress syndrome with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cardiovascular outcome trials: Useful implications for the COVID-19 pandemic

Abstract Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are at increased risk for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) and related mortality. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1-RAs) have significant cardiovascular and renal benefits for patients with T2DM and related comorbidities. Their anti-inflammatory properties could be beneficial in these patients. This work provides less-biased estimates regarding the risk for respiratory tract infections and acute respiratory distress syndrome by performing the first significant meta-analysis of cardiovascular outcome trials in the literature. Notably, GLP-1-RAs do not seem to increase the risk for respiratory tract infection, pneumonia, or acute respiratory distress syndrome in patients with T2DM and cardiovascular comorbidities.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

Los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2) presentan un mayor riesgo de experimentar una enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19), siendo la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y la nefropatía crónica los factores de riesgo independientes de mortalidad relacionada con la COVID-19^{1,2}. Según se ha constatado en un reciente metaanálisis de estudios observacionales publicados en *Primary Care Diabetes*, los pacientes con COVID-19 y diabetes tienen doble riesgo de experimentar una enfermedad grave y muerte relacionada³.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP-1) ejercen efectos cardiovasculares y renales beneficiosos importantes en los pacientes con DMT2 y enfermedades concomitantes relacionadas, por lo que se han propuesto como opción terapéutica de segunda línea, según recomendaciones recientes⁴. Sin embargo, se ha discutido su mantenimiento en los pacientes con COVID-19 debido a la posibilidad de que provoquen deshidratación, principalmente en el contexto de acontecimientos adversos gastrointestinales⁵. Sus propiedades antiinflamatorias podrían resultar beneficiosas en estos pacientes, a pesar de que hasta ahora no hay estudios en los que se haya abordado su eficacia en pacientes con COVID-19^{6,7}. Se ha comprobado que los AR-GLP-1 regulan al alza la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2); no obstante, las consecuencias clínicas de este efecto siguen sin estar claras⁸.

La intención de este trabajo era ofrecer estimaciones menos sesgadas respecto al efecto de esta clase de anti-diabéticos sobre resultados importantes de interés, a saber, infección de las vías respiratorias superiores e inferiores, infección vírica, gripe y síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), agrupando los datos correspondientes de los ensayos de resultados cardiovasculares de referencia relevantes⁹⁻¹⁵.

Métodos

Dos evaluadores independientes (DP y AB) extrajeron los datos de los informes elegibles (junto con los datos

facilitados en apéndices complementarios y fuentes de literatura gris, principalmente Clinicaltrials.gov), utilizando para ello un formulario de extracción de datos probado en un estudio piloto.

Dado que solo se evaluaron variables dicotómicas, las diferencias se calcularon mediante la razón de riesgos (RR), junto con el intervalo de confianza del 95% (IC 95%), tras aplicar la fórmula de efectos aleatorios de Mantel-Haenszel (M-H). La heterogeneidad estadística entre los estudios se determinó mediante el estadístico I^2 . La heterogeneidad se consideró baja en caso de que el valor de I^2 estuviera comprendido entre el 0 y el 25%, moderada en caso de encontrarse entre el 25 y el 50% y alta en caso de ser superior al 75%¹⁶. Todos los análisis se realizaron con un nivel de significación de 0,05 mediante el programa informático RevMan v.5.3¹⁷.

Dos evaluadores independientes (DP y CP) analizaron la calidad de los ensayos aleatorizados y controlados incluidos mediante la herramienta Cochrane RoB v.2.0 (herramienta de evaluación del riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados revisada) en relación con la variable principal de seguridad, a saber, las infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores¹⁸. Cada dominio se calificó como de riesgo bajo, poco claro o con alto riesgo de sesgo. La presencia de procedimientos adecuados en todos los dominios calificó el estudio como de bajo riesgo de sesgo, mientras que la existencia de un procedimiento inadecuado en al menos un dominio lo calificó como de alto riesgo de sesgo. Las discrepancias entre los evaluadores se resolvieron mediante discusión, consenso o arbitraje por un tercer evaluador experimentado (MD).

Resultados

El tratamiento con AR-GLP-1 produjo una disminución no significativa del riesgo de infección de las vías respiratorias superiores, equivalente al 19% (RR = 0,81; IC 95%: 0,64-1,02; $I^2 = 0\%$), tal como se muestra en la [figura 1](#), y un aumento no significativo del riesgo de infección de las vías respiratorias inferiores, equivalente al 3% (RR = 1,03; IC 95%: 0,63-1,68; $I^2 = 0\%$), tal como se muestra en la [figura 2](#).

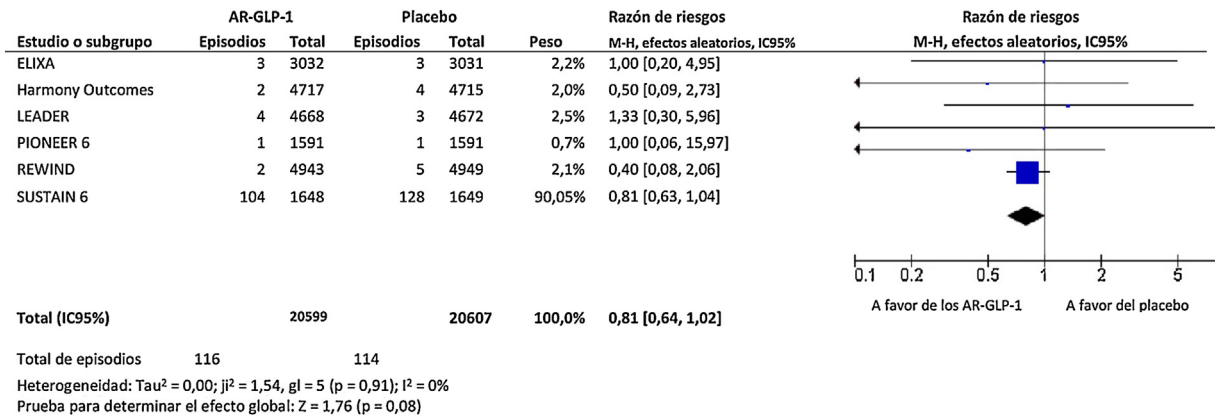


Figura 1 Efecto del tratamiento con AR-GLP-1, en comparación con placebo, sobre el riesgo de infección de las vías respiratorias superiores.

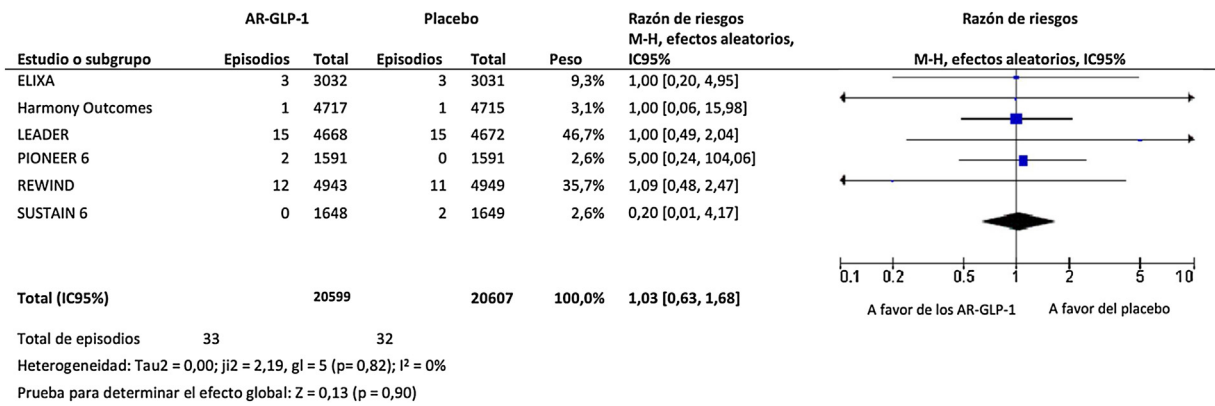


Figura 2 Efecto del tratamiento con AR-GLP-1, en comparación con placebo, sobre el riesgo de infección de las vías respiratorias inferiores.

Todos los ensayos de resultados cardiovasculares, excepto el EXSCEL, aportaron datos numéricos relevantes sobre la incidencia de infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores en los diferentes grupos de tratamiento. En particular, el tratamiento con AR-GLP-1 redujo el riesgo de gripe (RR = 0,60; IC 95%: 0,32-1,12; I² = 0%), neumonía (RR = 0,89; IC 95%: 0,78-1,01; I² = 0%) y SDRA (RR = 0,51; IC 95%: 0,13-2,08; I² = 0%), aunque ninguno de los efectos observados alcanzó significación estadística. Por último, el tratamiento con AR-GLP-1 produjo un aumento no significativo del riesgo de infección vírica (RR = 1,77; IC 95%: 0,65-4,80; I² = 0%).

El riesgo de sesgo en cada dominio evaluado y el riesgo global de sesgo fue bajo en todos los ensayos seleccionados. Lamentablemente, la calificación del ensayo EXSCEL no fue aplicable en relación con la variable principal de seguridad, ya que los responsables de los ensayos no aportaron datos numéricos sobre la incidencia de infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores en los dos grupos de tratamiento (exenatida y placebo).

Conclusiones

En conjunto, los AR-GLP-1 no parecen aumentar el riesgo de infección respiratoria, neumonía ni SDRA en los pacientes

con DMT2 y enfermedades cardiovasculares concomitantes. Por consiguiente, podrían constituir una opción terapéutica segura para los pacientes con COVID-19.

En ensayos prospectivos bien diseñados se aclarará su lugar en el tratamiento de los pacientes con COVID-19 hospitalizados y si podrían reportar beneficios añadidos aparte del mantenimiento de una glucemia adecuada.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: A whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:813–22.
2. Holman N, Knighton P, Kar P, Kar P, O’Keefe J, Curley, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type

- 1 and type 2 diabetes in England: A population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:823–33.
3. Varikasuvu SR, Dutt N, Thangappazham B, Varshney S. Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality. *Prim Care Diabetes.* 2021;15:24–7.
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43:487–93. Erratum. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487-493.
5. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:546–50.
6. Lisco G, de Tullio A, Giagulli VA, Guastamacchia E, de Pergola G, Triggiani V. Hypothesized mechanisms explaining poor prognosis in type 2 diabetes patients with COVID-19: A review. *Endocrine.* 2020;70:441–53.
7. Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. Treating type 2 diabetes in COVID-19 patients: The potential benefits of injective therapies. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19:115.
8. Dambha-Miller H, Albasri A, Hodgson S, Wilcox CR, Khan S, Islam N, et al. Currently prescribed drugs in the UK that could upregulate or downregulate ACE2 in COVID-19 disease: A systematic review. *BMJ Open.* 2020;10:e040644.
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22.
10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44.
11. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121–30.
12. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D’Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392:1519–29.
13. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247–57.
14. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:841–51.
15. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228–39.
16. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (2011) Chapter 9: Analyzing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (eds) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [updated March 2011], The Cochrane Collaboration.
17. Review Manager (RevMan) [Computer program] Version [5.3] Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre TCC; 2014.
18. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:29–31.