

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



ARTICULO DE REVISIÓN PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO

Asociación entre cetoacidosis diabética e infección por COVID 19

Área de Investigación:
Enfermedades Infectocontagiosas

Autor (es):
Aguayo Velásquez Jefferson

Jurado Evaluador:
Presidente: Geldres Alcántara, Tomas Fernando
Secretario: Aliaga Diaz, Roger Marcilio
Vocal: Gonzales Rodriguez, Pierre Jorge

Asesor:
Chavez Rimarachin, Manuel Bertoni
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1229-0036>

Trujillo – Perú
2021

I. GENERALIDADES

1. Título

Asociación entre cetoacidosis diabética e infección por COVID 19

2. Equipo investigador

2.1. Autor:

Aguayo Velásquez Jefferson Egresado de Medicina Humana de la
Universidad Privada Antenor Orrego

Asesor:

Dr. Chavez Rimarachin Manuel Médico Internista del Hospital Regional
Docente de Trujillo

3. Tipo de investigación

Artículo de revisión

4. Área o Línea de investigación

Enfermedades infectocontagiosas

5. Unidad académica

Facultad de Medicina Humana – Escuela profesional de Medicina Humana
de la Universidad Privada Antenor Orrego.

6. Institución donde se desarrollará el Proyecto

UPAO.

7. Duración total del proyecto

Fecha de inicio: 15 de octubre del 2020

Fecha de término:15 de noviembre 2020

RESUMEN:

Se realizó un artículo de revisión con la finalidad de determinar si existe asociación entre cetoacidosis diabética e infección por COVID 19. Se desarrolló una búsqueda literaria de en Medline-Pubmed y LILACS de los artículos publicados hasta el 15 de octubre del 2020. El método de búsqueda tuvo en cuenta los siguientes términos ("diabetic ketoacidosis" OR "COVID 19 infection" OR "COVID 19 infection in diabetic ketoacidosis"). La búsqueda de artículos arrojó un total de 168 artículos, de los cuales se incluyeron artículos observacionales de reportes de casos, series de casos, descriptivos y artículos de revisión. Excluyendo artículos de ensayos clínicos y en donde no se hayan estudiado a humanos.

Palabras claves: *Cetoacidosis diabética, infección por COVID 19.*

ABSTRACT:

A review article was carried out in order to determine whether there is an association between diabetic ketoacidosis and COVID 19 infection. A literary search of Medline-Pubmed and LILACS of the articles published up to October 15, 2020 was carried out. The search took into account the following terms ("diabetic ketoacidosis" OR "COVID 19 infection" OR "COVID 19 infection in diabetic ketoacidosis"). The search for articles yielded a total of 168 articles, of which observational articles of case reports, case series, descriptive and review articles were included. Excluding articles from clinical trials and where humans have not been studied.

Key words: *Diabetic ketoacidosis, COVID 19 infection.*

INTRODUCCION:

Muchas pandemias virales pasadas han sido testigos de un aumento de la morbilidad y la mortalidad en pacientes con diabetes. Los estudios en pacientes con la pandemia COVID-19 también han encontrado personas con diabetes, hipertensión, obesidad¹. En pacientes diabéticos el resultado clínico de quienes se infectan por COVID-19 y desarrollan cetoacidosis diabética ha sido contradictorio entre los estudios. Existen preocupaciones teóricas de que el SARS-CoV-2, podría unirse a la ECA2 expresada en los islotes pancreáticos, lo que provocaría la destrucción de los islotes y la diabetes aguda³.

A pesar del elevado número de casos notificados hasta ahora, la mayor parte de la población mundial sigue siendo susceptible. Varios estudios seroepidemiológicos han informado una baja seroprevalencia de anticuerpos contra el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), aunque se han informado proporciones más altas a nivel local⁴. La enfermedad tiene una amplia gama de presentaciones clínicas, desde síntomas leves que se asemejan a la gripe común hasta manifestaciones graves que amenazan la vida, como el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), complicaciones trombóticas y síntomas neurológicos. Los factores de riesgo de resultados adversos incluyen la edad, la hipertensión, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades respiratorias⁵.

La pandemia representa un gran desafío, especialmente para los países de ingresos bajos y medianos. Por lo tanto, comprender los factores asociados con la susceptibilidad al COVID-19 y el pronóstico adverso es crucial para orientar a las autoridades locales hacia una asignación más eficiente de sus escasos recursos para evitar exceder la capacidad limitada del sistema de salud⁶.

Las personas con diabetes mellitus (DM) representan una población altamente vulnerable con un alto riesgo de mal pronóstico con la enfermedad del nuevo coronavirus (COVID-19). La presencia de DM aumenta la probabilidad de enfermedad grave, ingreso a la unidad de cuidados intensivos y mortalidad por COVID-19. El deterioro de la defensa del huésped, la desregulación inmunitaria con una mayor predisposición a la tormenta de citocinas y la expresión alterada de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se han implicado como los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Con la creciente prevalencia de trastornos cardiometabólicos a nivel mundial, también se espera que las personas con estas comorbilidades padezcan cada vez más COVID-19. La diabetes no controlada (hemoglobina glucosilada [HbA1c] > 9%) se ha relacionado con un aumento de casi un 60% en el riesgo de hospitalización relacionada con neumonía durante la infección bacteriana⁷.

La mayor parte de la investigación disponible no distingue entre el tipo de diabetes mellitus y se centra principalmente en la DM2, debido a su alta prevalencia. La presencia de diabetes mellitus y el grado individual de hiperglucemia parecen estar asociados de forma independiente con la gravedad del COVID-19 y el aumento de la mortalidad; además, la presencia de complicaciones típicas de la diabetes mellitus aumenta la mortalidad por COVID-19. Existen algunos mecanismos fisiopatológicos que conducen a un aumento de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa tras la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con diabetes mellitus⁸.

En los monocitos humanos, los niveles elevados de glucosa aumentan directamente la replicación del SARS-CoV-2 y la glucólisis mantiene la replicación del SARS-CoV-2 mediante la producción de especies de oxígeno reactivas mitocondriales y la activación del factor inducible por hipoxia. Por tanto, la hiperglucemia podría favorecer la proliferación viral. De acuerdo con este supuesto, se encontró que la hiperglucemia o los antecedentes de DM1 y DM2 eran predictores independientes de morbilidad y mortalidad en

pacientes con SRAS21. Los pacientes con diabetes mellitus típicamente caen en categorías más altas de gravedad de la infección por SARS-CoV-2 que aquellos sin, y un control glucémico deficiente predice una mayor necesidad de medicamentos y hospitalizaciones, y una mayor mortalidad⁹.

El deterioro glucémico es una complicación típica de COVID-19 en pacientes con alteración de la regulación de la glucosa o diabetes mellitus. La infección por SARS-CoV se asocia con una necesidad cada vez mayor de dosis altas de insulina (que a menudo se acercan o superan las 100 UI por día). Los cambios en las necesidades de insulina están aparentemente asociados con los niveles de citocinas inflamatorias. Algunos pacientes con COVID-19 grave experimentan una tormenta de citocinas, que es un evento peligroso y potencialmente mortal¹⁰.

Las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes mellitus se asocian significativamente con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. Es necesario estudiar si COVID-19 acelera la progresión de las complicaciones diabéticas. La patogénia molecular del SARS-CoV-2 está relacionada con el estrés oxidativo y la inflamación, lo que puede contribuir a la progresión de la sepsis. Se reconoce que los mecanismos que unen a COVID-19 y diabetes mellitus, se superponen con las vías que regulan la función inmune. Por ejemplo, la edad es el factor de riesgo más importante para desarrollar DM2 y el efecto del envejecimiento sobre la función inmunológica podría ser igualmente importante para la susceptibilidad y la gravedad de COVID-19. La hiperglucemia puede afectar la función inmunológica; por el contrario, un estado inmunológico desregulado está relacionado con las complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus¹¹.

Así, la Diabetes mellitus se asocia con una desregulación inmunológica, que es potencialmente equivalente a un envejecimiento acelerado y, por tanto, podría explicar el mal pronóstico en pacientes con diabetes mellitus y COVID-

19. Como parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), el receptor ACE2 ya ha recibido mucha atención, ya que también puede servir como receptor de entrada para el SARS-CoV y el SARS-CoV-2. Inicialmente se informó que la ECA2 se expresaba predominantemente en el sistema respiratorio, sin embargo, un estudio más sofisticado que utilizó análisis inmunohistoquímicos encontró que ACE2 se expresa principalmente en los intestinos, riñones, miocardio, vasculatura y páncreas, pero la expresión es limitada en el sistema respiratorio. Por tanto, la evidencia sugiere que ACE2 se expresa en muchas células y tejidos humanos, incluidos los islotes pancreáticos. Se justifican estudios que utilicen muestras de pacientes con COVID-19 para investigar la colocalización del SARS-CoV-2 y ACE2 y ayudar a comprender la progresión del COVID-19 y la patogénesis viral del SARS-CoV-2¹².

Se cree que existen varios mecanismos. responsable de una gravedad clínica acentuada de COVID-19 en personas con diabetes mellitus. Como ya se ha descrito, la glucotoxicidad, el daño endotelial por inflamación, el estrés oxidativo y la producción de citocinas contribuyen a un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y de daño a órganos vitales en pacientes con diabetes mellitus. Además, los fármacos que se utilizan a menudo en la atención clínica de pacientes con COVID-19, como los corticosteroides sistémicos o los agentes antivirales, pueden contribuir a empeorar la hiperglucemia¹³.

El COVID-19 puede aumentar los niveles de glucosa en sangre y, como tal, los pacientes diabéticos deben seguir las pautas clínicas para el manejo de la diabetes mellitus de manera más estricta, los pacientes deben estar muy atentos al cumplimiento de los medicamentos prescritos y sus niveles de glucosa en sangre, deben controlarse con más frecuencia que antes. En el contexto de la pandemia, los proveedores de atención médica deben hacer más hincapié en la ingesta de alimentos saludables y la actividad física en los

pacientes con diabetes mellitus. Si los pacientes experimentan síntomas como tos seca, producción excesiva de esputo o fiebre, o muestran un aumento repentino del nivel de glucosa, se les debe aconsejar que consulten a su médico inmediatamente¹⁴.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Existe asociación entre cetoacidosis diabética e infección por COVID 19?

2. OBJETIVOS

General:

Determinar si existe asociación entre cetoacidosis diabética e infección por COVID 19

Específicos

- Describir las generalidades de infección por COVID 19
- Describir las generalidades de infección por COVID 19 en pacientes diabéticos
- Describir las generalidades de la asociación entre cetoacidosis diabética e infección por COVID 19
- Identificar estudios analíticos que encuentren asociación entre cetoacidosis diabética e infección por COVID 19

3. MATERIAL Y MÉTODO

- Se realizó una búsqueda literaria de en Medline-Pubmed y LILACS de los artículos publicados hasta el 15 de octubre del 2020.

- El método de búsqueda fue el siguiente:

- Para Medline - PubMed

- ("diabetic ketoacidosis" OR "COVID 19 infection" OR "COVID 19 infection in diabetic ketoacidosis")

- En LILACS

- ("diabetic ketoacidosis" OR "COVID 19 infection" OR "COVID 19 infection in diabetic ketoacidosis")

Criterios de selección:

Inclusion:

Investigaciones publicadas en revistas indexadas.

Investigaciones analíticas.

Investigaciones que incluyan las 2 variables de interés.

Exclusion:

Reporte de casos.

Tesis publicadas.

Procedimientos y técnicas

La búsqueda de artículos arrojó un total de 168 artículos, de los cuales se incluyeron artículos observacionales de reportes de casos, series de casos, descriptivos y artículos de revisión. Excluyendo artículos de ensayos clínicos y en donde no se estudiaron a humanos.

El artículo de revisión fue estructurado de la siguiente forma:

- **Resumen:** Se elaboró una síntesis del tema a estudiar de 250 palabras máximo.
- **Palabras Claves:** Se usaron las mismas palabras usadas en la búsqueda literaria.
- **Introducción**
- **Cuerpo:** Contó con las siguientes partes:
 - Generalidades de infección por COVID 19.
 - Generalidades de infección por COVID 19 en pacientes diabéticos
 - Generalidades entre asociación entre cetoacidosis diabética e infección por COVID 19
 - Estudios analíticos observacionales de asociación entre cetoacidosis diabética e infección por COVID 19
- **Conclusiones**

PUBLICACIÓN

Fue enviada para su publicación a la revista indizada, siendo la primera opción la Revista Gaceta de México (URL: <https://www.gacetamedicademexico.com/authors-instructions.php>). Los requisitos para la publicación del artículo de revisión se encuentran en el Anexo 01, [Indizada en Scopus®](#): Revista Q3 - SJR 2019: 0.45.

RESULTADOS:

Goldman N, et al (Reino Unido, 2020); a través de un estudio transversal retrospectivo para describir la prevalencia y las características de la cetoacidosis diabética en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19; la recopilación de datos abarcó datos demográficos, antecedentes médicos y farmacológicos, resultados de la admisión y parámetros metabólicos clave. Se identificaron 218 pacientes que ingresaron en el hospital con COVID-19 confirmado por laboratorio durante el período de estudio. De estos 218 pacientes, 61 tenían un diagnóstico preexistente de DMT2 (61/218, 28%) y seis tenían un diagnóstico preexistente de DMT1 (6/218, 2,8%). Cuatro de estos pacientes cumplieron los criterios diagnósticos (4/218, 1,8%). La mediana de duración de los síntomas en el momento del ingreso fue de 6 días para estos 4 pacientes que presentaron cetoacidosis (rango de 2 a 7 días)¹⁵.

Concepción M, et al (Perú, 2020); realizaron un estudio descriptivo seccional transversal en el que se incluyeron los hallazgos de 14 pacientes con cetoacidosis diabética que fueron trasladados del servicio de urgencias después de cumplir los criterios de resolución. De estos pacientes, nueve presentaron diabetes de nueva aparición. Cuatro dieron positivo para SARS-CoV-2, tres por RT-PCR y uno por ELISA, y dos pacientes murieron. En total, seis, seis y dos pacientes tenían CAD grave, moderada y leve, respectivamente. Nueve desarrollaron lesión renal aguda y seis desarrollaron pancreatitis aguda¹⁶.

Hoe K, et al (China 2020); exploraron las características clínicas y los resultados de los pacientes con COVID-19 que se presentan con cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar combinados; en una serie de casos de observación hospitalaria retrospectiva en pacientes con SARS-CoV-2 ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos; se reportaron 6 pacientes

que se presentaron durante este período. Su edad promedio fue de 50 años, todos varones, tres hispanos y tres afroamericanos. Los pacientes hispanos, tenían acidosis más grave y múltiples comorbilidades, con una mayor mortalidad. La característica sorprendente fue que la combinación de CAD / HHS fue la presentación inicial de COVID-19 para la mayoría de los casos; encontrando que los pacientes diabéticos tienen riesgo de desarrollar CAD / HHS combinados asociados con COVID-19 y una mortalidad sustancial¹⁷.

Kumar P, et al (India, 2020); evaluaron si la diabetes mellitus se asocia con un mayor riesgo de COVID-19 grave; se describieron a dos pacientes con diabetes mellitus con cetoacidosis diabética. También revisaron casi todos los casos publicados de cetoacidosis que habían sido precipitados por COVID-19. Se documentaron la historia detallada, la antropometría, las investigaciones de laboratorio, los estudios de imágenes, el curso clínico y los resultados de la gestión.

El primer paciente (hombre de 30 años) tenía diabetes no diagnosticada y ninguna otra comorbilidad, y COVID-19 precipitó CAD. También tenía neumonía asociada a COVID-19. El segundo paciente (varón de 60 años) tenía hipertensión de larga duración sin antecedentes de diabetes y desarrolló un accidente cerebrovascular (ACV). También le diagnosticaron COVID-19 (ensayo RT-PCR) y CAD en el hospital. CVA y COVID-19 podrían haber precipitado CAD. Ambos pacientes respondieron bien al tratamiento y fueron dados de alta en condición estable¹⁸.

Pal R, et al (Norteamérica, 2020); realizaron una revisión sistemática de la literatura y analizar los parámetros demográficos / bioquímicos y los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 con cetoacidosis diabética y combinados con síndrome hiperosmolar hiperglucémico. Se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos de PubMed, Scopus, Embase y Google Scholar. De los 110 pacientes, 91 (83%) pacientes tenían CAD aislada mientras que 19 (17%) tenían CAD / HHS. La mayoría de los pacientes eran hombres (63%) y pertenecían a la etnia negra (36%). La mediana de edad

en el momento de la presentación osciló entre 45,5 y 59,0 años. La mayoría de los pacientes (77%) tenían diabetes mellitus tipo 2 preexistente. Solo el 10% de los pacientes tenían diabetes mellitus de reciente diagnóstico. La mediana de glucosa en sangre al momento de la presentación osciló entre 486,0 y 568,5 mg / dl, siendo mayor en pacientes con CAD / HHS en comparación con CAD aislada. El volumen de líquido reemplazado en las primeras 24 h fue mayor en pacientes con CAD / HHS en contraste con pacientes con CAD sola. La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue del 45%, con mayor mortalidad en el grupo de CAD / HHS que en el grupo de CAD aislada (67% frente a 29%). El pH fue más bajo en los pacientes que habían fallecido en comparación con los que fueron dados de alta; reconociendo que la CAD en pacientes con COVID-19 presagia un mal pronóstico con una tasa de mortalidad cercana al 50%¹⁹.

Kamrath C, et al (Alemania, 2020); evaluaron la frecuencia de cetoacidosis diabética en niños y adolescentes durante la pandemia de COVID-19; en 532 niños y adolescentes con diabetes tipo 1; la cetoacidosis diabética estuvo presente en 238 pacientes (44,7%) y la cetoacidosis grave en 103 pacientes (19,4%) (tabla 1). Durante el período COVID-19 en 2020, la frecuencia de cetoacidosis diabética fue significativamente mayor en comparación con los 2 años anteriores (44,7% en 2020 frente a 24,5% en 2019; aRR, 1,84 [IC 95%, 1,54-2,21]; P <. 001; vs 24,1% en 2018; aRR, 1,85 [IC 95%, 1,54-2,24]; p <0,001). La incidencia de cetoacidosis diabética grave también fue significativamente mayor en comparación con los años anteriores (19,4% en 2020 frente a 13,9% en 2019; aRR, 1,37 [IC 95%, 1,04-1,81]; p = 0,03; vs 12,3% en 2018; aRR, 1,55 [IC del 95%, 1,15-2,10]; P = 0,004)²⁰.

Ibrahim A, et al (Croacia, 2020); destacaron la importancia de la hiperglucemia en los resultados de los pacientes con COVID-19; en cinco pacientes con CAD fueron admitidos y diagnosticados con COVID-19 según los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real; se informaron cinco pacientes que presentaban CAD que complicaba una

infección concurrente por COVID-19. Se sabía que tres tenían diabetes preexistente y 2 tenían diabetes recién diagnosticada debido a niveles de hemoglobina glucosilada significativamente elevados al ingreso. Cuatro se recuperaron y fueron dados de alta a sus hogares y uno tuvo un curso complicado y falleció²¹.

Rao S, et al (Norteamérica, 2020); revisaron a los pacientes con COVID-19 que presentaban CAD para determinar los parámetros demográficos relevantes, los valores de laboratorio y los resultados; se identificaron siete pacientes con una edad media de 39 años; 3 pacientes eran varones; la mediana del índice de masa corporal al ingreso fue de 29,44 kg / m². Seis pacientes tenían antecedentes de diabetes mellitus; 6 pacientes tenían diabetes tipo 2 y 1 tenía tipo 1. La mediana de hemoglobina A1c fue del 12,8% (disponible en 5 pacientes). La mediana del nivel de glucosa al ingreso fue de 311 mg / dl y la mediana del anión gap fue de 21 meq / l (tabla 2). La mediana del pH fue de 7,25 (7 pacientes). Todos los pacientes fueron tratados con infusiones de insulina. La mediana de la infusión total de insulina fue de 319 unidades totales durante el protocolo de CAD; las dosis individuales de infusión de insulina fueron 45, 69, 83, 319, 529, 1199 y 1541 unidades. Dos pacientes requirieron ventilación mecánica durante su hospitalización. Ningún paciente requirió vasopresores o terapia de reemplazo renal. La duración media de la estancia hospitalaria fue de 4 días; las duraciones individuales de la estadía fueron de 3, 3, 4, 4, 5, 22 y 48 días. La tasa de mortalidad fue del 14,3%²².

- **Discusión:**

En la revisión realizada fue posible identificar algunos estudios como reportes de casos en donde es posible encontrar indicios muy básicas de la asociación entre cetoacidosis diabética e infección por COVID 19; en este sentido tenemos los estudios publicados por Concepción M, et al en Perú; Hoe K, et al en China; Kumar P, et al en la India; Ibrahim A, et al en Croacia, 2020 y Rao S, et al en Norteamérica, en todos los casos fueron investigaciones que incluyen un número reducido de individuos, con muestras que oscilan entre 2 a 14 pacientes

La cetoacidosis diabética (CAD) es una afección potencialmente mortal que se observa con mayor frecuencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1; sin embargo, condiciones fisiológicamente estresantes, como cirugía, trauma o infección, pueden precipitar CAD en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con aproximadamente 30% a 50% de los casos de CAD desencadenados por infección. La CAD confiere una tasa de mortalidad de aproximadamente el 5%, pero la tasa de mortalidad es notablemente más alta en los ancianos y pacientes con enfermedades agudas concurrentes. Es probable que la mortalidad general en pacientes con COVID-19 sea aproximadamente del 1% al 3%; sin embargo, entre los pacientes con diabetes, la mortalidad puede ser > 7% y probablemente mayor en la población diabética de edad avanzada²³.

Dada la naturaleza de alto riesgo tanto de la CAD como del COVID-19, es de suma importancia que la CAD se reconozca rápidamente en pacientes con preocupación por el COVID-19 y, a la inversa, que el COVID-19 se considere un desencadenante de la CAD. Es bien sabido que La CAD tiene una fuerte asociación con las células inmunitarias innatas activadas secundarias a la infección; esta rápida progresión, junto con la conocida liberación de citocinas de COVID-19, plantea la posibilidad de que la intensa liberación de citocinas asociada con COVID-19 pueda desempeñar un papel en la desregulación de

la insulina observada en estos pacientes²⁴. Otra posibilidad es que estos pacientes experimenten una lesión pancreática en las células de los islotes, ya se ha informado una alta tasa de lesión pancreática en la infección por COVID-19. Es posible también que el control subóptimo de la glucosa predisponga a formas más graves de COVID-19 o a la precipitación de CAD²⁵. 218 y 532

Con un mayor nivel de evidencia, se pudo identificar un par de estudios transversales, correspondientes a las series de Goldman N, et al en Reino Unido con 218 pacientes y Kamrath C, et al en Alemania con 532 pacientes respectivamente; en donde es posible corroborar la asociación en estudios y finalmente es necesario resaltar los hallazgos del único metanálisis publicado sobre este tópico por Pal R, et al en Norteamérica.

Los pacientes con CAD a menudo dependen de la taquipnea compensadora para la regulación de la acidosis, pero esto puede ser difícil de manejar en pacientes con COVID-19; debido a los problemas de aerosolización con COVID-19 y las limitaciones del suministro de la sala de presión negativa, muchos centros se están alejando de la ventilación con presión positiva no invasiva y en su lugar utilizan una cánula nasal de alto flujo o estrategias de intubación temprana²⁶. El aporte de cristaloides intravenosos son un elemento básico en la reanimación de pacientes con CAD, pero su uso ha sido cuestionado para los pacientes con neumonía COVID-19 por temor a empeorar el estado respiratorio y la oxigenación²⁷.

Se ha demostrado que el SARS-CoV-1 se une al receptor ACE2 en los islotes pancreáticos, y se postula que esto podría causar daño y diabetes aguda. Si bien no se han publicado hallazgos similares relacionados con el nuevo virus SARS-CoV-2, esta fisiopatología teórica podría conducir a insulinopenia y un mayor riesgo de CAD, especialmente para aquellos con diabetes tipo 2 establecida²⁸. Un hallazgo probablemente importante entre los pacientes con COVID-19 es que la enfermedad grave se acompaña de niveles elevados de marcadores inflamatorios, que también están elevados en el contexto de la

CAD independientemente de la enfermedad que la acompaña²⁹. En particular, se ha destacado que la IL-6 probablemente desempeña un papel en una respuesta inmune desadaptativa al virus del SARS-CoV-2 y se cree que es principalmente un factor de cetosis más que un resultado, pero esto es menos claro³⁰.

- **Conclusiones**

1.-La presencia de diabetes mellitus y el grado individual de hiperglucemia parecen estar asociados de forma independiente con la gravedad del COVID-19 y el aumento de la mortalidad.

2.-El deterioro de la defensa del huésped, la desregulación inmunitaria con una mayor predisposición a la tormenta de citocinas y la expresión alterada de la enzima convertidora de angiotensina 2 se han implicado como los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

3.-La cetoacidosis diabética es una complicación frecuente en pacientes diabéticos expuestos a infección por COVID 19.

4.-La intensa liberación de citocinas asociada con COVID-19, la lesión pancreática en las células de los islotes, y el control subóptimo de la glucosa en pacientes diabéticos expuestos a COVID-19 son factores que pueden influir en la desregulación de la insulina observada en pacientes con cetoacidosis diabética.

Referencias Bibliográficas

1.-Apicella M., Campopiano M.C., Mantuano M., Mazoni L., Coppelli A., Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 7(3):8-12.

2.-Stratigou T., Vallianou N., Vlassopoulou B., Tzanela M., Vassiliadi D., Ioannidis G. DKA cases over the last three years: has anything changed? *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13:1639–1641.

3.-Heaney A.I., Griffin G.D., Simon E.L. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. *Am J Emerg Med.* 2020; 4(2):10-16.

4.-Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

5.-Hopman J, Allegranzi B, Mehtar S. Managing COVID-19 in Low-and Middle-Income Countries. *JAMA.* 2020; 4169

6.-Singh A.K., Gupta R., Ghosh A., Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul; 14:303–310.

7.-Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a

systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14:395–403.

8.-Zhu, L. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020; 31: 1068–1077.

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

10.-Codo A. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 α /glycolysis- dependent axis. *Cell Metab* 2020; 32: 437–446.

11.-Kulcsar, K. A., Coleman, C. M., Beck, S. E. & Frieman, M. B. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS- CoV infection. *JCI Insight* 2019; e131774.

12.-Wu L. COVID-19 and diabetes: insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clin. Endocrinol* 2020; 93: 390–393.

13.-Gianchandani R. Et al. Managing hyperglycemia in the COVID-19 inflammatory storm. *Diabetes* 2020; 69: 2048–2053.

14.-Wang S. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi- centre retrospective study. *Diabetologia* 2020; 63: 2102–2111.

15.-Goldman N. High prevalence of COVID-19-associated diabetic ketoacidosis in UK secondary care. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 166: 108291.

16.-Concepcion M. Diabetic ketoacidosis during COVID-19 pandemic in a developing country. *DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE* (2020) 108391.

17.-Hoe K. Clinical characteristics and outcome in patients with combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state associated with COVID-19: A retrospective, hospital-based observational case series. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 166:108279.

18.-Kumar P. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19: A report of two cases and review of literature. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(5):1459-1462.

19.-Pal R. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(6):1563-1569.

20.-Kamrath C. Ketoacidosis in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA.* 2020;324(8):801-804.

21.-Ibrahim A. Diabetic ketoacidosis precipitated by Coronavirus disease 2019 infection: Case series. *Current Therapeutic Research* 2020; 93: 100609

22.-Rao S. Diabetic ketoacidosis in patients with COVID-19. *The American Journal of the Medical Sciences* 2020; 11(2):37.

23.-Mirani M. Impact of comorbidities, glycemia at admission, and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetic patients with COVID-19: a case series from an academic hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care.* 2020; 20-1340.

24.- A. COVID-19 and diabetes management: what should be considered? *Diabetes Res. Clin. Pract* 2020; 163: 108151.

25.-Sardu C. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemetic control? *Diabetes Care* 2020; 43: 1408–1415.

26.-Wake D. Endocrinology in the time of COVID-19: Remodeling Diabetes Services and Promoting Innovation. *European Journal of Endocrinology* 2020; 1(aop).

27.-Chee Y. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2020; 5(2):13-17.

28.-Heaney A. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. *The American Journal of Emergency Medicine* 2020; 4(2):12-17.

29.-Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*2020; ciaa248.

30.-Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenter-ology* 2020; 159:367–70.