

# Aspectos clínicos de la COVID-19 en pacientes diabéticos

*Clinical aspects of COVID-19 in diabetic patients*

 Viviana Elizabeth Diaz;  Jorge Rivera Martínez;  Paula Toledo Ullloa;  Gabriela Pozo Vaca;  Alison Ortega Carrillo;  Juan Rendón Calero;  Anabelle Ocampo Bastidas;  Samantha Mayorga Reinoso

<sup>1</sup>Técnico Académico Titular. Consejo Regional de Fisiología Humana “Bernardo Alberto Houssay”. Subregión Andina.

<sup>2</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Proyecto Latinoamericano de investigación científico académico SARS-CoV-2 y Covid-19.

<sup>3</sup>Centro de Estudios y Habilidades Múltiples. Provincia del Azuay. República del Ecuador.

\***Autor de correspondencia:** Viviana Elizabeth Diaz, Licenciada en Enfermería. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593 98 414 1416 Correo electrónico: [elicon347@gmail.com](mailto:elicon347@gmail.com)

Recibido: 08/10/2020

Aceptado: 09/15/2020

Publicado: 11/10/2020

DOI: 10.5281/zenodo.4379332

## Resumen

Resulta alarmante el panorama epidemiológico actual, donde el auge de la COVID-19 parece converger con otra epidemia contemporánea, las enfermedades crónicas no transmisibles; especialmente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se ha reportado que pacientes con DM2 presentan mayor riesgo de contraer la infección, así como de desarrollar un cuadro clínico severo. Adicionalmente, la coexistencia de cuadros infecciosos en la DM2 incrementa las probabilidades de complicaciones agudas como la cetoacidosis o la hipoglicemia, resultando en mayor riesgo de mortalidad. Esto se suma a la tendencia de los pacientes diabéticos a ser de edad avanzada o mostrar numerosas comorbilidades, como obesidad y enfermedad cardiovascular, que también incrementan estos riesgos. En el diagnóstico de la COVID-19 en pacientes diabéticos es esencial la consideración de las presentaciones atípicas. En adición a los protocolos estándares de tratamiento que se ofrecen para la COVID-19, en el paciente diabético se deben tener en cuenta ciertos aspectos especiales que van desde la suspensión de ciertos medicamentos hasta un control glicémico más riguroso. El monitoreo remoto y la telemedicina relucen como alternativas valiosas en este escenario. Esta revisión tiene como objetivo revisar los aspectos clínicos de la COVID-19 en el contexto del paciente con DM2 y explorar estrategias de tratamiento para estos pacientes críticamente enfermos.

**Palabras clave:** COVID-19, coronavirus, diabetes mellitus, diagnóstico, tratamiento.

## Abstract

The current epidemiological outlook is alarming, where the emergent COVID-19 appears to converge with another contemporaneous epidemic, chronic non-communicable diseases; especially type 2 diabetes mellitus (DM2). Patients with this disorder have been reported to have greater risk of infection as well as development of more severe clinical manifestations. Additionally, the coexistence of infections with DM2 increases the probabilities of acute complications such as ketoacidosis or hypoglycemia, also resulting in greater mortality. This, along with the fact that diabetic patients tend to be of older age or share numerous comorbidities such as obesity and cardiovascular disease, also increases the aforementioned risks. In the diagnosis of COVID-19 in diabetic patients, consideration of atypical presentations is essential. Beyond the standard treatment protocols offered to patients with COVID-19, management with DM2 involves special aspects, from the suspension of certain medications to the implementation of more rigorous glycemic control. Remote monitoring and telemedicine appear as valuable alternatives in this scenario. This review summarizes key clinical aspects of COVID-19 in patients with DM2 and explores treatment strategies for critically ill patients in this context.

**Keywords:** COVID-19, coronavirus, diabetes mellitus, diagnosis, treatment.

# Introducción

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa del tracto respiratorio con un muy alto índice de contagiosidad. Entre el final del año 2019 y la primera mitad del 2020, esta enfermedad ha logrado llegar a cifras pandémicas, generando un estado de alarma mundial a nivel sanitario. Esto se ha acompañado de un impacto importante en el bienestar social, como ha ocurrido en circunstancias previas<sup>1</sup>. Resulta alarmante el panorama epidemiológico actual, donde el auge de la COVID-19 parece converger con otra epidemia de este siglo y parte del pasado, las enfermedades crónicas no transmisibles<sup>2</sup>; especialmente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>3</sup>.

Debido a que la DM2 es más frecuente en las personas de edad avanzada, el mismo grupo demográfico donde la COVID-19 se asocia con mayor morbilidad y mortalidad, la coexistencia de estos cuadros es un agravante de peso. Más allá de esto, las comorbilidades suelen ser la norma en los pacientes diabéticos, siendo la hipertensión arterial (HTA) una de las más frecuentes<sup>4</sup>. Además, se ha reportado que pacientes con DM2 presentan mayor riesgo de contraer la infección, así como de desarrollar un cuadro clínico de mayor severidad. Hasta 17% de los pacientes con casos graves de COVID-19 tienen DM2<sup>5</sup>.

La propensión del paciente con DM2 a tener mayor riesgo a infecciones y mayor riesgo de muerte por las mismas no es un aspecto exclusivo de la COVID-19. La susceptibilidad a las infecciones es un aspecto cardinal de la clínica de la DM2<sup>6</sup>. El fundamento detrás de este hecho es que los pacientes con DM2 tienen un sistema inmunológico comprometido en distintos renglones, incluyendo la inmunidad celular innata y adaptativa<sup>7</sup> al igual que la inmunidad humoral<sup>8</sup>. Adicionalmente, la coexistencia de cuadros infecciosos en la DM2 incrementa las probabilidades de complicaciones agudas como la cetoacidosis o la hipoglicemia, redundando en mayor riesgo de mortalidad<sup>9</sup>. Con base en lo anterior, esta revisión tiene como objetivo revisar los aspectos clínicos de la COVID-19 en el contexto del paciente con DM2, y explorar estrategias de tratamiento para estos pacientes críticamente enfermos.

## COVID-19 y enfermedades crónicas: aspectos epidemiológicos

Los estudios poblacionales han revelado aspectos epidemiológicos importantes relacionados con la COVID-19. En primer lugar, se ha establecido que la población más susceptible a contraer la infección y desarrollar los cuadros más severos son los pacientes de edad avanzada<sup>10</sup>. Si bien los pacientes ancianos no deben ser inherentemente inmunodeficientes, sí existe un compromiso importante en esta esfera, modificando la respuesta inmunológica ante las posibles amenazas, esto se ha denominado inmunosenescencia<sup>11</sup>. Asimismo, existe una correlación positiva entre la edad avanzada y la aparición de comorbilidades como

DM2<sup>12-18</sup>, HTA y enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>19</sup>. Aunque el riesgo de infección es diferente para cada una de estas entidades —por ejemplo, siendo menor para la HTA<sup>4</sup>— una porción importante parece vincularse con la DM2<sup>20</sup>.

En un estudio realizado en 1099 individuos de Wuhan, China con diagnóstico confirmado de COVID-19 la edad promedio de los pacientes fue de 47 años, y menos del 1% de los pacientes tenía una edad menor a 15 años<sup>5</sup>. Otro reporte realizado en una población estadounidense mostró resultados similares con una media de edad de 62,2 años. Adicionalmente, el estudio halló que hasta un 36% de los pacientes tenía obesidad, y cerca de un 25% tenía diagnóstico establecido de DM2. Además, 28% de los pacientes que necesitaron ventilación mecánica tenía DM2<sup>21</sup>. Asimismo, en reportes de brotes anteriores por coronavirus, los pacientes con DM2 exhibieron mayor riesgo de mortalidad, en algunas ocasiones incluso triplicando al de la población general<sup>15,16</sup>.

Según el Centro Chino de Control de Enfermedades, en un análisis de más de 72000, la mortalidad se aproxima al 2%. Sin embargo, esta varía en proporción a las comorbilidades. Los pacientes con ECV tuvieron hasta un 10% de mortalidad, mientras que los pacientes con DM2 alcanzaron el 7.3%<sup>24</sup>. Los pacientes con DM2 no sólo tenían una tasa mortalidad mayor a la población general, sino que también necesitaron admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI) con mayor frecuencia<sup>20</sup>. De igual forma, un meta-análisis encontró una correlación muy significativa entre la severidad de la COVID-19 y la presencia de diabetes (OR, 2.67, 95% CI; 1.91 a 3.74;  $p < 0.01$ )<sup>25</sup>

## COVID-19: CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS

La aproximación al paciente con sospecha de infección por SARS-CoV-2 debe ser en primera instancia desde la perspectiva clínica, a pesar de que existe una población considerable de pacientes infectados asintomáticos, y que algunos pacientes con síntomas leves no buscan atención médica<sup>26</sup>. Además, en el paciente sintomático la presentación clínica puede ser bastante heterogénea abarcando tanto síntomas respiratorios como gastrointestinales<sup>27</sup>. La fiebre suele estar presente en casi la totalidad de los casos al momento de la consulta, o aparece durante la evolución del paciente<sup>28</sup>. Igualmente, la mayoría de los estudios clínicos reportan que la tos seca y la dificultad para respirar son más frecuentes que los síntomas gastrointestinales como la diarrea y los vómitos<sup>29</sup>. Otras manifestaciones menos relevantes incluyen el dolor de garganta, la congestión nasal, dolor de cabeza, dolor muscular, pérdida del olfato y fatiga. No obstante, su conocimiento es de suma importancia para el reconocimiento de los casos con presentación atípica<sup>30</sup>.

Aunado a estos datos, ciertas pruebas paraclínicas pueden arrojar datos que fortalezcan la sospecha diagnóstica, entre los hallazgos más frecuentes se encuentra la linfopenia<sup>31</sup>, el alargamiento del tiempo de protrombina<sup>32</sup> y el incremento de los niveles circulantes de lactato deshidrogenasa<sup>33</sup>. Las pruebas de imágenes también pueden aportar infor-

mación sumamente útil en el paciente con infección por SARS-CoV-2; estudios en la utilización de la radiografía simple de tórax sugieren que el patrón observable asemeja al de una neumonía atípica<sup>34</sup>. Se pueden observar áreas de opacidad o consolidación que afectan de forma frecuente ambos pulmones, predominantemente en las regiones más periféricas e inferiores<sup>35</sup>. En contraposición, hasta un 18% de los pacientes con síntomas leves a moderados pueden tener una radiografía limpia, lo cual disminuye hasta un 3% en pacientes con un cuadro severo<sup>36</sup>. Por este motivo, la recomendación actual es reservar las pruebas de imágenes para la evaluación de complicaciones, y no como método de despistaje o diagnóstico<sup>37</sup>.

Hasta la actualidad, el método diagnóstico *gold standard* es la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real, altamente específica y con valores de sensibilidad de 70-97%<sup>38</sup>. Es actualmente considerada la prueba con mayor precisión disponible para realizar un diagnóstico certero<sup>32,33</sup>.

#### Manejo del paciente diabético con COVID-19

En adición a los protocolos estándares de tratamiento que se ofrecen a los pacientes con infección por SARS-CoV2, en el paciente diabético se deben tener en cuenta ciertos aspectos especiales que van desde la suspensión de ciertos medicamentos hasta un control glicémico más riguroso<sup>41</sup>. Actualmente, no se cuenta con suficiente información que permita asociar los niveles de glucosa con el curso del COVID-19, pero el conocimiento obtenido de brotes pasados como el SARS y la influenza H1N1 demuestra que aquellos pacientes diabéticos con un pobre control glicémico tenían un mayor riesgo de sufrir complicaciones, y de mortalidad<sup>42</sup>.

En lo que concierne al control glicémico, para aquellos pacientes con un cuadro clínico leve se ha recomendado continuar la medicación anti-hiperglicémica oral, aunque se recomienda la suspensión de los inhibidores del SGLT-2 por el mayor riesgo de deshidratación y cetosis euglicémica<sup>36,37</sup>. Asimismo, podría ser menester modificar las dosis de algunos medicamentos como las sulfonilureas o la insulina en función de los niveles de glucosa<sup>45</sup>. Con respecto al monitoreo glicémico, si el paciente no está críticamente enfermo se recomienda el automonitoreo, las mediciones pueden ser comunicadas por teléfono para disminuir la exposición del personal de salud<sup>46</sup>. El monitoreo continuo de glucosa ha demostrado ser de mucha utilidad en pacientes críticamente enfermos, sobre todo con dispositivos cuya data puede ser obtenida de forma remota<sup>47</sup>.

Por el contrario, en el manejo del paciente críticamente enfermo la administración de insulina sigue suponiendo un obstáculo, ya que estos pacientes requieren de una infusión endovenosa de insulina con un constante monitoreo de la glucosa, acciones que obligan al personal de salud a exponerse<sup>45</sup>. Sin embargo, la valoración de estrategias alternativas ha llevado a considerar la utilización de aná-

logos de insulina de acción ultrarrápida por vía subcutánea, protocolo que ha demostrado ser exitoso en pacientes con cetoacidosis. No obstante, su uso en pacientes críticamente enfermos sigue bajo estudio<sup>48</sup>. Por otro lado, también se ha propuesto la utilización de una dosis única de insulina basal por la significativa disminución del contacto con el paciente que esto implica<sup>49</sup>. Por último, el uso de bombas de infusión continua de insulina que pueden ser controladas remotamente también se maneja como una alternativa tentadora<sup>50</sup>.

Uno de los puntos más álgidos en la terapéutica de un paciente séptico es el uso de corticosteroides. Hasta 80% de los pacientes diabéticos expuestos a esta medicación tiende a desarrollar hiperglicemia, y puede aparecer incluso en pacientes no diabéticos<sup>51</sup>. Los estados hiperglicémicos en el contexto de los pacientes críticamente enfermos aumentan el riesgo de desarrollar complicaciones, incluyendo la muerte<sup>50</sup>. Por lo antes expuesto, se recomiendan las pautas de la Campaña de Supervivencia a la Sepsis, que establecen el uso de corticosteroides sólo en pacientes ventilados mecánicamente bajo estrictas situaciones, y no de forma rutinaria<sup>52</sup>. Asimismo, de ser indispensable el uso de corticoterapia se recomienda mantener un monitoreo vigoroso de la glicemia y utilizar las medidas necesarias para mantener al paciente cerca de niveles euglicémicos para asegurar una óptima función pulmonar e inmunológica<sup>52</sup>.

Recientemente, medicamentos antiparasitarios como la hidroxiclороquina y la ivermectina han recibido amplia cobertura mediática, basándose en ensayos clínicos y preclínicos que han reportado resultados favorables para su uso en el manejo de la COVID-19<sup>46,47</sup>. En contraste, en lo concerniente a los antivirales, una revisión sistemática no consiguió evidencia suficiente para avalar su utilización<sup>55</sup>. Por otro lado, una investigación reciente que implementó el uso de remdesivir en pacientes con afectación severa por el SARS-CoV-2 reportó que hubo mejoría clínica en el 68% de los pacientes sometidos al tratamiento, pero con un panel de efectos adversos no despreciable<sup>56</sup>. Hasta la fecha, la FDA no ha avalado el uso de ningún medicamento específico con fines preventivos o terapéuticos para pacientes afectados por la COVID-19, y el enfoque de soporte sigue siendo el elemento esencial<sup>57</sup>.

Finalmente, en publicaciones emergentes se ha determinado que el uso de medicamentos que intervienen en el sistema renina-angiotensina-aldosterona podrían incrementar el riesgo de desarrollar un cuadro severo por COVID-19<sup>58</sup>. A pesar de estas observaciones, las recomendaciones actuales tanto de la Sociedad Americana de Cardiología como de la Sociedad Europea de Cardiología son de mantener estos medicamentos para evitar el riesgo cardiovascular inherente a la suspensión de estos medicamentos<sup>52,53</sup>.

# Conclusión

En pro de los pacientes diabéticos con COVID-19 en cuarentena y que no pueden acceder a servicios de salud, y para el control efectivo de la pandemia, se recomienda habilitar servicios de telemedicina que permitan al paciente tener contacto con profesionales de la salud<sup>61</sup>. En efecto, la elevada prevalencia de la DM2 la perfila como un importante factor comórbido en pacientes infectados por el SARS-CoV-2, ya que contribuye tanto a volver al paciente más susceptible a la infección como a empeorar su pronóstico. Debido a la preocupante confluencia de estas pandemias, se ha repuntado el interés en los mecanismos que entrelazan estas enfermedades. Esto permitiría desarrollar estrategias efectivas y optimizadas. Aunque la información disponible aún no es suficiente para establecer recomendaciones fundamentadas en evidencia robusta, un buen control glicémico y la correcta monitorización del paciente permanecen como puntos clave en el abordaje de esta población.

# Referencias

1. Person B, Sy F, Holton K, Govert B, Liang A, National Center for Infectious Diseases/SARS Community Outreach Team. Fear and stigma: the epidemic within the SARS outbreak. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):358–63.
2. Narayan KMV. The Diabetes Pandemic: Looking for the Silver Lining. *Clin Diabetes*. 2005;23(2):51–2.
3. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*. el 31 de marzo de 2020;e33213321.
4. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. el 29 de abril de 2020;33(5):373–4.
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. el 30 de abril de 2020;382(18):1708–20.
6. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 1):S27–36.
7. Graves DT, Kayal RA. Diabetic complications and dysregulated innate immunity. *Front Biosci J Virtual Libr*. 2008;13:1227–39.
8. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3–4):259–65.
9. Azoulay E, Chevret S, Didier J, Barbotou M, Bornstain C, Darmon M, et al. Infection as a trigger of diabetic ketoacidosis in intensive care-unit patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001;32(1):30–5.
10. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. el 27 de marzo de 2020;
11. Busse PJ, Mathur SK. Age-related Changes in Immune Function: Impact on Airway Inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):690–9; quiz 700–1.
12. Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán Agüero S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: Where Are We Going? *Latinoam Hipertens*. 2018;13(6):621–9.
13. Maestre C, Tiso D’Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Int*. 2011;3(1):17–25.
14. Carpio Duran AL, Duran Medina MF, Andrade Valdivieso MR, Espinoza Dunn MA, Rodas Torres WP, Abad Barrera LN, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Latinoam Hipertens*. 2018;13(4):400–15.
15. Espinoza Diaz C, Basantes Herrera S, Toala Guerrero J, Barrera Quilligana P, Chiluisa Vaca P, Sánchez Centeno P, et al. Explorando nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2019;38(6):754–7.
16. Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Int*. 2011;3(1):4–7.
17. Ortíz R, Garcés Ortega JP, Narváez Pilco VF, Rodríguez Torres DA, Maldonado Piña JE, Olivar LC, et al. Efectos pleiotrópicos de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Síndr Cardiometabólico*. 2018;8(1):27–42.
18. Pérez Miranda PJ, Torres Palacios LP, Chasiliquin Cueva JL, Hernández Avilés GA, Bustillos Maldonado EI, Espinosa Moya JJ, et al. Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2019;38(2):234–9.
19. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e35.
20. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. el 7 de febrero de 2020;323(11):1061–9.
21. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. el 17 de abril de 2020;0(0):null.
22. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*. 2020;107:154217.
23. Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, Ghazy AA, Altibi AMA, Dat LM, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. mayo de 2018;28(3):e1977.
24. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. mayo de 2020;8(5):475–81.
25. Chen Y, Gong X, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *Endocrinology (including Diabetes Mellitus and Metabolic Disease)*; 2020 mar [citado el 7 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.25.20043133>

26. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S-M, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* el 14 de marzo de 2020;94:154–5.
27. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* marzo de 2020;21(3):125–6.
28. Michelen M, Jones N, Stavropoulou C. In patients of COVID-19, what are the symptoms and clinical features of mild and moderate cases? [Internet]. *CEBM.* 2020 [citado el 6 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.cebm.net/covid-19/in-patients-of-covid-19-what-are-the-symptoms-and-clinical-features-of-mild-and-moderate-case/>
29. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* el 27 de febrero de 2020;00:1–12.
30. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science.* el 1 de mayo de 2020;368(6490):489–93.
31. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* el 13 de abril de 2020;1–32.
32. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* febrero de 2020;395(10223):497–506.
33. Mardani R, Ahmadi Vasmehjani A, Zali F, Gholami A, Mousavi Nasab SD, Kaghazian H, et al. Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e43.
34. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol.* abril de 2020;17(4):447–51.
35. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology.* el 27 de marzo de 2020;201160.
36. Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, Devaraj A, Jacob J, Johnstone A, et al. An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. *Clin Radiol.* 2020;75(5):323–5.
37. Raptis CA, Hammer MM, Short RG, Shah A, Bhalla S, Bierhals AJ, et al. Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date. *Am J Roentgenol.* el 16 de abril de 2020;1–4.
38. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update—Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology.* el 27 de febrero de 2020;200527.
39. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology.* el 17 de abril de 2020;201343.
40. Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, Tuite MJ, Kolli KP, Tan BS. Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology.* el 16 de marzo de 2020;200988.
41. Xue T, Li Q, Zhang Q, Lin W, Wen J, Li L, et al. Blood glucose levels in elderly subjects with type 2 diabetes during COVID-19 outbreak: a retrospective study in a single center [Internet]. *Endocrinology (including Diabetes Mellitus and Metabolic Disease);* 2020 abr [citado el 4 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.31.20048579>
42. Hulme KD, Gallo LA, Short KR. Influenza Virus and Glycemic Variability in Diabetes: A Killer Combination? *Front Microbiol.* 2017;8:861.
43. Gajjar K, Luthra P. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in the Setting of SGLT2 Inhibitor Use and Hypertriglyceridemia: A Case Report and Review of Literature. *Cureus.* 2019;11(4):e4384.
44. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacotherapy.* 2017;37(2):187–94.
45. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* el 9 de abril de 2020;14(4):303–10.
46. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, Kinton J, Perring J, Nunan D, et al. Managing diabetes during the COVID-19 pandemic [Internet]. *CEBM.* 2020 [citado el 4 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.cebm.net/covid-19/managing-diabetes-during-the-covid-19-pandemic/>
47. Schuster KM, Barre K, Inzucchi SE, Udelsman R, Davis KA. Continuous glucose monitoring in the surgical intensive care unit: concordance with capillary glucose. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(3):798–803.
48. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD011281.
49. Bhurayanontachai R, Rattanaprat T, Kongkamol C. Comparison of Glycemic Control between Continuous Regular Insulin Infusion and Single-dose Subcutaneous Insulin Glargine Injection in Medical Critically Ill Patients. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2018;22(3):174–9.
50. Lee SH, Ahn JW, Cho YC, Kim S-N, Lee C, Ku GW, et al. Wirelessly Controlled Implantable System for On-demand and Pulsatile Insulin Administration. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–10.
51. Klonoff DC, Umpierrez GE. COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism.* el 7 de abril de 2020;154224.
52. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* [Internet]. el 28 de marzo de 2020 [citado el 7 de mayo de 2020]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06022-5>
53. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial [Internet]. *Epidemiology;* 2020 mar [citado el 4 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.22.20040758>
54. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* el 3 de abril de 2020;178:104787.
55. Yousefifard M, Zali A, Mohamed Ali K, Madani Neishaboori A, Zarghi A, Hosseini M, et al. Antiviral therapy in management of COVID-19: a systematic review on current evidence. *Arch Acad*

Emerg Med. 2020;8(1):e45.

56. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* el 10 de abril de 2020;NEJMoa2007016.
57. Office of the Commissioner. Coronavirus (COVID-19) Update: Daily Roundup May 5, 2020 [Internet]. FDA. FDA; 2020 [citado el 6 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup-may-5-2020>
58. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* abril de 2020;8(4):e21.
59. de Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [Internet]. European Society of Cardiology. 2020 [citado el 4 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang), [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
60. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington H. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 [Internet]. American College of Cardiology. 2020 [citado el 4 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/2f08%2f59%2fhfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
61. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med.* el 30 de abril de 2020;382(18):1679–81.