



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE
PACIENTES CON CRISIS HIPERGLUCÉMICAS Y COVID
19 EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

JOSÉ CARLOS CAMPOS BARBA



INCMNSZ

TUTOR

Dr. José de Jesús Vidal Mayo
Medico Intensivista adscrito al servicio de urgencias INCMNSZ
Dr. Alfonso Gulias Herrero
Profesor titular del curso de especialidad de Medicina Interna

Ciudad Universitaria, CD.MX, Octubre 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

1. Resumen.....	2
2. Marco teórico.....	3
2.1. Crisis Hiperglucémicas.....	3
2.2. COVID 19	3
2.3. Relación entre COVID 19 y Diabetes Mellitus/Crisis hiperglucémicas	3
2.4. Escala de Mortalidad en cetoacidosis diabética	5
3. Planteamiento del problema y justificación	6
4. Objetivos	6
4.1. Objetivo principal	6
4.2. Objetivos Específico	6
5. Materiales y Métodos	6
5.1. Criterios de inclusión.....	7
5.2. Criterios de exclusión	7
5.3. Variables.....	7
5.4. Análisis estadístico	8
6. Resultados	9
6.1. Demografía.....	9
6.2. Parámetros clínicos/bioquímicos/imagenológicos a la presentación.....	9
6.3. Tratamiento y desenlaces.	10
6.4. Comparación de los datos clínicos y parámetros de laboratorio entre grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes	12
6.5. Análisis de regresión logística para la determinación del riesgo de mortalidad de pacientes con crisis hiperglucémica.....	13
7. Discusión	18
8. Conclusiones.....	24
9. Referencias Bibliográficas	25

1. Resumen

Antecedentes: La relación entre la COVID19 y la diabetes mellitus es bidireccional, los pacientes con COVID 19 y crisis hiperglucémicas tienen una alta mortalidad, no existe información epidemiológica reportada en nuestro país de este grupo de pacientes.

Métodos: Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo en pacientes hospitalizados con COVID grave/crítico y crisis hiperglucémicas, se recolectó información clínica, laboratorial y de imagen. Se realizó comparación entre los pacientes supervivientes y no supervivientes y se realizó regresión logística para determinar el riesgo de mortalidad por cada una de las características de la muestra.

Resultados: Un total de 42 pacientes fueron diagnosticados con crisis hiperglucémicas y COVID 19 entre el 1 de Marzo de 2020 al 1 de Marzo de 2021. De los 42 pacientes, 36 (86%) presentaron cetoacidosis diabética y 6 (14%) presentaron un estado mixto (cetoacidosis/estado hiperosmolar). La mayoría de los pacientes fueron varones, con 31 casos (73.8%), la mediana de edad fue de 55.5 años (46.3-65.0). El 85.7% de los pacientes se conocían con un diagnóstico previo de diabetes mellitus. La mortalidad global fue de 33.3% (14), de 33% para pacientes con cetoacidosis y de 33% para las formas mixtas. Los pacientes no sobrevivientes se encontraron con mayor frecuencia con alteración del estado de alerta (0 vs 21%), además presentaron niveles más elevados de creatinina ($p<0.05$) y DHL ($p<0.05$), y niveles más bajos de hemoglobina glucosilada ($p<0.001$). En el análisis de regresión logística, ningún parámetro demográfico, clínico a la presentación, laboratorial, o de imagen alcanzó significancia estadística ($p<0.05$) como predictor de mortalidad para los pacientes con COVID y crisis hiperglucémicas.

Conclusión: El grupo de pacientes con COVID 19 y crisis hiperglucémicas presenta una alta mortalidad (33.3%), los no sobrevivientes se presentaron más frecuentemente con alteración del estado de alerta ($ECG<8$), mayores niveles de Cr y DHL, niveles menores de HbA1c, y mayor afección tomográfica ($>50\%$). Estudios con una mayor muestra son necesarios para evaluar las características encontradas.

2. Marco teórico

2.1. Crisis Hiperglucémicas

La cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglucémico son las complicaciones metabólicas agudas más graves de la diabetes. Según la asociación americana de diabetes, la cetoacidosis diabética se define por glucosa plasmática >250 mg/dl, pH arterial <7.3, bicarbonato sérico <18 mEq/l, anion gap >10 ((Na⁺) -(Cl⁻+HCO₃⁻ mEq/l)) y la presencia de cetonas en sangre y/o orina. El estado hiperosmolar se caracteriza por glucosa plasmática >600 mg/dl, osmolaridad sérica efectiva >320 mOsm/kg ((2xNa⁺ mEq/l) + (glucosa mg/dl/18)), y alteración del estado de alerta, sin acidosis significativa (pH arterial >7.3 y bicarbonato>18). (1) Hasta un tercio de los pacientes con crisis hiperglicemias, se presentan con formas mixtas. Se clasifica la gravedad de la cetoacidosis según criterios de ADA como leve aquella con pH 7.25-7.3, bicarbonato 15-18, Anion GAP >10, moderada con pH 7-7.24, 10 - <15, anion GAP <12, y grave con pH <7.00, bicarbonato <10, Anion GAP <12, el criterio de mayor gravedad determina la clasificación. (2)

Múltiples factores pueden actuar como precipitante de una crisis hiperglucémica incluyendo las infecciones, la suspensión o inadecuada dosificación de insulina, infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral, pancreatitis, así como algunos fármacos incluyendo los glucocorticoides, exceso de diuréticos o antipsicóticos atípicos, (1) de todos ellos, las infecciones y la falta de adherencia a tratamiento son los principales factores desencadenantes. (3-5) Estudios población mexicana, también han reportado a las infecciones como el factor desencadenante más común. (6)

2.2. COVID 19

En diciembre de 2019, se identificó un grupo de personas con una neumonía grave de origen desconocido con un antecedente epidemiológico común a un mercado de comida en Wuhan, China. (7) Un nuevo beta coronavirus de ARN envuelto fue descubierto como el agente causal, y se identificó como miembro de la familia del virus del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. (8) Este virus (SARS-CoV2) ha sido responsable de la pandemia actual de COVID-19, con más de 120 millones de casos y más de dos millones y media de muertes confirmadas. (9)

2.3. Relación entre COVID 19 y Diabetes Mellitus/Crisis hiperglucémicas

La relación entre la COVID19 y la diabetes mellitus es bidireccional, por una parte, la presencia de diabetes mellitus se ha asociado con un incremento en la mortalidad, el desarrollo de COVID grave, desarrollo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, y con progresión de la enfermedad.10 Por el otro lado, el desarrollo de complicaciones metabólicas agudas de una diabetes preexistente se ha observado en pacientes con COVID 19. (11)

Como era de esperarse ante una infección grave, el paciente con COVID 19 puede desarrollar crisis hiperglucémicas, aunque la información al momento es insuficiente para obtener conclusiones, podría ser que la cetoacidosis diabética sea más prevalente en los pacientes con COVID 19, y que el SARS-CoV2 confiera un riesgo incrementado en comparación con otras infecciones de gravedad equivalente. (12) A la fecha, un solo estudio ha descrito la prevalencia de cetoacidosis diabética en 658 pacientes hospitalizados con COVID 19 confirmado, de la cohorte el 7% cumplía criterios diagnósticos, de los 5 pacientes que la desarrollaron, 3 tenían diabetes mellitus tipo 1 o 2

documentada, mientras que 2 no tenían diabetes previa, los pacientes con cetosis (con o sin acidosis) tuvieron una hospitalización más prolongada y mayor mortalidad. (13)

Algunas observaciones sugieren la hipótesis de un posible efecto diabetogénico del COVID-19, esta hiperglucemia sería independiente de la respuesta tradicional al estrés al estado crítico y varios mecanismos han sido propuestos para explicarla. (14) Los coronavirus utilizan el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 como vía de entrada celular, dicho receptor se expresa en múltiples órganos y tejidos metabólicos clave, incluyendo las células beta pancreáticas, tejido adiposo, intestino delgado y riñones. (15,16) Se ha demostrado que el SARS-CoV tiene la capacidad de unirse a receptores de ACE2 en los islotes pancreáticos y se postuló que podría inducir daño directo al mismo, lo que explicaría la mayor incidencia de glucosa alterada en ayuno en esta población. (17,18) Dado que el SARS-Cov2 utiliza el mismo receptor (ACE2) como vía de entrada a la célula es posible que el SARS-Cov2 genere alteraciones pleiotrópicas en el metabolismo de la glucosa y podría complicar la fisiopatología de la diabetes preexistente favoreciendo insulinopenia y riesgo incrementado de cetoacidosis diabética. (14)

Por otra parte los pacientes con COVID-19 grave expresan niveles de citocinas inflamatorias elevadas, la interleucina 6 ha sido señalada como una de las más relevantes en la respuesta inmune mal adaptativa al SARS-COV2. (19) Se ha reportado la elevación de múltiples citocinas inflamatorias, incluyendo la IL-6, en pacientes con cetoacidosis diabética, independientemente del desencadenante y se ha demostrado in vitro que la cetosis incrementa significativamente la secreción de IL-6 por los monocitos. (20,21) Si la cascada inflamatoria del COVID 19 y de la cetoacidosis diabética hacen sinergia con resultados clínicos desfavorables aún está por verse.

Es importante resaltar que los efectos diabetogénicos/cetógenicos no se limitan solamente a pacientes con diabetes preexistente, sino que un grupo de pacientes debuta con diabetes de nueva aparición en COVID 19 (COVID 19 confirmado, con hiperglucemia y niveles normales de hemoglobina glucosilada) (13) Si estas alteraciones del metabolismo de la glucosa persistente o remiten después de resuelta la infección, si el comportamiento de esta diabetes es similar a la diabetes tipo 1 o tipo 2, si los resultados clínicos entre pacientes con diabetes de nueva aparición o diabetes preexistente son distintos, o si este grupo tiene mayor riesgo de crisis hiperglucémicas aun es poco claro. (14)

Desde el inicio de la pandemia se han publicado reportes de caso, series de casos y algunos estudios retrospectivos pequeños describiendo las características clínicas y los desenlaces de pacientes con crisis hiperglucémicas y COVID-19. (11,23) De los datos disponibles al momento, destacan algunas características relevantes, la primera de ellas en relación al número de pacientes reportados, en la serie de casos de Nueva York se identificaron 6 pacientes con cetoacidosis diabética y COVID 19 en un periodo de un mes, un meta-análisis de agosto de 2020 identifico en la literatura 110 casos de pacientes con cetoacidosis diabética y COVID 19 (de la información publicada hasta el momento del estudio) y una reciente cohorte de 175 hospitales de Estados Unidos documentó a lo largo de 7 meses 210 pacientes con crisis hiperglucémicas y COVID 19. (12, 23-24) Estos datos contrastan con el número de casos que de forma empírica se han visto en nuestro medio, sin embargo, al momento

no se ha publicado datos al respecto en nuestra población o en general en países en vías de desarrollo, que lo corroboren.

Otra característica importante, tiene relación con la mortalidad, aunque ha habido algunos datos conflictivos, se ha identificado una mortalidad muy alta en el grupo de pacientes con crisis hiperglucémicas y COVID 19, en la cohorte de Estados Unidos, la mortalidad general fue de 45% para los pacientes mayores de 65 años, incluso para pacientes jóvenes la mortalidad de COVID 19 con cetoacidosis fue de 19% VS 2% para cetoacidosis inducida por otra causa, de igual forma un meta-análisis de la literatura reporto una mortalidad del 50% para este grupo de pacientes. (23-24)

2.4. Escala de Mortalidad en cetoacidosis diabética

Existe 1 escala validada (en un único centro) para evaluación de los pacientes con crisis hiperglucémica, (Predicting the hyperglycemic crisis death), la cual es una herramienta con 6 variables clínicas, con sensibilidad (Se) del 100% y especificidad (Es) del 82%, para predecir mortalidad del paciente con crisis hiperglucemia y sugerir el sitio (urgencias, piso, unidad de cuidado intensivos) de manejo de esta. Un puntaje de 0-2 predice una mortalidad del 0%, de 3 pts del 25% y de más de 4pts del 59.5%. (25).

A continuación se expone la escala en cuestión.

Variable	Puntuación
Taquicardia (>100)	
Presente	0
Ausente	1
Hipotensión (<90 Sistólica)	
Presente	0
Ausente	1
Anemia (<10 gr de Hb)	
Presente	0
Ausente	1
Coma (ECG<8)	
Presente	0
Ausente	1
Antecedente de cáncer	
Presente	0
Ausente	1
Infección	
Ausente	0
Presente	2
Total	0-7 pts

3. Planteamiento del problema y justificación

La relación entre la COVID19 y la diabetes mellitus es bidireccional, por una parte la presencia de diabetes mellitus se asocia al desarrollo de desenlaces adversos y por otra parte, durante el cuadro de COVID 19 se pueden desarrollar complicaciones metabólicas agudas de la diabetes. Las crisis hiperglucémicas (cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar y estado mixto) son complicaciones agudas de la diabetes que ponen en riesgo la vida, previo a la pandemia por COVID19 se había reportado una continua disminución en la mortalidad; sin embargo, con la llegada de la pandemia, se ha sospechado que hay un incremento en la frecuencia y severidad de los cuadros con el consecuente incremento en la mortalidad en estos pacientes, lo cual no ha sido del todo explicada o caracterizada.

Hasta el momento no existe información reportada en nuestro país de las características clínicas de este grupo de pacientes; por lo cual, planteamos analizar las características clínicas y paraclínicas de una cohorte de pacientes que presentaron crisis hiperglucémicas durante un cuadro de COVID-19 de un centro de tercer nivel de atención.

4. Objetivos

4.1. Objetivo principal

Describir las características clínico-laboratoriales de los pacientes con COVID 19 y crisis hiperglucémicas en un centro de tercer nivel.

4.2. Objetivos Específico

Determinar los variables asociadas a mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con crisis hiperglucémicas y COVID 19

5. Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo en pacientes hospitalizados con COVID grave/crítico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), el cual es una institución hospitalaria académica que corresponde al tercer nivel de atención dentro del sistema nacional de salud de México.

Se realizó una revisión directa por el investigador de los expedientes clínicos electrónicos del instituto que correspondieron a los pacientes con diagnóstico de COVID 19 y cetoacidosis diabética/estado hiperosmolar. (CIE-10 con los códigos: E14.1, E14.0, U07.1). La definición operativa empleada de cetoacidosis diabética se define por glucosa plasmática >250 mg/dl, pH arterial <7.3, bicarbonato sérico <18 mEq/l, anion gap >10 ((Na+) -(Cl+HCo3- mEq/l)) y la presencia de cetonas en sangre y/o orina. El estado hiperosmolar se caracteriza por glucosa plasmática >600 mg/dl, osmolaridad sérica efectiva >320 mOsm/kg ((2xNa+ mEq/l) + (glucosa mg/dl/18)), y alteración del estado de alerta, sin acidosis significativa (pH arterial >7.3 y bicarbonato >18). Se clasifica la gravedad

de la cetoacidosis según criterios de ADA como leve aquella con pH 7.25-7.3, bicarbonato 15-18, Anion GAP >10, moderada con pH 7-7.24, 10 - <15, anion GAP <12, y grave con pH <7.00, bicarbonato <10, Anion GAP <12, el criterio de mayor gravedad determina la clasificación. (2)

Se consideró el diagnóstico de COVID 19 confirmado al paciente con prueba de PCR positiva. Se definió como COVID grave a los casos con SpO2 <94% a aire ambiente, relación de presión parcial de oxígeno con fracción inspirada (PaO2/FiO2) < 300 mmHg, frecuencia respiratoria >30 por minuto, o infiltrados pulmonares >50%. Se consideró COVID crítico a los individuos con falla respiratoria, choque séptico y/o falla multiorgánica. (28)

5.1. Criterios de inclusión

1. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de COVID 19 (confirmado por PCR) y cetoacidosis diabética/estado hiperosmolar (criterios de ADA) durante el periodo de estudio (01/Marzo/2020 – 01/Marzo/2021).
2. Se considero el diagnóstico al ingreso o desarrollo secundario durante la estancia hospitalaria de pacientes del área de hospitalización, urgencias, semicríticos o unidad de terapia intensiva.

5.2. Criterios de exclusión

1. Pacientes cuyo expediente clínico no se encontró disponible para su revisión en el acervo del archivo clínico del instituto.
2. Pacientes con hiperglicemia, que no cumplan criterios para cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar, o estado mixto.
3. Pacientes con PCR para COVID 19 negativa.

5.3. Variables

Las variables de interés que se obtuvieron del expediente fueron las siguientes:

Variables cualitativas	Variables cuantitativas
Género: masculino o femenino	Edad (años)
Diagnóstico previo de DM: presente o ausente	Estatura (cm)
Severidad de la cetoacidosis: leve, moderada, grave	Peso (kg)
Severidad de Tomografía de ingreso: leve, moderada, grave	IMC (kg/m ²)
Uso de esteroides previo al ingreso: presente o ausente	pH
Uso de esteroides en la hospitalización: presente o ausente	Bicarbonato sérico (mmol/l)
Uso de antibióticos en la hospitalización: presente o ausente	Anion GAP
Taquicardia (<100 bpm): presente o ausente	Osmolaridad (mOsm/kg)
Hipotensión (<90 TAS): presente o ausente	Glucosa sérica (mg/dL)

Anemia (<10 gr/dl): presente o ausente	Na (mEq/L)
Coma (GCS <8): presente o ausente	K (mEq/L)
Ingreso a UCI: presente o ausente	Cl (mEq/L)
Mortalidad intrahospitalaria: presente o ausente	Creatinina (mg/dl)
	BUN (mg/dl)
	Lactato (mmol/L)
	HbA1c (%)
	PCR (mg/dl)
	Ferritina (ng/ml)
	DHL (U/l)
	Leucocitos (células/ μ l)
	Linfocitos (células/ μ l)
	Dímero D (ng/ml)
	TAS (mmHg)
	TAD (mmHg)
	FC (bpm)
	Hb (gr/dl)

5.4. Análisis estadístico

Todos los datos son presentados como mediana y rango intercuartil (1Q-3Q) y como frecuencia (porcentaje). Las comparaciones entre los pacientes supervivientes y no supervivientes se realizaron por la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y por la prueba X² o la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Los valores individuales, la mediana y rangos intercuartil del perfil de laboratorio se presentan en scatter plots. Se realizaron diversos modelos de regresión logística para determinar el riesgo de mortalidad por cada una de las características de la muestra, los datos son resumidos como coeficiente de regresión, error estándar del coeficiente de regresión, odds ratio e intervalos de confianza. Se consideró a un valor de $p < 0.05$ como significancia estadística. Todos los análisis se realizaron en el software SPSS v.21 y las figuras en el programa de graficación estadística GraphPad Prism v.9

6. Resultados

Las características demográficas, clínicas, bioquímicas y de imagen de los pacientes se presentan en la Tabla N°1.

6.1. Demografía

Un total de 42 pacientes fueron diagnosticados con crisis hiperglucémicas y COVID 19 entre el 1 de Marzo de 2020 al 1 de Marzo de 2021. De los 42 pacientes, 36 (86%) presentaron cetoacidosis diabética y 6 (14%) presentaron un estado mixto (cetoacidosis/estado hiperosmolar). La mayoría de los pacientes fueron varones, con 31 casos (73.8%), la mediana de edad fue de 55.5 años (46.3-65.0) con un IMC de 27.8 (23.9-30.8). El 85.7% de los pacientes se conocían con un diagnóstico previo de diabetes mellitus, de los cuales 4 eran Diabetes Mellitus tipo 1, 1 caso era una Diabetes mellitus tipo MODY, 1 caso era una Diabetes Mellitus post-transplante, siendo el resto de los casos Diabetes Mellitus tipo 2. Seis pacientes (14.3%) de los casos no se conocían con diagnóstico previo de diabetes mellitus, de estos solo se cuenta con un valor de hemoglobina glucosilada de 2, una con valor de 14.9 y otra con valor de 5.2, por lo que al menos un paciente se presume presento una crisis hiperglucémica *de novo* precipitada por COVID.

6.2. Parámetros clínicos/bioquímicos/imagenológicos a la presentación

Respecto a los parámetros clínicos a su ingreso el 66% de los pacientes presentaban taquicardia, con una media de 110.0 (96.8-121.0) latidos por minuto, la media de tensión arterial fue de 132.0 (110.0-140.0) - 79.0 (61.5-84.5) y solo 3 casos (7.1%) se encontraron hipotensos (<90 tensión arterial sistólica) a su ingreso. De igual forma 3 casos (7.1%) se encontraron con una escala de coma de Glasgow menor de 8.

En los parámetros bioquímicos, la mediana de glucosa al momento del diagnóstico fue de 414.0 (338.0-612.8) para las crisis hiperglucémicas en general, con un valor de 383.0 (329.8-529.8) para los casos de cetoacidosis diabética y de 1005.0 (624.3-1175.3) para los casos de estado mixto (cetoacidosis/estado hiperosmolar). Se documentaron 2 casos de cetoacidosis diabética euglicémica (glucosa <250 mg/dl), ninguno se encontraba en tratamiento con inhibidores del SGLT2. Respecto a los otros parámetros diagnósticos de crisis hiperglucémica la mediana de pH fue de 7.3 (7.1-7.4), HCO₃ de 10.0 (5.4-13.6) y Anion Gap de 18.2 (15.4-22.6). La gravedad de la crisis hiperglucémica fue leve en 6 pacientes (14.3%), moderada en 15 (35.7%) y grave en 21 (50%). El determinante de la gravedad estuvo determinado principalmente por los niveles de bicarbonato, dado que el pH se encontraba mayor a lo esperado, secundario a la presencia de alcalosis respiratoria concomitante. La mediana de hemoglobina glucosilada de los pacientes con cetoacidosis diabética fue de 11.4 (7.8-13.1) y de 8.8 (6.2- 8.8) para los pacientes con estado mixto.

Los pacientes presentaban parámetros de inflamación elevados con una mediana de PCR de 25.3 (14.0-31.0), ferritina de 1104.5 (509.8-1773.8), DHL de 590.0 (378.5-723.5), leucocitosis de 12050.0 (9550.0-17875.0), y dimero D de 1256.0 (778.0-4763.5). Solo 1 paciente tenía anemia, definida como Hb menor de 10 (2.4%). Respecto a la gravedad por estudio de imagen, 31 pacientes (73.8%) tenían una afección tomográfica grave, 10 (23.8%) moderada y 1 (2.4%) leve.

6.3. Tratamiento y desenlaces.

Los pacientes fueron manejados según el tratamiento estándar de las guías de la asociación americana de diabetes con la administración de líquidos e insulina en infusión continua intravenosa. El 33.3% de los pacientes ya había recibido esteroides previos al ingreso hospitalario, y el 31% lo recibió durante su estancia hospitalaria, además 21 pacientes (50%) recibieron tratamiento con antibióticos durante su estancia. Respecto al desenlace, hubo 14 defunciones, equivalente a una mortalidad de 33.3%. Los pacientes con cetoacidosis presentaron una mediana de puntaje de PHD score de 2 (1.0-2.0) y un puntaje de 3 para los casos de forma mixta.

Tabla N° 1. Datos descriptivos de los pacientes con COVID-19 y crisis hiperglucémicas

	Total n=42	Cetoacidosis n=36	Mixta n=6
Edad (años)	55.5 (46.3-65.0)	56.0 (44.8-64.5)	54.5 (49.8-67.8)
Estatura (cm)	165.5 (155.0-170.0)	165.5 (158.8-170.0)	162.5 (151.0-181.0)
Peso (kg)	73.0 (62.0-84.0)	77.0 (67.0-88.0)	58.0 (51.0-73.8)
IMC (kg/m ²)	27.8 (23.9-30.8)	28.5 (24.7-31.2)	22.7 (18.8-28.2)
HbA1c (%)	11.3 (7.5-12.9)	11.4 (7.8-13.1)	8.8 (6.2- 8.8)
pH	7.3 (7.1-7.4)	7.3 (7.1-7.4)	7.0 (6.9-7.2)
HCO ₃ (mmol/l)	10.0 (5.4-13.6)	10.8 (6.6-13.8)	4.4 (3.2-9.0)
Glucosa (mg/dL)	414.0 (338.0-612.8)	383.0 (329.8-529.8)	1005.0 (624.3-1175.3)
Anion GAP	18.2 (15.4-22.6)	17.2 (15.0-20.7)	29.4 (19.8-37.7)
Na (mg/dL)	133.5 (130.8-136.0)	133.0 (130.0-135.8)	135.5 (132.0-141.3)
K (mg/dL)	4.6 (4.0-5.4)	4.6 (3.9-5.3)	5.2 (4.2-6.4)
Cl (mg/dL)	104.0 (100.8-108.3)	104.0 (101.3-108.8)	102.0 (97.3-106.3)
Osmolaridad (mOsm/kg)	302.8 (294.3-319.7)	300.9 (291.6-311.2)	367.1 (334.2-373.0)
Cr (mg/dL)	1.5 (1.1-2.3)	1.3 (1.0-2.0)	2.3 (1.7-4.1)
BUN (mg/dL)	29.7 (18.9-52.5)	28.3 (18.0-47.2)	59.1 (49.8-135.3)
Lactato (mmol/L)	2.6 (1.6-4.4)	2.5 (1.6-4.5)	3.4 (2.3-4.8)
PCR (mg/dl)	25.3 (14.0-31.0)	25.9 (14.8-31.0)	10.1 (3.3-19.2)
Ferritina (mg/dL)	1104.5 (509.8-1773.8)	1050.0 (499.3-1889.3)	1303.0 (511.3-1859.5)
DHL (U/l)	590.0 (378.5-723.5)	590.0 (380.5-726.3)	399.0 (307.0-938.5)
Leucocitos (células/μl)	12050.0 (9550.0-17875.0)	11450.0 (9100.0-16225.0)	17550.0 (11550.0-26175.0)
Porcentaje (%)	4.5 (3.1-6.0)	4.3 (3.0-6.1)	5.3 (3.2-6.2)

Linfocitos (células/ μ l)	491.7 (370.5-801.5)	450.6 (365.2-765.6)	711.8 (509.6-1263.0)
Dímero D (ng/ml)	1256.0 (778.0-4763.5)	1256.0 (807.0-5102.0)	1195.0 (658.5-5423.3)
TAS (mmHg)	132.0 (110.0-140.0)	132.0 (118.0-142.3)	110.0 (98.0-140.0)
TAD (mmHg)	79.0 (61.5-84.5)	79.0 (63.8-88.0)	70.0 (60.0-80.0)
FC (bpm)	110.0 (96.8-121.0)	111.0 (99.3-123.0)	103.0 (87.3-132.5)
Hb (gr/dL)	15.2 (13.0-16.7)	15.2 (12.7-16.6)	15.9 (12.2-16.9)
Estancia hospitalaria (días)	2.0 (1.0-12.5)	3.0 (1.0-13.5)	1.0 (1.0-9.8)
PHD Score	2.0 (2.0-3.0)	2.0(2.0-3.0)	3.0 (2.0-4.0)
Genero			
Mujeres	11 (26.2)	10 (27.8)	1 (16.7)
Hombres	31 (73.8)	26 (72.2)	5 (83.3)
Diabetes Previa	36 (85.7)	31 (86.1)	5 (83.3)
Gravedad ADA			
Leve	6 (14.3)	5 (13.9)	1 (16.7)
Moderada	15 (35.7)	15 (41.7)	0 (0.0)
Grave	21 (50.0)	16 (44.4)	5 (83.3)
Esteroides antes de ingreso	14 (33.3)	10 (27.8)	4 (66.7)
Esteroides durante la estancia	13 (31.0)	12 (33.3)	1 (16.7)
TAC gravedad (% afección)			
Leve (<30%)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (16.7)
Moderada (30-50%)	10 (23.8)	7 (19.4)	3 (50.0)
Grave (>50%)	31 (73.8)	29 (80.6)	2 (33.3)
Hipotensión (<90 TAS)	3 (7.1)	2 (5.6)	1 (16.7)
Taquicardia (>100 bpm)	28 (66.7)	25 (69.4)	3 (50.0)
Anemia (<10 gr/dl)	1 (2.4)	1 (2.8)	0 (0.0)
Coma (GCS<8)	3 (7.1)	1 (2.8)	2 (33.3)
Ingreso a UCI	8 (19.0)	8 (22.2)	0 (0.0)
Mortalidad	14 (33.3)	12 (33.3)	2 (33.3)
Uso de antibióticos	21 (50.0)	17 (47.2)	4 (66.7)
Datos son presentados como mediana (IQR) o frecuencia (%)			

6.4. Comparación de los datos clínicos y parámetros de laboratorio entre grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes

En la tabla N°2 se resumen los datos clínicos comparativos entre los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes. Respecto a los parámetros demográficos de la población, no hubo diferencia entre los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes en cuestión de edad ($p=0.8$), peso ($p=0.8$), IMC ($p=0.8$), o género ($p=0.3$).

Respecto a los parámetros clínicos, se consideró taquicardia una frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos por minuto, hipotensión una presión sistólica menor de 90 mmHg y coma a un puntaje de escala de coma de Glasgow menor de 8, se consideraron estos valores para realizar la comparación entre sobrevivientes y no sobrevivientes, dado que estos puntos de corte habían sido significativos para predecir mortalidad en un estudio de derivación y validación de una escala predictora de mortalidad en pacientes con crisis hiperglucémicas (Predicting the hyperglycemic crisis death). Al ingreso no se encontró diferencia significativa en la frecuencia cardíaca, la tensión arterial sistólica o diastólica, la presencia de hipotensión (presión sistólica <90) o presencia de taquicardia (frecuencia >100 bpm) ($p>0.05$). Sin embargo si se encontró una diferencia significativa ($p=0.03$) respecto al estado mental, ningún sobreviviente se presentó con deterioro significativo del estado de alerta (ECG <8), mientras que el 21.4% (3) de los no sobrevivientes se encontraron con estado de coma a su ingreso.

En la Figura N°1 se resumen los parámetros bioquímicos predictores del desenlace entre los sobrevivientes (28) y los no sobrevivientes (14). La mortalidad fue igual para los pacientes con cetoacidosis diabética, con 12 defunciones (33%) que para las formas mixtas, con 2 defunciones (33.3%). Los pacientes no sobrevivientes presentaron niveles más elevados de creatinina ($p<0.05$) y DHL ($p<0.05$), además los no sobrevivientes presentaron niveles más bajos de hemoglobina glucosilada ($p<0.001$), incluyendo dentro de este grupo al único caso comprobado de crisis hiperglucémica de Novo precipitada por COVID, con hemoglobina glucosilada de 5.2. No hubo diferencia significativa entre los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes en ninguno de los parámetros diagnósticos de crisis hiperglucémicas, incluyendo glucosa, pH, bicarbonato, anion gap u osmolaridad ($p>0.05$), además no hubo diferencia al estratificar la gravedad de la cetoacidosis ($p=0.7$). No hubo diferencia significativa en el puntaje de PHD score entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes, con un puntaje de 1 y 2 puntos respectivamente ($P=0.2$).

Respecto al estudio de imagen, los no sobrevivientes presentaron con mayor frecuencia (92.9%) una afección tomográfica grave, respecto a los sobrevivientes (64.3) ($p=0.05$). En cuanto al tratamiento recibido no se encontró una diferencia significativa en sobrevida entre los pacientes que recibieron esteroides previos a su ingreso ($p=0.07$), durante su hospitalización (0.7), o que recibieron algún antibiótico ($p=0.9$).

6.5. Análisis de regresión logística para la determinación del riesgo de mortalidad de pacientes con crisis hiperglucémica

Los resultados del análisis de regresión logística para la determinación del riesgo de mortalidad de pacientes con crisis hiperglucémica se pueden observar en la Tabla 3. Ningún parámetro demográfico, clínico a la presentación, laboratorial, o de imagen alcanzó significancia estadística ($p > 0.5$) como predictor de mortalidad para los pacientes con crisis hiperglucémicas.

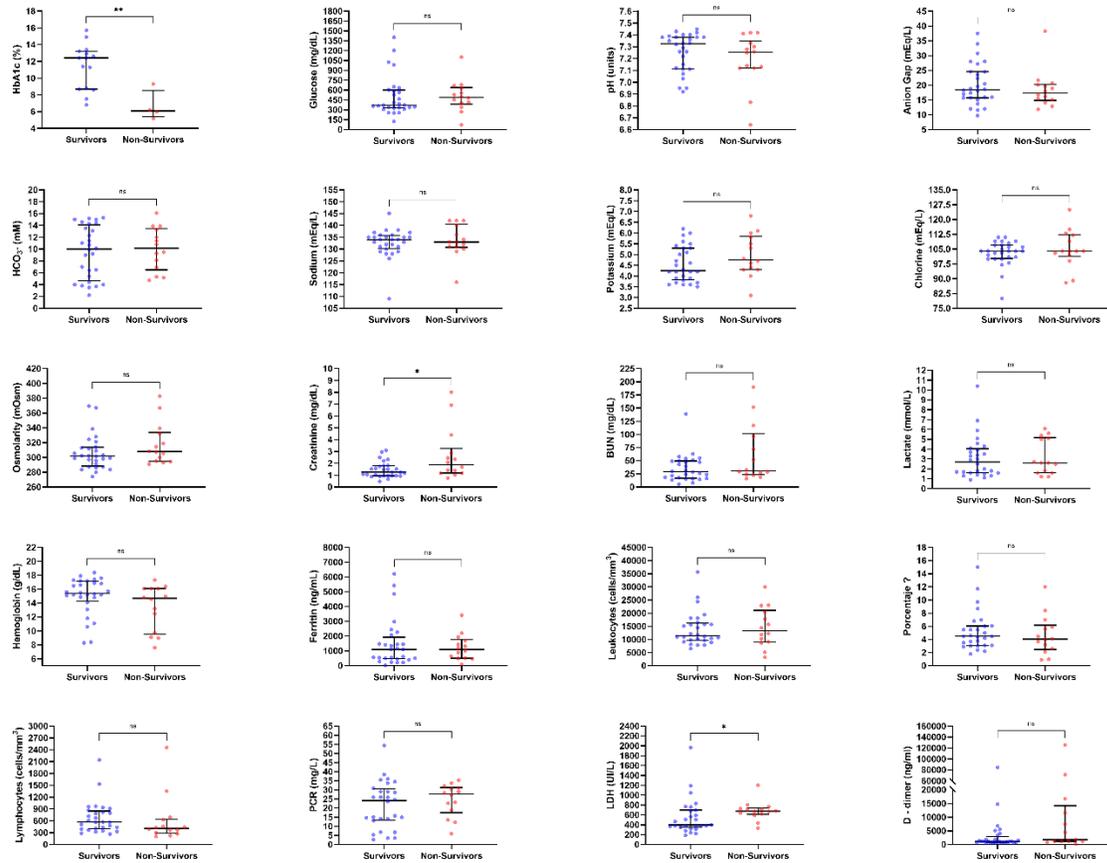
Tabla 2. Comparación de los datos clínicos entre los pacientes con COVID-19 y crisis hiperglucémicas superviviente y no supervivientes.

	Supervivientes n=28	No supervivientes n=14	Valor de p
Edad (años)	55.0 (48.0-65.8)	56.5 (41.3-63.5)	0.8
Estatura (cm)	164.0 (155.0-170.0)	167.0 (162.8-171.5)	0.5
Peso (kg)	73.5 (59.0-82.8)	70.0 (63.0-88.0)	0.8
IMC (kg/m ²)	28.2 (23.1-30.7)	27.3 (24.5-32.2)	0.7
TAS (mmHg)	130.0 (110.0-150.0)	135.0 (109.8-140.0)	0.9
TAD (mmHg)	78.0 (61.0-89.0)	79.0 (59.0-80.0)	0.6
FC (bpm)	110.0 (96.3-119.8)	113.5 (99.0-135.0)	0.4
Hb (g/dL)	15.4 (14.3-17.1)	14.7 (9.6-16.1)	0.09
Estancia hospitalaria (días)	4.5 (1.0-13.5)	1.5 (1.0-9.5)	0.4
PHD Score	2.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.0-3.0)	0.2
Genero			
Mujeres	9 (32.1)	2 (14.3)	0.3
Hombres	19 (67.9)	12 (85.7)	
Diabetes Previa	24 (85.7)	12 (85.7)	0.9
Gravedad ADA			
Leve	5 (17.9)	1 (7.1)	0.7
Moderada	9 (32.1)	6 (42.9)	
Grave	14 (50.0)	7 (50.0)	
Esteroides antes de ingreso	10 (35.7)	4 (28.6)	0.7
Esteroides durante la estancia	8 (28.6)	5 (35.7)	0.7
TAC gravedad (% afección)			

Leve (<30%)	1 (3.6)	0 (0.0)	0.05
Moderada (30-50%)	9 (32.1)	1 (7.1)	
Grave (<50%)	18 (64.3)	13 (92.9)	
Hipotensión (<90 TAS)	3 (10.7)	0 (0.0)	0.5
Taquicardia (>100 bpm)	18 (64.3)	10 (71.4)	0.7
Anemia (<10 gr/dl)	0 (0.0)	1 (7.1)	0.3
Coma (GCS<8)	0 (0.0)	3 (21.4)	0.03
UTI	5 (17.9)	3 (21.4)	0.9
Uso de antibióticos	14 (50.0)	7 (50.0)	0.9
Los datos son presentados como mediana (IQR) o frecuencia (%)			
Las comparaciones entre grupos se realizaron por la prueba U de Mann-Whitney, X^2 o la prueba exacta de Fisher.			

Figura 1.

Comparaciones del perfil de laboratorio entre pacientes con COVID-19 y crisis hiperglucémicas sobrevivientes y no sobrevivientes.



Todos los datos son presentados como mediana y rango intercuartil. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba U de Mann-Whitney. NS: Not significant (p>0.05), *:p<0.05, **p<0.001.

Tabla 3. Resultados de los análisis de regresión logística para la determinación del riesgo de mortalidad de pacientes con crisis hiperglucémica.

	B coefficient	SE	p value	Odds ratio	Lower 95%CI	Upper 95%CI
Sexo	1.04	0.86	0.2	2.84	0.52	15.47
Edad	0.00	0.02	0.9	1.00	0.95	1.05
IMC	0.04	0.08	0.6	1.04	0.89	1.21
Diabetes Previa	0.00	0.94	0.9	1.00	0.16	6.25
HBA1c	-0.96	0.52	0.06	0.38	0.14	1.06
pH	-1.92	1.78	0.3	0.15	0.00	4.81
HCO ₃	0.03	0.08	0.7	1.03	0.88	1.21
Glucosa	0.00	0.00	0.9	1.00	1.00	1.00
Anion Gap	-0.04	0.05	0.5	0.96	0.87	1.07
Na	0.03	0.06	0.6	1.03	0.92	1.15
K	0.55	0.38	0.2	1.73	0.82	3.66
Cl	0.04	0.05	0.4	1.04	0.95	1.14
Bun	0.02	0.01	0.06	1.02	1.00	1.04
Lactato	0.03	0.16	0.9	1.03	0.74	1.42
PCR	0.02	0.03	0.5	1.02	0.97	1.08
Ferritina	0.00	0.00	0.6	1.00	1.00	1.00
DHL	0.00	0.00	0.3	1.00	1.00	1.00
Leucocitos	0.00	0.00	0.8	1.00	1.00	1.00
Porcentaje	-0.08	0.12	0.5	0.93	0.73	1.17
Linfocitos	0.00	0.00	0.7	1.00	1.00	1.00
Dimero D	0.00	0.00	0.2	1.00	1.00	1.00
Esteroides antes de ingreso	-0.33	0.71	0.6	0.72	0.18	2.90
Esteroides durante la estancia	0.33	0.70	0.6	1.39	0.35	5.45
TAS	0.00	0.01	0.8	1.00	0.97	1.02
TAD	-0.01	0.02	0.6	0.99	0.95	1.03
Taquicardia	0.33	0.71	0.6	1.39	0.34	5.60
BPM	0.01	0.02	0.7	1.01	0.98	1.04
Hb	-0.18	0.11	0.1	0.83	0.67	1.04
UTI	0.23	0.82	0.8	1.25	0.25	6.22
Días estancia	-0.03	0.04	0.5	0.97	0.90	1.06

Score	0.53	0.52	0.3	1.70	0.62	4.70
Antibiótico	0.00	0.65	0.9	1.00	0.28	3.61

7. Discusión

Las crisis hiperglucémicas son las complicaciones metabólicas agudas más graves de la diabetes mellitus, estas pueden presentarse como cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar hiperglucémico o una forma mixta de cetoacidosis/estado hiperosmolar. (2) La cetoacidosis diabética es la crisis hiperglucémica más frecuente, mientras que las formas mixtas pueden representar hasta un tercio de los casos según algunos reportes (27). Por su parte el estado hiperosmolar es una entidad menos común y corresponde a <1% de todas las hospitalizaciones secundarias a diabetes. (28). En los pacientes con crisis hiperglucémicas con COVID 19 se mantuvo la distribución, siendo más común la cetoacidosis diabética en el 86% de los casos, seguido de una forma mixta en el 14%. En este trabajo no se identificó ningún paciente con estado hiperosmolar hiperglucémico y COVID 19, mientras que la literatura se limita a algunos cuantos reportes de caso. (29, 30). Esto podría ser explicado por el potencial teórico que tiene el SARS-Cov2 de provocar daño directo sobre el islote pancreático, generando un estado de mayor insulinopenia que fisiopatológicamente conduzca a la cetosis, por ende predominando los eventos de cetoacidosis y estados mixtos (13,17)

La mayoría de los casos de crisis hiperglucémicas en pacientes con COVID-19 fueron hombres. (73.8%) La frecuencia de la cetoacidosis diabética tiende a ser ligeramente mayor en el género femenino y se ha asociado como un factor de riesgo para admisión y readmisión hospitalaria por razones que no están del todo comprendidas, pero podrían incluir factores hormonales y factores socioculturales. (31, 32). Tanto en este estudio como en reportes previos los casos de cetoacidosis y COVID 19 han predominado en el género masculino, reportando porcentajes entre 57-63%. (12,24). Previamente se ha reportado que en pacientes sin COVID 19, la mayoría de los casos de cetoacidosis diabética ocurren en pacientes jóvenes, 61.7% de los casos en menores de 45 años (33), sin embargo en nuestro centro en pacientes con COVID 19, la mediana de edad fue de 55.5 años (46.3-65.0). Esto coincide con reportes previos, como en una serie de 17 hospitales de EUA, donde de los 210 pacientes con cetoacidosis diabética, el 74% tenía más de 45 años. (24). Este predominio de eventos de cetoacidosis y COVID 19 en hombres y en edades más avanzadas podría explicarse por la epidemiología del COVID *per se*, el cual es más severo en estos grupos (34)

Aunque los eventos de cetoacidosis tienen mayor probabilidad de ocurrir en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, la mayoría de los casos que ocurren a nivel mundial se reportan en pacientes con diabetes Mellitus tipo 2 debido a su mayor prevalencia. (35). Por ende, como era esperado dada la prevalencia en nuestra población, la mayoría de los pacientes con cetoacidosis diabética y COVID 19 tenían diabetes mellitus tipo 2, encontrándose solo 4 casos en Diabetes Mellitus tipo 1, 1 caso en una Diabetes Mellitus tipo MODY y un caso en una diabetes Mellitus post-transplante.

El 85.7% de los pacientes se conocían con un diagnóstico previo de diabetes mellitus, de los 6 pacientes que no se conocían con el diagnóstico, solo se dispuso del valor de hemoglobina glucosilada de 2 de ellos, una con valor de 14.9 implicando que el paciente ya tenía diabetes previamente no diagnosticada, mientras que el segundo presentaba una hemoglobina glucosilada al ingreso de 5.2, por lo que se presume que presentó una cetoacidosis precipitada por COVID (este

paciente se encontró dentro del grupo de los no sobrevivientes). Ya existen precedentes de diabetes con tendencia a la cetosis de origen viral, incluyendo al SARS-COV2, y existen preocupaciones teóricas de que el SARS-CoV-2 también tenga la capacidad de unirse a células de los islotes pancreáticos que expresan receptores de ACE2, favoreciendo la destrucción de estos e induciendo diabetes aguda. (17). En una serie de 658 pacientes de China hospitalizados con COVID 19, 42 (6.4%) pacientes presentaron cetosis al ingreso, de los cuales 5 desarrollaron además acidosis, de ellos 3 eran previamente diabéticos y 2 previamente sanos. (13) Estas observaciones sugieren un potencial efecto diabetogénico del COVID 19, que va más allá de la respuesta metabólica al estrés inducido por la gravedad de la enfermedad, sin embargo si estas alteraciones son persistentes o remiten, si son frecuentes o no, o si el riesgo de cetogénesis persiste a largo plazo, son cuestiones que aún son desconocidas.

Respecto a los parámetros bioquímicos al ingreso, la mediana de glucosa fue de 414.0 (338.0-612.8) para las crisis hiperglucémicas en general, con un pH de 7.3 (7.1-7.4) y HCO₃ de 10.0 (5.4-13.6). En una serie de 967 pacientes con cetoacidosis, los parámetros bioquímicos de 176 casos que fueron desencadenados por un proceso presumiblemente viral fueron los siguientes: glucosa promedio de 640 (± 168), pH de 7.16 (± 0.15) y bicarbonato de 8.4 (± 3.3) (36), los parámetros difieren en una glucosa más elevada en el paciente con COVID y el pH que en general fue mayor por la presencia de alcalosis respiratoria concomitante.

La mortalidad esperada para pacientes sin COVID 19 en países desarrollados varía de 3-8%, siendo de 3% para la cetoacidosis diabética, 5% para el estado hiperosmolar y 8% para la combinación de cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar. (27) En el único reporte reciente de nuestro país, la cetoacidosis diabética tuvo una mortalidad del 6% y el estado hiperosmolar del 5%. (6). Los reportes de mortalidad en pacientes con crisis hiperglicemias han sido variables, un único reporte relaciona el desarrollo de cetoacidosis diabética con un incremento en la supervivencia en comparación con los diabéticos que no la desarrollaron. (37) Sin embargo el resto de los análisis han reportado mortalidades muy altas, con mortalidad del 50 y del 67% respectivamente en las series de casos de Reino Unido y Nueva York, mientras que un metaanálisis de la India de 110 casos encontró una mortalidad de 45%, de forma similar se encontró una alta mortalidad en nuestra población del 33%. (12, 23, 39).

La causa de esta elevada mortalidad aun no está esclarecida y tendría base en la compleja interacción bidireccional de las dos enfermedades. Los receptores de ACE2 degradan el angiotensinógeno 2 en angiotensina 1-7, el primero de ellos tiene efectos inhibitorios sobre la secreción de insulina. El SARS-CoV tiene la capacidad de unirse a receptores de ACE2 en los islotes pancreáticos, alterando la relación de angiotensina 2/1-7 y además se postula que podría inducir daño directo a la célula beta pancreática (aun no confirmado), la suma de ambos mecanismos explicaría la insulinopenia y la tendencia a la cetosis. (14,39) Por otra parte, la cetosis genera por sí misma un estado inflamatorio y se ha demostrado in vitro un incremento significativo de la secreción de IL-6 por los monocitos, citocina señalada como una de las más relevantes en la respuesta inmune mal adaptativa al SARS-COV2. (19-21) Sin embargo si estas interacciones

fisiopatológicas hacen sinergia en la cascada inflamatoria del COVID 19 y son responsables de los resultados clínicos desfavorables aún está por verse. Es probable que la causa sea multifactorial, y que incluya factores relacionados con el propio tratamiento (dado que la hidratación agresiva es pilar del tratamiento de las crisis hiperglucémicas pero podría facilitar la fuga capilar pulmonar) y factores relacionados a la interacción médico-paciente que se ha visto disminuida durante la pandemia y que podría provocar un retraso en la resolución de la cetoacidosis. (39)

En este estudio se encontraron algunas diferencias significativas entre parámetros clínicos, bioquímicos e imagenológicos entre los pacientes con COVID 19 y crisis hiperglucémicas sobrevivientes y los no sobrevivientes, estos parámetros ya habían sido reportados como factores de riesgo para desenlaces adversos en pacientes con COVID 19 de forma general y persisten en este grupo de pacientes con COVID 19 y crisis hiperglucémica.

En un estudio de desarrollo y validación de un score de riesgo para enfermedad crítica, definida como ingreso a unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y muerte en Wuhan China, en la cohorte de validación, de 724 pacientes, solo 6 personas se encontraron inconscientes al ingreso, todos los cuales desarrollaron enfermedad crítica. En un segundo estudio en Reino Unido, de igual manera se encontró que un puntaje en la escala de coma de Glasgow menor de 15 era predictor de mortalidad, estos hallazgos llevaron a la inclusión del estado de alerta como un parámetro en sus escalas de predicción de riesgo (COVIDGRAM y 4C). (40,41) En concordancia, en la población con COVID 19 y crisis hiperglucémicas se encontró una diferencia significativa ($p=0.03$) respecto al estado mental, ningún sobreviviente se presentó con deterioro significativo del estado de alerta ($ECG < 8$), mientras que el 21.4% de los no sobrevivientes se encontraron con estado de coma a su ingreso.

En parámetros bioquímicos, los pacientes con COVID 19 y crisis hiperglucémicas no sobrevivientes presentaron niveles más elevados de creatinina ($p < 0.05$) y niveles más elevados de DHL ($p < 0.05$), ambos parámetros fueron descritos desde etapas tempranas de la pandemia como factores de mal pronóstico en el paciente con COVID 19, en el estudio de Wuhan de 119 pacientes con COVID, los no sobrevivientes presentaron DHL mayor de 255 U/L en una relación de 98 vs 54% (< 0.001) y Cr mayor de 1.5 mg/dl de 9% VS 2% ($P = 0.04$) entre sobreviviente y no sobrevivientes. (42). No se encontró diferencia significativa en los valores de dimero D y ferritina ($p > 0.05$), parámetros que han sido descritos como factores de mal pronóstico, sin embargo en un análisis reciente en un centro de tercer nivel si se encontró una diferencia significativa entre dichos valores entre pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes. (42,43) De igual forma en nuestra población no se encontró ninguna diferencia significativa en ninguno de los parámetros diagnósticos de crisis hiperglucémicas, incluyendo glucosa, pH, bicarbonato, anion gap u osmolaridad ($p > 0.05$), sin embargo en el metaanálisis de la India de 110 pacientes con COVID y crisis hiperglucémica, se encontró una diferencia significativa entre el pH de los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes de 7.23 VS 7.00 ($p = 0.017$). (12) Estudios con una muestra más grande son necesarios para confirmar estos hallazgos y diferencias encontradas.

De forma interesante los no sobrevivientes presentaron niveles más bajos de hemoglobina glucosilada ($p < 0.001$). Aunque múltiples estudios han buscado las diferencias en resultados adversos entre pacientes diabéticos y no diabéticos, pocos reportes se han realizado en relación a el impacto del control de la diabetes sobre la mortalidad. En un estudio retrospectivo de 1226 pacientes hospitalizados con diabetes mellitus y COVID-19 en Nueva York y en el estudio CORONADO de 1317 pacientes para determinar las características clínicas y pronóstico de pacientes con diabetes y COVID 19, no se encontró relación entre los niveles de hemoglobina glucosilada y la mortalidad. (45,46) Al momento ningún estudio había reportado los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con COVID 19 y crisis hiperglucémicas, sin embargo en estudios de pacientes con crisis hiperglucémicas No COVID, no se había encontrado correlación entre los valores de hemoglobina glucosilada y mortalidad. Se requieren de estudios mas grandes para corroborar este hallazgo y las causas de este. (47)

Aunque solo se presentó un caso comprobado de crisis hiperglucémica en paciente no diabético, y por ende no se pueden extraer conclusiones, resulta relevante que fuera un paciente previamente sano de 38 años con IMC de 26, algunos estudios ya han reportado que los pacientes con diabetes diagnosticada al ingreso y aquellos con hiperglucemia en paciente no diabéticos, tienen peores desenlaces. En el análisis más grande al respecto se incluyeron 1112 pacientes, encontrando una mortalidad del 28.8% en el grupo de pacientes compuesto por hiperglucemia con diabetes/hiperglucemia no diabética VS 6.2% en el de los no diabéticos ($P < .001$), en análisis de subgrupos se encontró una mortalidad de 41.7% en la hiperglucemia no diabética VS la hiperglucemia diabética 14.8% ($P < .001$). (48)

No hubo diferencia en el puntaje de PHD score entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes (2 VS 3 puntos, $p=0.2$), el score fue validado para determinar la mortalidad en pacientes con crisis hiperglucémicas en general y determinar el mejor sitio de atención (egreso temprano, piso general, unidad de cuidados intensivos). Dentro de los parámetros se incluye la presencia de infección como precipitante de la crisis, por ende todos los pacientes del grupo del estudio ya tenían una variable positiva (infección por COVID), lo que resulto en que no hubiera diferencia significativa en el puntaje, entre sobrevivientes y no sobrevivientes y que por ende no fuera útil para esta población. (25)

Respecto al estudio de imagen, los no sobrevivientes presentaron con mayor frecuencia (92.9%) una afección tomográfica grave, respecto a los sobrevivientes (64.3) ($p=0.05$), la gravedad tomográfica había sido ya reportada como un factor de riesgo para resultados adversos en la literatura. (49)

Hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer estudio donde se reporta el uso de esteroides. Aunque el uso de glucocorticoides para el manejo de COVID19 se considera un manejo hospitalario, la guía del instituto nacional de salud para el manejo del COVID-19, recomienda (en base a opinión de experto) la utilización de dexametasona oral ambulatoria en pacientes con requerimiento de oxígeno en situaciones de limitación de recursos en las cuales sea imposible la admisión del paciente. (26) Esta no fue la excepción en México durante varios periodos de la pandemia, en la que fue común observar pacientes en manejo ambulatorio con oxígeno

suplementario y esteroides. Dado que los esteroides alteran el metabolismo de los carbohidratos, incrementando la gluconeogénesis hepática e inhibiendo la captación periférica en el tejido adiposo, son un fármaco bien establecido con la capacidad de inducir hiperglicemia y en pacientes predispuestos crisis hiperglucémicas. (1, 50) Por tanto dado el efecto hiperglucémico del esteroide, era importante conocer el uso de este en la población con COVID y crisis hiperglucémica, información que no había sido reportada hasta el momento, en esta muestra el 33.3% de los pacientes habían recibido esteroides previos al ingreso, y el 31% lo recibió una vez que la glucosa fue estabilizada y la acidosis remitió, no se encontró una diferencia significativa en los sobrevivientes y no sobrevivientes que recibieron esteroides previos a su ingreso ($p=0.7$) o durante su hospitalización ($p=0.7$). Por ende no se debe de limitar el uso de esteroide ambulatorio en situaciones de saturación hospitalaria siempre bajo estrecho seguimiento.

Aunque no se recabo información específica en relación al tratamiento, como cantidad total de insulina, cantidad de líquidos o tiempo a resolución del evento hiperglucémico, es importante mencionar algunos aspectos del tratamiento, debido a la interacción que ocurre entre el COVID 19 y la crisis hiperglucémica, los cuales ameritan mencionarse. Los componentes clave del tratamiento de las crisis hiperglucémicas incluye la reposición de líquidos y electrolitos, así como la terapia con insulina intravenosa. Al momento no hay ningún consenso en relación a los requerimientos de insulina debido a la poca evidencia disponible, pero en base a lo reportado pudiera ser que los requerimientos llegaran a ser de hasta 4 unidades/kg/día, niveles mayores que la de los pacientes sin COVID-19, por ende esquemas para ajuste rápido de insulina en base a los niveles de glucosa deben de utilizarse para pacientes con COVID-19 y cetoacidosis diabética. (39)

El paciente con crisis hiperglucémica se presenta con profunda deshidratación, la reposición del volumen intravascular mejora la respuesta a la insulina, y favorece la glucosuria y la cetonuria, a la vez que disminuye la concentración de hormonas contra regulatorias (35). Se recomienda en las fases iniciales administrar líquidos a velocidades de 250 y hasta 500 ml/hr, sin embargo en el paciente con COVID-19 existe la preocupación de precipitar o exacerbar la fuga pulmonar de líquidos, resultado en edema intersticial y empeorando la hipoxia (1). El manejo conservador de líquidos, con balances neutros-negativos mejora la función pulmonar y reduce el tiempo de duración de la ventilación mecánica, por ende debe evitarse una administración excesiva de líquidos para evitar el deterioro respiratorio. En base a esto las guías del Reino Unido del National Inpatient Diabetes COVID-19 Response Group recomienda un manejo conservador de líquidos, basados en pH y peso, a un máximo de 170 ml/hr, bastante menor de las recomendaciones tradicionales. (51, 52) Otro elemento para tener a consideración es en relación a los electrolitos séricos, al unirse a los receptores de ACE-2, el SARS-CoV-2 teóricamente podría llevar a un estado de hiperaldosteronismo por menor degradación de la aldosterona, favoreciendo hipocalcemia mas profunda, por ende el monitoreo estricto y reposición agresiva debe ser fundamental, dado que la hipocalcemia podría favorecer debilidad neuromuscular. (39) En base a la información que se siga recolectando, deberán de emitirse recomendaciones para cada uno de estos elementos de tratamiento mencionados.

Es importante mencionar algunas limitaciones del análisis, este fue un estudio unicentrico retrospectivo donde no hubo comparación entre crisis hiperglucémicas de pacientes COVID y no COVID, con una muestra total de pacientes pequeña. Además al ser un centro terciario de atención y durante la pandemia, un centro de referencia COVID, todos los pacientes ingresaban con formas graves de la enfermedad lo cual puede generar sesgo en los resultados obtenidos.

8. Conclusiones

En este estudio observacional de cohorte retrospectivo de pacientes con COVID 19 y crisis hiperglucemicas encontramos una mortalidad elevada (33.3%) en esta población de pacientes. Los individuos no sobrevivientes se presentaron más frecuentemente con alteracion del estado de alerta al ingreso (ECG<8), mayores niveles de Cr y DHL, niveles menores de HbA1c, y mayor severidad de afección tomografica (>50%).Estudios con un tamaño de muestra mayor son necesarios para evaluar mejor las características clínicas, factores pronósticos y los desenlaces de los pacientes con COVID-19 y crisis hiperglucemicas.

9. Referencias Bibliográficas

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-1343. DOI:10.2337/dc09-9032
2. Kitabchi, AE, Umpierrez, GE, Murphy, MB, & Kreisberg, R. A. Hyperglycemic Crises in Adult Patients with Diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29(12), 2739–2748. DOI:10.2337/dc06-9916
3. Wachtel, T. J., Tetu-Mouradjian, L. M., Goldman, D. L., Ellis, S. E., & O’Sullivan, P. S. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus. *Journal of General Internal Medicine*. 1991;6(6), 495–502. DOI:10.1007/bf02598216
4. Alourfi, Z., & Homsy, H. Precipitating factors, outcomes, and recurrence of diabetic ketoacidosis at a university hospital in Damascus. *Avicenna Journal of Medicine*. 2015;5(1), 11. DOI:10.4103/2231-0770.148503
5. Wright, J., Ruck, K., Rabbitts, R., Charlton, M., De, P., Barrett, T, Narendran, P. Diabetic ketoacidosis (DKA) in Birmingham, UK, 2000--2009: an evaluation of risk factors for recurrence and mortality. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2009;9(6), 278–282. DOI:10.1177/1474651409353248
6. Domínguez R. M., Calderón M. M. A., Matías A. R. Características clínico-epidemiológicas de las complicaciones agudas de la diabetes en el servicio de urgencias del Hospital General de Atizapán. *Rev Fac Med UNAM*. 2013;56(2):25-36.
7. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Tan, W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8), 727–733. DOI:10.1056/nejmoa2001017
8. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z.
9. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Weekly Epidemiological and Operational updates. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports (who.int). Accessed: 01/03/2021.
10. 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 & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):395-403 DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.018
11. Gorthi RS, Kamel G, Dhindsa S, Nayak RP. COVID-19 Presenting With Diabetic Ketoacidosis: A Case Series. *AACE Clinical Case Reports*. 2021;7(1):6-9. DOI: 10.1016/j.aace.2020.11.010.
12. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(6):1563-1569. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.08.015.
13. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1935-1941. DOI: 10.1111/dom.14057.
14. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, Mingrone G, Boehm B, Cooper ME, Chai Z, Del Prato S, Ji L, Hopkins D, Herman WH, Khunti K, Mbanya JC, Renard E. New-Onset

- Diabetes in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(8):789-790. DOI: 10.1056/NEJMc2018688.
15. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
 16. 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(2):631-7. DOI: 10.1002/path.1570.
 17. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetologica*. 2010;47(3):193-9. DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4.
 18. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020;(7):1027-1031. DOI: 10.1007/s40618-020-01276-8.
 19. Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease. 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(8):1937-1942. DOI:10.1093/cid/ciaa449
 20. 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(8):2079-86. DOI: 10.2337/diabetes.53.8.2079.
 21. Jain SK, Kannan K, Lim G, Matthews-Greer J, McVie R, Bocchini JA Jr. Elevated blood interleukin-6 levels in hyperketonemic type 1 diabetic patients and secretion by acetoacetate-treated cultured U937 monocytes. *Diabetes Care*. 2003 Jul;(7):2139-43. DOI: 10.2337/diacare.26.7.2139.
 22. Palermo NE, Sadhu AR, McDonnell ME. Diabetic Ketoacidosis in COVID-19: Unique Concerns and Considerations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(8):dgaa360. DOI: 10.1210/clinem/dgaa360.
 23. Chan KH, Thimmareddy D, Ramahi A, Atallah L, Baranetsky NG, Slim J. 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 Research and Clinical Practice*. 2020;166:108279. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108279
 24. Pasquel FJ, Messler J, Booth R. Characteristics of and Mortality Associated With Diabetic Ketoacidosis Among US Patients Hospitalized With or Without COVID-19. *JAMA Network Open*. 2021;4(3):e211091. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.1091
 25. Huang CC, Kuo SC, Chien TW, Lin HJ, Guo HR, Chen WL, Chen JH, Chang SH, Su SB. Predicting the hyperglycemic crisis death (PHD) score: a new decision rule for emergency and critical care. *American Journal of Emergency Medicine*. 2013;31(5):830-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.02.010.
 26. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 01/09/2021
 27. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, Cardona S, Galindo RJ, Fayfman M, Davis G, Vellanki P, Migdal A, Gujral U, Narayan KMV, Umpierrez GE. Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined

- Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):349-357. DOI: 10.2337/dc19-1168.
28. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3124-31. DOI: 10.2337/dc14-0984.
 29. Kim NY, Ha E, Moon JS, Lee YH, Choi EY. Acute Hyperglycemic Crises with Coronavirus Disease-19: Case Reports. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020;44(2):349-353. DOI: 10.4093/dmj.2020.0091.
 30. Gohil, A., Malin, S., Abulebda, K., & Hannon, T. S. A Complicated Case of COVID-19 and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome in an Adolescent Male. *Hormone Research in Paediatrics*. 2021; 94:71–75 DOI:10.1159/000514281
 31. Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, Michels A, Rickels MR, Peters AL, Bergenstal RM, Harris B, Dubose SN, Miller KM, Beck RW. T1D Exchange Clinic Network. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(8):3411-9. DOI: 10.1210/jc.2013-1589.
 32. Everett E, Mathioudakis NN. Association of socioeconomic status and DKA readmission in adults with type 1 diabetes: analysis of the US National Readmission Database. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2019;7(1):e000621. DOI: 10.1136/bmjdr-2018-000621.
 33. Benoit SR, Hora I, Pasquel FJ, Gregg EW, Albright AL, Imperatore G. Trends in Emergency Department Visits and Inpatient Admissions for Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes in the U.S, 2006-2015. *Diabetes Care*. 2020;43(5):1057-1064. DOI: 10.2337/dc19-2449.
 34. Booth A, Reed AB, Ponzio S, Yassaee A, Aral M, Plans D, Labrique A, Mohan D. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247461. DOI: 10.1371/journal.pone.0247461.
 35. Dhatariya, KK, Glaser, NS., Codner, E. Diabetic ketoacidosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2020;6(1). DOI:10.1038/s41572-020-0165-1
 36. Gillani, S., Sulaiman, S., Sundram, S., Sari, Y., Baig, M., & Iqbal, M. Serological Prediction of infections in Diabetic Patients with Diabetes Ketoacidosis in Penang, Malaysia. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2013;11(5). DOI:10.4314/tjpr.v11i5.16
 37. Alkundi A, Mahmoud I, Musa A, Naveed S, Alshawwaf M. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: A retrospective single centre study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;165:108263. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108263.
 38. Goldman N, Fink D, Cai J, Lee YN, Davies Z. High prevalence of COVID-19-associated diabetic ketoacidosis in UK secondary care. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;166:108291. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108291.
 39. Cornelia M, Cosma M, Varga A. The Pathophysiology and Management of Diabetic Ketoacidosis in COVID-19 Patients: A Literature Review *The Journal of Critical Care Medicine* 2021;7(3) DOI: 10.2478/jccm-2021-0024
 40. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, Dunning J, Fairfield CJ, Gamble C, Green CA, Gupta R, Halpin S, Hardwick HE, Holden KA, Horby PW, Jackson C, Mclean KA, Merson L, Nguyen-Van-Tam JS, Norman L, Noursadeghi M, Olliaro PL, Pritchard MG, Russell CD, Shaw CA,

- Sheikh A, Solomon T, Sudlow C, Swann OV, Turtle LC, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG, Docherty AB, Harrison EM; ISARIC4C investigators. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *British Medical Journal*. 2020;370:m3339. DOI: 10.1136/bmj.m3339.
41. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, Li Y, Guan W, Sang L, Lu J, Xu Y, Chen G, Guo H, Guo J, Chen Z, Zhao Y, Li S, Zhang N, Zhong N, He J; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(8):1081-1089. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.
 42. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. DOI:10.1001/jama.2020.1585
 43. Singh B, Kaur P, Patel P, Reid RJ, Kumar A, Kaur S, Guragai N, Rushdy A, Biking M, Shamoun F. COVID-19 and Diabetic Ketoacidosis: A Single Center Experience. *Cureus*. 2021;131(1):e13000. DOI: 10.7759/cureus.13000.
 44. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... Cao, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229),1054–1062. DOI:10.1016/s0140-6736(20)30566-3.
 45. Agarwal, S., Schechter, C., Southern, W., Crandall, J. P., & Tomer, Y. Preadmission Diabetes-Specific Risk Factors for Mortality in Hospitalized Patients With Diabetes and Coronavirus Disease 2019. *Diabetes Care*, 2020;dc201543. DOI:10.2337/dc20-1543
 46. Cariou, B., Hadjadj, S., Wargny, M., Pichelin, M., Al-Salameh, A., Gourdy, P. (2020). Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(10) DOI:10.1007/s00125-020-05180-x
 47. Sonwani, S. Role of HbA1c and duration of diabetes in predicting mortality in patients of diabetic ketoacidosis in type II diabetes mellitus. *International Journal of Research in Medical Sciences* 2019;7(7):2631-2633 DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20192891>
 48. Bode, B., Garrett, V., Messler, J., McFarland, R., Crowe, J., Booth, R., & Klonoff, D. C. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2021;193229682092446. DOI:10.1177/1932296820924469
 49. Ribeiro TFG, Rstom RA, Barbosa PNVP, Almeida MFA, Costa MM, Filho ENO, Barros AS, Pereira TR, Velludo SF, Machado FP. Tomographic score (RAD-Covid Score) to assess the clinical severity of the novel coronavirus infection. *Brazilian Journal Infectious Disease*. 2021 Jul;25(4):101599. DOI: 10.1016/j.bjid.2021.101599.
 50. Olefsky, J. M., Kimmerling, G. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *The American Journal of the Medical Sciences*, 1976;271(2), 202–210. DOI:10.1097/0000441-197603000-00009
 51. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute

lung injury. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(24):2564-75. DOI: 10.1056/NEJMoa062200.

52. Rayman G, Lumb A, Kennon B, Cottrell C, Nagi D, Page E, Voigt D, Courtney H, Atkins H, Platts J, Higgins K, Dhatariya K, Patel M, Narendran P, Kar P, Newland-Jones P, Stewart R, Burr O, Thomas S. Guidance on the management of Diabetic Ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. *Diabetes Med*. 2020;37(7):1214-1216. DOI: 10.1111/dme.14328.