



DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>

Utilidad pronóstica del dímero d en pacientes con covid-19 y diabetes mellitus subyacente

Prognostic utility of d-dimer in patients with covid-19 and underlying diabetes mellitus

Utilidade prognóstica do d-dímero em pacientes com covid-19 e diabetes mellitus subjacente

Willian Ricardo Viteri-Contreras ^I
viteri-willian8861@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-7516-0322>

Horacio Drouet-Donoso ^{II}
hdrouetd82@live.com
<https://orcid.org/0000-0003-1599-5453>

Correspondencia: viteri-willian8861@unesum.edu.ec

* **Recepción:** 22/08/2022 * **Aceptación:** 12/09/2022 * **Publicación:** 19/11/2022

1. Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
2. Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

Resumen

Los pacientes diabéticos son susceptibles a resultados adversos y complicaciones durante la infección por Coronavirus. La coexistencia de estas dos enfermedades están asociadas con mayor severidad, por lo que se necesitan de biomarcadores que permitan predecir estados de mayor severidad y mejoren la mortalidad observada durante la pandemia. El objetivo es analizar evidencias sobre la utilidad pronóstica del dímero D en pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus subyacente, la metodología es de diseño documental de tipo descriptivo, exploratorio y de alcance explicativo. Con búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed, SciELO, Elsevier, Redalyc, Web of Science y Cochrane Library, publicados entre los años 2018-2022. Se seleccionaron 113 artículos bajo criterios de inclusión y exclusión. Los estudios evidenciaron alta prevalencia global del 53,4% de pacientes diabéticos con COVID-19 y una tasa de mortalidad del 54,9% en relación a todos los estudios. Al comparar las concentraciones de dímero D en pacientes con COVID-19 con y sin diabetes mellitus, se observó un rango hipervariable tanto en los pacientes con diabetes (0,13 mg/L a 5,075 mg/L), como sin diabetes (0,09 a 4,62 mg/L), pero asociadas a mayor severidad y gravedad de la enfermedad y al requerimiento de cuidados críticos en estos pacientes.

Palabras clave: Biomarcadores; Hiperglucemia; Infección por SARS-CoV-2; Trombosis microvascular pulmonar.

Abstract

Diabetic patients are susceptible to adverse outcomes and complications during Coronavirus infection. The coexistence of these two diseases is associated with greater severity, which is why biomarkers are needed to predict states of greater severity and improve the mortality observed during the pandemic. The objective is to analyze evidence on the prognostic utility of D-dimer in patients with COVID-19 and underlying diabetes mellitus, the methodology is of documentary design of a descriptive, exploratory type and explanatory scope. Searching for articles in the PubMed, SciELO, Elsevier, Redalyc, Web of Science, and Cochrane Library databases, published between the years 2018-2022. 113 articles were selected under inclusion and exclusion criteria. The studies showed a high global prevalence of 53.4% of diabetic patients with COVID-19 and a

mortality rate of 54.9% in relation to all the studies. When comparing D-dimer concentrations in COVID-19 patients with and without diabetes mellitus, a hypervariable range was observed in both patients with diabetes (0.13 mg/L to 5.075 mg/L) and without diabetes (0.09 to 4.62 mg/L), but associated with greater severity and severity of the disease and the need for critical care in these patients.

Keywords: Biomarkers; hyperglycemia; SARS-CoV-2 infection; Pulmonary microvascular thrombosis.

Resumo

Pacientes diabéticos são suscetíveis a resultados adversos e complicações durante a infecção por coronavírus. A coexistência destas duas doenças está associada a uma maior gravidade, pelo que são necessários biomarcadores para prever estados de maior gravidade e melhorar a mortalidade observada durante a pandemia. O objetivo é analisar as evidências sobre a utilidade prognóstica do D-dímero em pacientes com COVID-19 e diabetes mellitus subjacente, a metodologia é de design documental de tipo descritivo, exploratório e escopo explicativo. Busca de artigos nas bases de dados PubMed, SciELO, Elsevier, Redalyc, Web of Science e Cochrane Library, publicados entre os anos de 2018-2022. Foram selecionados 113 artigos segundo critérios de inclusão e exclusão. Os estudos mostraram uma alta prevalência global de 53,4% de pacientes diabéticos com COVID-19 e uma taxa de mortalidade de 54,9% em relação a todos os estudos. Ao comparar as concentrações de dímero D em pacientes com COVID-19 com e sem diabetes mellitus, uma faixa hipervariável foi observada em pacientes com diabetes (0,13 mg/L a 5,075 mg/L) e sem diabetes (0,09 a 4,62 mg/L), mas associado a maior gravidade e gravidade da doença e necessidade de cuidados intensivos nesses pacientes.

Palavras-chave: Biomarcadores; hiperglicemia; infecção por SARS-CoV-2; Trombose microvascular pulmonar.

Introducción

Desde la aparición de la enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19 en diciembre de 2019, su agente causal, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se ha propagado

rápidamente por todo el mundo (Huang et al., 2020). Con un amplio espectro de síntomas, alrededor del 20% al 26% de los pacientes con neumonía por COVID-19 se vuelven graves o críticamente enfermos y requieren hospitalización para asistencia respiratoria. Con mal pronóstico, las tasas de mortalidad varían del 26 al 61,5% (Huang et al., 2020).

El nivel elevado de DD en COVID-19 se debe a la coagulación excesiva y la hipoxia. Como el dímero D es una consecuencia de la descomposición de la fibrina, su presencia en estadios graves también puede significar coágulos sanguíneos y trombosis venosa profunda (TVP). Los pacientes con COVID-19 que tienen episodios de tromboembolismo venoso (TVP y embolia pulmonar) tenían niveles elevados de DD en la sangre (Aloisio et al., 2020). El pronóstico de la COVID-19 y su progresión varía drásticamente dependiendo de las características del paciente como su estado de salud y comorbilidades. Recientemente, se informaron las características altamente asociadas con COVID-19 grave y alta tasa de mortalidad, e incluyeron edad, PCR plasmática elevada, niveles de dímero D y troponina T, niveles reducidos de albúmina plasmática, aumento de la temperatura corporal, puntuación en el sistema de insuficiencia aguda del sistema de órganos (SOFA: *Acute Organ System Failure*, por sus siglas en inglés) elevada, expresión elevada de la enzima convertidora de angiotensina pulmonar 2 (ACE2), cantidad reducida de linfocitos en plasma, opacidades en vidrio esmerilado extendidas en la tomografía computarizada de tórax y una alta prevalencia de comorbilidades, incluida la diabetes mellitus (DM) (Rod et al., 2020).

La DM es la comorbilidad más frecuente asociada a los casos graves de COVID-19 (Corrao et al., 2021). Varios factores están asociados con el mal pronóstico de COVID-19 en pacientes diabéticos tipo 2, incluida la edad avanzada, la condición proinflamatoria, el proceso de hipercoagulación, la hiperglucemia y las comorbilidades relacionadas (Singh & Khunti, 2020). La relación entre COVID-19 y DM es complicada y bidireccional. Por un lado, la DM se considera uno de los factores de riesgo más importantes para un curso severo de la COVID-19. Es probable que varios factores que a menudo están presentes en la DM contribuyan a este riesgo. Por otro lado, una infección grave por COVID-19 y su tratamiento con esteroides pueden tener un impacto negativo específico en la diabetes misma, lo que provoca un empeoramiento de la hiperglucemia a través de una mayor resistencia a la insulina y una reducción de la función secretora de las células β . El

empeoramiento de la hiperglucemia puede, a su vez, afectar negativamente el curso de la COVID-19 (Landstra & de Koning, 2021) (Valero Cedeño, 2022a).

Basados en los antecedentes anteriores, este estudio documental pretende revisar evidencias científicas sobre los niveles de Dímero D en pacientes diabéticos con COVID-19 que contribuyan al esclarecimiento del papel pronóstico de este biomarcador en la gravedad de la COVID-19 en pacientes diabéticos, considerando el hecho que ambas patologías son pandemias en la actualidad y el discernir en parámetros que contribuyan a evitar la muerte del paciente será siempre de interés científico y constituye la base fundamental de esta investigación.

Antecedentes

(Martos Pérez et al., 2021a) en su estudio sobre comorbilidad y factores pronósticos al ingreso en una cohorte COVID-19 de un hospital general, publicado en el año 2021, describen el perfil clínico, comorbilidades en la cohorte de ingreso al hospital general por COVID-19. Es un estudio retrospectivo se basó en pacientes hospitalizados desde el 26 de febrero y que fueron dados de alta o los que fallecieron con fecha hasta el 29 de abril de 2020. De los pacientes ingresados ($n = 101$), se analizaron 96: 79 (82%) dados de alta por curación y 17 (18%) fallecidos. En 92 casos (92,5%) se confirmó COVID-19 por reacción en cadena de la polimerasa a SARS-CoV-2. La comorbilidad previa más frecuente fue hipertensión arterial (40%), DM (16%) y cardiopatía (14%). Los pacientes que fallecieron tenían significativamente más edad (media 77 vs. 60 años), hipertensión arterial (71% vs. 33%), cardiopatía previa (47% vs. 6%), y niveles más elevados de LDH (662 vs. 335 UI/L) y PCR (193 vs. 121 mg/L). El antecedente de cardiopatía, los niveles de LDH ≥ 345 UI/L al ingreso y una edad ≥ 65 años se asociaron a una mayor mortalidad durante el ingreso por COVID-19. Hay que validar este modelo pronóstico en cohortes prospectivas.

(Lima-Martínez et al., 2021) en su artículo sobre COVID-19 y diabetes: una relación bidireccional, publicado en el año 2021, revisaron los mecanismos fisiopatológicos que explican la relación entre COVID-19 y DM y su implicación en el pronóstico y el manejo de la hiperglucemia en este grupo de pacientes. Sostienen que los diabéticos infectados con SARS-CoV-2 tienen una tasa más alta de admisión hospitalaria, neumonía severa y mayor mortalidad en comparación con sujetos no diabéticos. La hiperglucemia crónica puede comprometer la inmunidad innata y la inmunidad

humoral. Además, la diabetes se asocia con un estado inflamatorio crónico de bajo grado que favorece el desarrollo de una respuesta inflamatoria exagerada y, por tanto, la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo. Evidencia reciente ha demostrado que el SARS-CoV-2 también es capaz de producir un daño directo al páncreas, que podría empeorar la hiperglucemia e incluso inducir la aparición de diabetes en sujetos previamente no diabéticos. Las estrategias terapéuticas deben dirigirse a facilitar el acceso de los pacientes al sistema sanitario. El control de la glucemia y de las comorbilidades debe ser individualizado a fin de reducir la incidencia de complicaciones y disminuir la carga en los sistemas de salud. La proporción de esta enfermedad se encuentra entre el 7% y el 30%, convirtiéndose en una de la morbilidad asociada más usuales en enfermos con el COVID-19. Los índices más altos de pacientes hospitalizados por neumonías graves son los que presentan como comorbilidad la diabetes y COVID 19. Concluyen que el manejo individualizado de la glucosa en sangre y las complicaciones es necesario para reducir las tasas de complicaciones y reducir la carga sobre el sistema de atención médica.

(L. Wang et al., 2021) en su estudio de metanálisis en 7.739 pacientes publicado en el año 2021 sobre proteína C reactiva sérica (PCR), proteína amiloide sérica (SAA), lactato deshidrogenasa (LDH) y el dímero D (DD) como predictores de mal pronóstico de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), buscaron estudios en PubMed (Medline), Web of Science y Cochrane. El interés de este estudio fueron los artículos originales que informan sobre proyectos de pruebas de laboratorio y el resultado de pacientes con COVID-19 que comprende mortalidad, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), necesidad de atención en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y COVID-19 grave. Después de sintetizar todos los datos, determinaron la diferencia de medias (DM) y la diferencia de medias estándar en el nivel de biomarcadores para diferente gravedad de la enfermedad. Se agruparon un total de 7.739 pacientes con COVID-19 de 32 estudios. La PCR se asoció significativamente con un mal pronóstico de COVID-19. La SAA elevada se asoció con un resultado deficiente, la LDH elevada se asoció con un mal resultado. Los pacientes con un mal resultado tenían un nivel de DD más alto. Este metanálisis mostró que los niveles elevados de PCR, SAA, LDH y DD en suero se asociaron con un resultado deficiente en COVID-19.

(Geça et al., 2022) en su artículo de revisión sobre desafíos actuales en fisiopatología, tratamiento, prevención y el mayor riesgo de COVID-19 en pacientes con DM, publicado en el año 2022,

analizaron y resumieron los datos sobre los posibles mecanismos que subyacen a la mayor susceptibilidad y mortalidad de los pacientes con DM en caso de infección por SARS-CoV-2. La infección por SARS-CoV-2 afecta el control glucémico en la diabetes al aumentar la inflamación y alterar la naturaleza de la respuesta del sistema inmunitario. La infección por coronavirus aumenta el riesgo de complicaciones en pacientes diabéticos, lo que lleva al desarrollo de tromboembolismo o insuficiencia cardiovascular y respiratoria. Sin embargo, se requiere más investigación para determinar el manejo terapéutico óptimo de los pacientes con diabetes y COVID-19. Parece especialmente importante promover la vacunación frente a la COVID-19 en este grupo de pacientes.

(AL-Ghamdi et al., 2022) en su estudio de cohorte retrospectivo sobre supervivencia, mortalidad y comorbilidades relacionadas entre pacientes con COVID-19 en Arabia Saudita, publicado en el año 2022, evaluaron la supervivencia de pacientes con COVID-19 en Arabia Saudita. Para ello, involucraron 248 pacientes con SARS-CoV-2 que ingresaron en el hospital primario de referencia de COVID-19 en Jeddah. Se encontró que las complicaciones intrahospitalarias, incluida la insuficiencia cardíaca, seguida de la insuficiencia renal aguda, tuvieron el mayor tamaño del efecto sobre la mortalidad ($p < 0,001$). Los pacientes de edad avanzada y aquellos con asma comórbida tenían un mayor riesgo de muerte. Los no sobrevivientes presentaron más comúnmente dificultad para respirar y fiebre que los sobrevivientes. El nivel alto de dímero D fue un indicador marginalmente significativo de mortalidad en la población estudiada ($p = 0,05$). La edad, el asma y algunas complicaciones intrahospitalarias son importantes indicadores de supervivencia en pacientes hospitalizados con COVID-19. Los cofactores controlables deben ser monitoreados y manejados por trabajadores de la salud para reducir las tasas de mortalidad en aquellos hospitalizados con COVID-19.

(Medical Profession Program, Universitas Sriwijaya Faculty of Medicine, Palembang, Indonesia et al., 2022) en su investigación sobre Dímero D como biomarcador sensible de tasa de supervivencia en pacientes con COVID-19, publicada en el año 2022, se plantearon como objetivo determinar si la cantidad de dímero D predijo la supervivencia en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019. Esta investigación se realizó en un diseño de cohorte retrospectivo y utilizó análisis de supervivencia. Las muestras se recolectaron de pacientes con COVID-19 confirmada.

Utilizaron registros médicos electrónicos para obtener datos demográficos (edad y sexo), condiciones coexistentes, laboratorio (coagulación y prueba hematológica) y resultados (no sobrevivientes o sobrevivientes). Hubo 52 no sobrevivientes y 235 sobrevivientes entre los 287 pacientes que cumplieron con el criterio de inclusión. Los no supervivientes tenían niveles de dímero D superiores a 1,49 mg/l en el 82,69 % de los casos. Los hombres tenían un punto de corte más bajo en comparación con las mujeres ($>1,49$ mg/l frente a $>2,2$ mg/l). Se encontró correlación altamente significativa entre los niveles de dímero D y la mortalidad por COVID-19 ($p = 0,001$). El dímero D se puede utilizar como predictor de mortalidad hospitalaria por COVID-19 y para la identificación temprana de coagulopatía.

(Bledsoe et al., 2022) en su estudio de derivación con validación independiente sobre umbrales del dímero D para excluir la embolia pulmonar entre pacientes con COVID-19 en el departamento de emergencias, publicado en el año 2022, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en un sistema de salud integrado que incluyó 22 departamentos de emergencia (ED) de adultos. Los resultados se validaron entre los pacientes inscritos en el Registro RECOVER, que representan datos de 154 ED de 26 estados de EE. UU. Los pacientes consecutivos del servicio de urgencias con COVID-19 confirmado por laboratorio, un dímero D realizado dentro de las 48 h posteriores a la llegada al servicio de urgencias y con embolia pulmonar (EP) objetivamente confirmada se compararon con aquellos sin EP. Después de identificar un umbral de dímero D en el que el límite inferior de confianza del 95 % del valor predictivo negativo para EP era superior al 98% en la cohorte de derivación, se validó utilizando los datos del registro RECOVER. Entre 3.978 pacientes con resultado de dímero D, 3.583 con infección confirmada por COVID-19 se incluyeron en la cohorte de derivación. En general, la incidencia de EP fue del 4,1 % y un límite de dímero D de <2 μ /ml (2000 ng/ml). Un límite de dímero D de <2 μ /ml se asoció con un alto valor predictivo negativo para EP entre pacientes con COVID-19. Sin embargo, la sensibilidad resultante para el resultado de EP en ese umbral sin una evaluación de probabilidad previa a la prueba se consideraría clínicamente insegura.

(Yeh et al., 2022c), en su investigación publicada en el año 2022 sobre mortalidad y hospitalización en pacientes con COVID-19 con o bajo riesgo de DM provenientes de cinco sistemas de salud en Estados Unidos, identificaron las características clínicas asociadas con los resultados adversos de

la COVID-19, desarrollaron un estudio de cohorte retrospectivo utilizando registros de salud electrónicos de cinco sistemas de salud académicos en Pensilvania y Maryland. En 15.725 pacientes con diagnósticos de COVID-19 la edad avanzada y las puntuaciones más altas del índice de comorbilidad de Carlson se asociaron con mayores probabilidades de resultados adversos, mientras que los diagnósticos de COVID-19 más adelante en el período de estudio se asociaron con menores probabilidades de resultados adversos. En pacientes con DM2, las personas que recibían tratamiento con insulina tenían probabilidades más altas de UCI/intubación/muerte, mientras que las que tomaban metformina tenían probabilidades más bajas. En comparación con los pacientes blancos no hispanos, los pacientes hispanos tenían mayores probabilidades de hospitalización en pacientes con DM2 o en riesgo de DM2. Estos autores concluyeron que en adultos mayores de grupos raciales minoritarios y con múltiples afecciones crónicas o estaban en tratamiento con insulina tenían mayores riesgos de resultados graves de COVID-19. Este estudio reforzó la urgencia de prevenir COVID-19 y sus complicaciones en poblaciones vulnerables.

Fundamentos teóricos

Diabetes mellitus

La DM es un conjunto de enfermedades crónicas, con fisiopatología y evolución distintas, cuyo punto en común es la hiperglucemia que provoca alteraciones en distintos órganos y sistemas debido a defectos en la secreción y acción de la insulina. La DM es una enfermedad crónica no transmisible, caracterizada por una alteración en el metabolismo de la glucosa, las grasas y las proteínas. Las comorbilidades que se asocian a la DM son sobrepeso y obesidad, hipertensión arterial (HTA), dislipidemia aterogénica y enfermedad vascular periférica, daño renal, neuropatía y retinopatía, entre otras complicaciones neurológicas y se asocia a mayor susceptibilidad a infecciones (Jiménez et al., 2020).

Tipos de Diabetes

Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)

La DM1 se considera una enfermedad altamente prevalente en la población pediátrica, de etiología autoinmune caracterizada por la destrucción de las células beta del páncreas, lo que conlleva a una

deficiente producción de insulina, que se manifiesta clínicamente como hiperglucemia. El diagnóstico se realiza a partir del cuadro clínico y hallazgos de laboratorio. La DM1 es una de las enfermedades crónicas más frecuente en niños, pero puede comenzar a cualquier edad y representa aproximadamente el 10% de las personas con DM. En los Estados Unidos, se estima que hay 1.24 millones de personas con DM1 y se espera que ese número aumente a 5 millones para 2050. Entre 2001 y 2009, hubo un aumento del 21% en la prevalencia de DM1 en jóvenes de 20 años o más. La edad más común es entre los 4 a 6 años y en la pubertad temprana de 10 a 14 años. En todo el mundo hay una variación geográfica en la incidencia y se reportan en Finlandia y otras naciones del norte de Europa tasas de aproximadamente 400 veces mayores que en China y Venezuela (Speight & Pouwer, 2019).

Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)

La DM2 actualmente representa un gran desafío que debe ser abordado de manera interdisciplinaria. Esta patología se caracteriza por hiperglucemia asociada a resistencia o ausencia de insulina y son múltiples los factores implicados en su aparición y desarrollo, siendo el estilo de vida el factor más significativo. Se evidencia que en aquellos pacientes con DM2 establecida, las intervenciones en el estilo de vida relacionadas con la dieta, el ejercicio físico y el control psicoemocional logran resultados beneficiosos en cuanto a la reducción del peso, en el control de la glucemia y al tiempo que reducen la necesidad de mayores dosis de los medicamentos y la polifarmacia (Blanco Naranjo et al., 2021).

Diabetes Gestacional (DG)

La DG se define como intolerancia a los carbohidratos que se diagnóstica por primera vez durante el embarazo y es una de las complicaciones más frecuentes, con una incidencia del 7-14%, en América Latina y el Caribe varía entre el 1% y el 14%. En los Estados Unidos son diagnosticados 135.000 nuevos casos por año, con una prevalencia de 1,4% a 2,8% en poblaciones de bajo riesgo y de 3,3% a 6,1% en las de alto riesgo. Dentro de los factores de riesgo asociados con DG se encuentran edad materna >30 años, sobrepeso y obesidad, ganancia de peso en la gestación, contar con familiar de primer grado con DM, haber desarrollado DG anteriormente y parto anterior con

recién nacido muy grande o pequeño para la edad gestacional. La hiperglucemia en la gestación plantea efectos adversos sobre el bienestar materno fetal. La madre se puede complicar con abortos espontáneos, HTA, preeclampsia, entre otras más. Conocer la prevalencia de estos factores en la población obstétrica es importante para la detección de la DG (Quintero-Medrano et al., 2018).

Etiología de la Enfermedad por Coronavirus 2019 o COVID-19

El virus causante de la COVID-19 es un virus envuelto, de ARN de cadena positiva. El Grupo de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus lo designó como SARS-CoV-2 (Gorbalenya et al., 2020). La secuenciación del genoma completo y el análisis filogenético indicaron que es un *betacoronavirus* del mismo subgénero que el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), pero en un clado diferente. En particular, el receptor del huésped para la entrada de células del SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2). El SARS-CoV-2 se une a la ECA2 a través del dominio de unión al receptor de su proteína de pico (P. Zhou et al., 2020).

Hoy se conoce que el SARS CoV-2 usa los receptores de la ECA2 presente en las células epiteliales para poder ingresar en ella; ese tipo de receptores se localiza en tejido renal, cardiaco, pulmonar e intestinal. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se encuentra modificado en los pacientes con diabetes; la tormenta inflamatoria e hipercoagulable puede desencadenarse por cambios agudos en la actividad de la ECA2. Algunos investigadores han propuesto que el uso de inhibidores del SRAA mejora el pronóstico en el paciente diabético (Navarrete-Mejía et al., 2021). El conocimiento acerca de la estructura y composición de las partículas virales y su reacción ante determinadas condiciones o sustancias permite establecer posibles formas para inactivar y frenar el proceso de réplica viral, formulando vacunas con el uso de virus atenuados o inactivados; además de identificar medidas higiénico epidemiológicas preventivas para reducir las cifras de contagio (Sánchez Valverde et al., 2021).

Enfermedad por Coronavirus 2019 o COVID-19

COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el nuevo coronavirus designado SARS-CoV-2 que provoca un síndrome respiratorio agudo severo, una respuesta hiperinflamatoria

característica, daño vascular, microangiopatía, angiogénesis y trombosis generalizada. La OMS notificó por primera vez de la existencia de este nuevo virus el 31 de diciembre de 2019, al ser informada de un grupo de casos de neumonía en Wuhan-China (Organización Mundial de la Salud, 2020). El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus humano responsable de la pandemia de COVID-19. La neumonía y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) son las principales complicaciones de la COVID-19. La infección por SARS-CoV-2 puede activar respuestas inmunitarias innatas y adaptativas y provocar respuesta inflamatoria severa (Anka et al., 2021b).

Diagnóstico

Existen numerosas técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos alternativas a la RT-PCR. Algunas ofrecen tiempos de respuesta más cortos, simplifican el procesamiento o permiten su realización fuera del laboratorio. En general, las pruebas de amplificación de nucleótidos realizadas en laboratorio se consideran equivalentes a la RT-PCR y su sensibilidad es mayor que la de aquellas que pueden realizarse fuera del mismo (Ministerio de Sanidad, 2021). Los resultados pueden estar listos en minutos si se analizan de forma interna, o unos días si se envían a un laboratorio externo, o quizás más tiempo en lugares donde haya retrasos en el procesamiento de los análisis. Las pruebas RT-PCR son muy exactas cuando las realiza un profesional de la salud bien, pero la prueba rápida puede no detectar algunos casos (West et al., 2020).

Pruebas de detección de antígeno

Las pruebas de detección de antígenos (Ag) se basan en la detección de proteínas virales específicas de SARS-CoV-2 en la muestra, como la proteína N y las subunidades S1 o S2 de la proteína espiga. La muestra se obtiene del tracto respiratorio, generalmente de exudado nasofaríngeo u orofaríngeo, mediante un hisopo, o de esputo y se requiere una correcta recogida en el momento adecuado, como en las pruebas de PCR. Teniendo en cuenta que la replicación viral es más acentuada en la fase aguda, el test antigénico se debería efectuar en los primeros 5-7 días del inicio de los síntomas. La sensibilidad en sintomáticos supera el 95%, siendo más elevada en estados de alta viremia. Adicionalmente, la especificidad roza el 95-99% en estudios realizados en condiciones óptimas. En pacientes asintomáticos hay escasa evidencia por el momento. Esta herramienta es prioritaria

en situaciones de brotes, así como en cribados masivos de infraestructuras de alto riesgo, permitiendo identificar rápidamente individuos infectados y procediendo al aislamiento preventivo (Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación, Centro de Investigación de Infectología e Inmunología. Lima, Perú et al., 2020).

Pruebas de detección de anticuerpos – pruebas serológicas (IgG, IgM)

Detectan en corto tiempo, la presencia de anticuerpos IgM e IgG frente SARS-CoV-2 en una muestra de sangre, suero o plasma. Hay técnicas de diagnóstico que revelan los anticuerpos totales y otros que diferencian entre las IgM e IgG y pueden manifestar aisladamente IgG o IgM o ambas en el mismo kit. Se realizan en una muestra de sangre capilar obtenida del dedo del paciente. Las pruebas rápidas serológicas son exámenes inmunocromatográficos o de inmunoensayo de flujo lateral, sencillos y muy fáciles de realizar que detectan, en un solo paso, los anticuerpos contra el virus. Para estas pruebas también se pueden utilizar muestras de suero, plasma o sangre total. Una de las limitaciones del diagnóstico basado en la detección de inmunoglobulinas específicas a un determinado antígeno es la dificultad de conocer con certeza la cinética de síntesis de las inmunoglobulinas, lo que podría conducir a formular un diagnóstico falso negativo. Incluso, dada la compleja sintomatología de COVID-19, las pruebas serológicas de IgG e IgM específicas a SARS-CoV-2 no deben utilizarse como diagnóstico definitivo, siempre es necesario el análisis molecular genético (Langa et al., 2021).

Diabetes mellitus y COVID-19

La COVID-19 es hoy un grave problema de salud pública con alcance pandémico. Asimismo, la DM es una de sus comorbilidades más comunes y está asociada con una mayor mortalidad. Este aumento suele observarse particularmente en las personas mayores y en aquellas personas con obesidad e HTA. Los estudios disponibles describen que los pacientes con DM presentan un mayor riesgo de evolución desfavorable, desarrollo de complicaciones e incluso un aumento de la tasa de mortalidad. Se han propuestos mecanismos fisiopatológicos para tratar de explicar esta especial evolución en los pacientes con DM. La COVID-19 es una enfermedad infecciosa emergente con contagiosidad rápida y generalizada. Los datos de varios países han mostrado una mayor

morbilidad y mortalidad entre las personas con enfermedades metabólicas crónicas, como la DM (Anka et al., 2021a).

Dímero D en pacientes diabéticos con COVID-19

El estudio realizado por (Hashim Ibrahim Elbashir et al., 2022) mostró que el 73,1% de los participantes eran hombres y el 26,9% eran mujeres. El grupo de edad más frecuente fue >65 años. Los porcentajes de diabéticos y no diabéticos, entre los participantes del estudio, fueron de 41,5% y 58,5%, respectivamente. Además, el 52,3% estuvo ingresado en la UCI. Este estudio reveló que el DD era mayor en comparación con la diabetes mellitus. Los diabéticos se asociaron con niveles más altos de DD en comparación con los no diabéticos. En cuanto a la correlación entre el nivel de DD y la gravedad de la COVID-19, se encontró que existe una asociación significativa, ya que los pacientes de la UCI se asociaron con niveles más altos en comparación con los pacientes que no la necesitaron.

Materiales y métodos

Diseño y tipo de estudio

Investigación de diseño documental de tipo descriptivo y exploratorio, de alcance explicativo, el cual permitió seleccionar artículos relacionados al tema.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas PubMed, SciELO, Elsevier, Redalyc, Web of Science y Cochrane Library. También se incluyeron páginas web oficiales (Organización Mundial de la Salud: OMS; Centros para el Control y Prevención de Enfermedades: CDC, por sus siglas en inglés; Ministerios de). Se utilizaron las palabras clave y términos MeSH: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Dimero D”, “Diabetes mellitus”, “severidad de COVID-19”, “prevalencia”, “biomarcadores moleculares y serológicos para COVID-19”, “comorbilidades” “factores de riesgo”. Se emplearon operadores booleanos “and”, “or”, “not”, para facilitar la búsqueda de la información.

Criterios de inclusión y exclusión

Para la recolección de información se incluyeron artículos a texto completo, de revisión, originales, metanálisis, reportes de caso, textos digitales de divulgación científica del último año y páginas oficiales de salud relacionadas al tema, a nivel mundial, publicados en el período 2018 al 2022, sin restricción de idioma, con el fin recopilar información actualizada.

Se excluyeron los artículos duplicados, con información insuficiente, no disponibles en versión completa, cartas al editor, comentarios, opiniones, perspectivas, guías, blogs, selecciones bibliográficas, tesis o resúmenes o actas de congresos.

Consideraciones éticas

Esta investigación según estándares internacionales se considera sin riesgo. Se aplicaron normas éticas al no incurrir en plagio intencional, sin transgresión de la propiedad intelectual, respetando los derechos de autor, realizándose una adecuada citación y referenciación de la información de acuerdo con las normas APA.

Proceso de selección y síntesis de la información

En la selección inicial se incluyeron 552 artículos de las bases de datos científicas escogidas y aplicando los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 113 artículos que se relacionan en esta revisión. Una vez seleccionados los artículos, todos fueron evaluados de manera independiente en cuanto a características básicas de publicación, de diseño de los estudios, los resultados y sus conclusiones. Cuando durante la revisión hubo dudas para su inclusión, se dio paso a la revisión sistemática del texto completo del documento (68) (Figura 1).

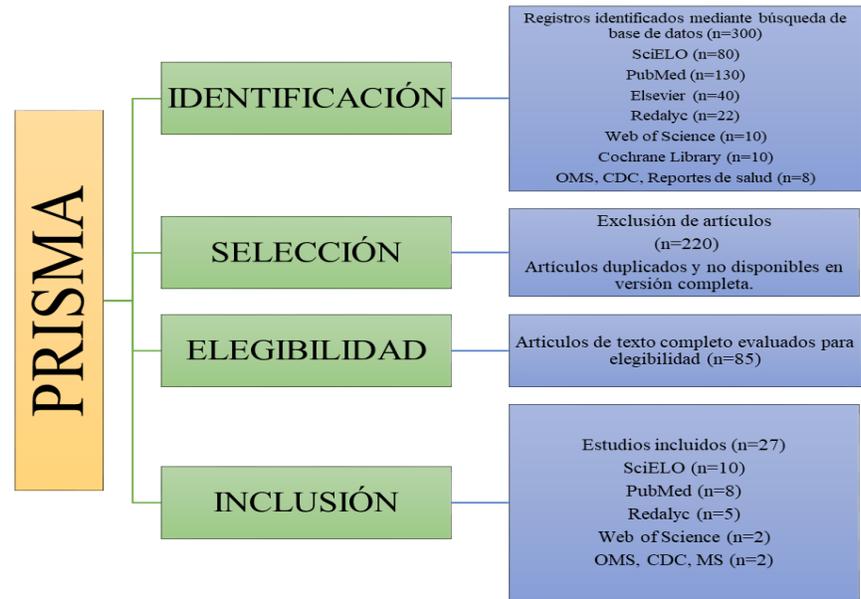
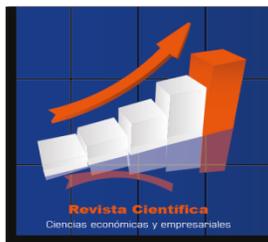


Figura 1: Diagrama de flujo método Prisma utilizado para la selección de artículos. Estrategia de búsqueda y selección del material científico para el desarrollo de la revisión (Page et al., 2021).

Resultados

Figura 2: Prevalencia global de diabetes mellitus en adultos con COVID-19, según el rango de edad

Autor	Año	País	n	DM n (%)	Edad en años Promedio (rango)
(Caballero et al., 2020b)	2020	Colombia	670	509 (75,97%)	54 (43 - 65)
(Y. Zhang et al., 2020)	2020	China	258	63 (24,41%)	65 (57 -71)
(F. Zhou et al., 2020)	2020	China	191	36 (19%)	52 (45 - 58)
(Niquini Pereira et al., 2020)	2020	Brasil	52.345	13.010 (24,9%)	50 (40 – 59)

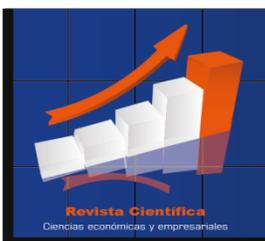


(Richardson et al., 2020)	2020	Estados Unidos	5.700	1.808 (33,8%)	63 (52 - 75)
(Shivani et al., 2020)	2020	Estados Unidos	1.777	1.126 (63,37%)	68 (54 - 82)
(Martos Pérez et al., 2021c)	2021	España	92	15 (16%)	63 (46 - 80)
(Carriel et al., 2022b)	2022	Ecuador	245	68 (27,8%)	54 (39 - 69)
(Yeh et al., 2022a)	2022	Estados Unidos	15.725	4.944 (31,44%)	62 (48 - 76)
Total	77.196	41.227 (53,4%)	(39 - 82)	-	60

Para determinar la prevalencia mundial de diabetes mellitus y COVID-19 según el rango de edad de los pacientes, se seleccionaron 11 estudios que incluían 77.196 pacientes con COVID-19, en los cuales se observó una prevalencia de diabetes mellitus de 53,4% (n: 41.227) en un rango muy variable de edad (39-82 años), que incluyó adultos medios y mayores. Las prevalencias mas altas fueron observadas en países como Colombia (75,97%) y Estados Unidos (63,37%); mientras las más bajas correspondieron a pacientes de España (16%) y China (19%) (tabla 1).

Figura 3: Comparación de las concentraciones de Dímero D en pacientes con y sin diabetes mellitus y COVID-19.

Referencia	Año	País	Tamaño de la muestra	Diabetes/ No diabetes	Concentración Dímero D (mg/L)	
					Con diabetes	Sin diabetes
(Ciardullo et al., 2021)	2021	Italia	373	69/304	3,76 ± 10,60	2,37 ± 7,69
(Fadini et al., 2020)	2020	Italia	413	107/306	0,28 (0,169–0,58)	0,21 (0,15–0,38)



Referencia	Año	País	Tamaño de la muestra	Diabetes/ No diabetes	Concentración Dímero D (mg/L)	
					Con diabetes	Sin diabetes
(Mirani et al., 2020)	2020	Italia	385	90/295	0,928 ± 1,68	1,09 ± 2,72
(Shang et al., 2021)	2021	China	584	84/500	0,31 (0,13–1,06)	0,19 (0,09–0,52)
(Shi et al., 2020)	2020	China	306	153/153	0,68 (0,27–2,34)	0,57 (0,27–1,54)
(Sutter et al., 2021)	2021	Francia	1206	603/603	0,96 (0,36–1,75)	0,98 (0,47–1,91)
(Tomar et al., 2021)	2021	India	39	24/15	0,82 (0,28–2,06)	0,81 (0,37–1,98)
(Caballero et al., 2020a)	2020	China	131	50/81	2,57 (0,83–3,88)	0,85 (0,43–2,57)
(P. Zhang et al., 2021)	2021	China	258	63/195	0,87 (0,35–2,46)	0,54 (0,25–1,51)
(W. Zhou et al., 2020)	2020	China	58	14/44	0,37 (0,19–0,67)	0,21 (0,10–0,43)

Al comparar los niveles de Dímero D, expresados en mg/L en pacientes con y sin diabetes mellitus y con COVID-19, en quince estudios seleccionados, proveniente de siete países fue evidente un rango hipervariable tanto en los pacientes con DM, en quienes se observaron concentraciones de DD desde 0,13 mg/L a 5,075 mg/L con un estudio en Italia que reportó valores extremos de 14,33 mg/L; mientras que en los pacientes con COVID-19 sin DM el rango de DD varió desde 0,09 a 4,62 mg/L y el mismo estudio de pacientes italianos incluyó valores extremos de 10,06 mg/L en los pacientes sin diabetes (tabla 2).

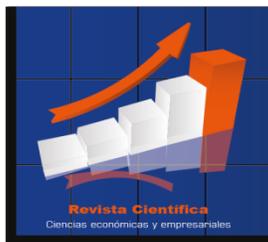


Figura 4: Mortalidad en pacientes con diabetes mellitus y COVID-19.

Referencia	Año	País	n	Fallecimientos
(Martos Pérez et al., 2021c)	2020	España	15	5 (33,3%)
(Caballero et al., 2020b)	2020	Colombia	509	283 (55,6%)
(F. Zhou et al., 2020)	2020	China	191	98 (51,3%)
(Niquini Pereira et al., 2020)	2020	Brasil	13.010	7.285 (55,9%)
(Richardson et al., 2020)	2020	Estados Unidos	1.808	927 (51,3%)
(Shivani et al., 2020)	2020	Estados Unidos	1.126	596 (52,9%)
(Liu et al., 2020)	2020	China	64	1 (1,6%)
(Carriel et al., 2022b)	2022	Ecuador	68	27 (39,7%)
Total			16.950	(54,9%)

Para establecer la frecuencia de mortalidad en pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus subyacente se recopilaron diez estudios que incluyeron 16.950 pacientes de siete países, en los cuales se evidenció una frecuencia muy alta de mortalidad ubicándose en 54,9% (9.298 fallecidos) de estos pacientes. La mortalidad fue más alta y frecuente en China (56,3%), Brasil (55,9%), Colombia (55,6%) y Estados Unidos (52,9%) que sobrepasaban el 50% de mortalidad. Se destaca en un estudio de China una frecuencia muy baja de 1,6% (tabla 3).



Figura 5: Dímero D y severidad de la infección en pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus

Autores	n	Severidad	Concentraciones de Dímero D
(Han et al., 2020)	94	Leve (n = 49) Grave (n = 35) Crítico (n = 10) Controles (n = 40)	DD > en casos vs. controles (10,3 ± 25,3 vs. 0,2 ± 0,1 mg/L). Incremento gradual de DD con la progresión de la enfermedad (leve 2,1±2,1, grave 19,1±35,4 y crítico 20±32,3 mg/L)
(D. Wang et al., 2020)	138	UCI (n = 36) no UCI (n = 102)	DD > en crítico vs. no crítico (414 [191-1.324] vs. 166 mg/L [101-285])
(G. Zhang, Hu, et al., 2020)	221	Grave (n = 55) no grave (n = 166)	DD > en grave vs. no grave (443 [211-1.404] vs. 184 mg/L [118-324])
(Tang et al., 2020)	183	Vivos (n = 162) Fallecidos (n = 21)	DD > en fallecido vs. sobreviviente (2,12 [0,77-5,27] vs. 0,6µg/mL [0,35-1,29])
(Lodigiani et al., 2020)	388	UCI (n = 61) Hospitalizados (n = 327)	DD > en fallecido vs. sobreviviente; DD al día 7-9 fallecido UCI vs. vivo UCI (7.746 [2.914-12.578] vs. 3.137 ng/ml [1.486-6.571])
(Guan et al., 2020)	1.099	Grave (n = 173) no grave (n = 926)	DD ≥ 0,5 mg/L mayor frecuencia de ingreso UCI, VM y muerte vs. aquellos con DD < 0,5 mg/L (69,4 vs. 44,2%)
(G. Zhang, Zhang, et al., 2020)	95	Grave (n = 32) no grave (n = 63)	DD > 1 mg/L mayor frecuencia de ingreso en UCI, necesidad de VM y muerte vs. aquellos con DD ≤ 1mg/L (71,9 vs. 3,2%)
(D. Wang et al., 2020)	1.206	UCI (n = 185) no UCI (n = 108)	DD ≥ 0,5 mg/L mayor frecuencia de ingreso UCI, vs. aquellos con DD < 0,5 mg/L (8,95% vs. 15,3%)
(Ahmed et al., 2021)	150	Grave (n = 21) no grave (n = 29)	DD > en grave vs. no grave (57,1% [DD > 1 mg/L] vs. 42,9%; [DD ≤ 1mg/L])

CID: coagulación intravascular diseminada; DD: Dímero D; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; UCI: unidad cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.

Para documentar las concentraciones de DD en pacientes con DM y diferentes grados de severidad de COVID-19, se compilaron diez investigaciones y dada la heterogeneidad de los estudios, se

seleccionaron los que mostraban alguna clasificación de los pacientes según indicadores de severidad de la infección (leve, moderada, grave o crítica), el requerimiento de cuidados intensivos (UCI o no UCI u hospitalizados) o la supervivencia después de la infección (vivos y fallecidos). En ese contexto, se evidencian concentraciones más altas de DD en los pacientes con COVID-19 y DM subyacente y relacionado a la severidad de la infección (DD>1 mg/L en pacientes graves, críticos, en UCI y fallecidos) (tabla 4).

Discusión

En esta revisión bibliográfica sistemática se evalúan resultados de pacientes con diabetes mellitus e infectados con COVID-19, que permitieron analizar la utilidad pronóstica del dímero D en pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus subyacente, incluyendo la prevalencia global según rango de edad afectado (Martos Pérez et al., 2021a) (Yeh et al., 2022a) (Carriel et al., 2022a), comparación de las concentraciones en presencia o no de diabetes mellitus (Y. Zhang et al., 2020) y la asociación a indicadores de severidad y frecuencia de mortalidad en esos pacientes. Los artículos seleccionados bajo criterio y según la sistematización efectuada, permiten corroborar y, a pesar de evidencias no favorables, en este estudio documental se corrobora la función que como biomarcador o pronóstico de severidad tiene el dímero D, confirmando según los hallazgos la utilidad clínica como marcador no solo de gravedad de la infección de COVID-19, sino de letalidad en pacientes con diabetes subyacente.

La DM es un problema de salud pública, dado que contribuye a aumentar la tasa de morbimortalidad generando complicaciones crónicas, y con el advenimiento de la COVID-19, este entorno epidemiológico empeoró en perjuicio del estado de salud de estos pacientes (100). Los hallazgos en cuanto a la prevalencia mundial de la DM y COVID-19 según el rango de edad de los pacientes, se seleccionaron 11 estudios que incluían 77.196 pacientes con COVID-19, en los cuales se observó una prevalencia de diabetes mellitus de 53,4% (n: 41.227) en un rango muy variable de edad (39-82 años), que incluyó adultos medios y mayores. Las prevalencias más altas fueron observadas en Colombia por (Caballero et al., 2020b), que describen mayor frecuencia de pacientes con DM y COVID-19 en pacientes de un promedio de 54 años. Esto concuerda con la edad encontrada por (F. Zhou et al., 2020), de 52 años y con quienes evidenciaron los pacientes más

jóvenes (de 40 a 59 años) afectados por DM y COVID-19. Richardson y col. (Richardson et al., 2020), (Martos Pérez et al., 2021b) y (Yeh et al., 2022b) reportaron prevalencias medias en mayores de 63 años y a diferencia de (Shivani et al., 2020), que además de encontrar una alta frecuencia en Estados Unidos (63,37%), el rango etario afectado fue en adultos mayores.

La propagación y la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 entre las personas pueden estar relacionadas con el estado de salud y la exposición. Varias razones para esto se han destacado a nivel mundial y pueden ser responsables del alcance y la gravedad de COVID-19 durante el último año (Sabbatinelli et al., 2022). Es bien sabido que la extensión y la gravedad de la infección están relacionadas con el estado diabético. Algunos de los posibles mecanismos que explican esta situación son la respuesta inmunitaria alterada, la tormenta de citoquinas y el metabolismo de la glucosa (Mirani et al., 2020). Los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de contraer diversas infecciones. Hasta el momento, los reportes concluyen que la DM ha sido una de las comorbilidades de alto riesgo en los pacientes con COVID-19, lo que puede deberse a otros factores de riesgo como la hipertensión, la edad y la obesidad, que también han sido señaladas como cofactores de la susceptibilidad a padecer una infección de mayor severidad (G. Zhang, Hu, et al., 2020).

Desde el inicio de la pandemia de COVID en 2019, la DM se considera una de las principales comorbilidades encontradas en las formas graves de COVID-19. Muchos informes mostraron que la prevalencia de DM era de casi el 10% y su incidencia en casos graves era aproximadamente el doble que la de los pacientes no graves (Llor & Moragas, 2020). En este estudio se evidenció una prevalencia total de 53,4%, significativamente más alta que las reportadas en el primer año de transcurrida la pandemia.

El dímero D es un marcador del recambio de fibrina y fibrinólisis, con propiedades moleculares únicas para funcionar como marcador biológico de anomalías hematológicas (Parks et al., 2019). Se cree que la hiperglucemia en la diabetes provoca una disfunción de la respuesta inmunitaria, de muchas maneras, como la alteración de las funciones de los macrófagos y la desregulación de la síntesis de neutrófilos, lo que puede conducir a un fallo en el control de la propagación de patógenos invasores en sujetos diabéticos. Por lo tanto, se sabe que los sujetos diabéticos son más susceptibles a las infecciones (Berbudi et al., 2020). En el presente estudio

documental se pone de manifiesto que un alto porcentaje de todos los pacientes con DM de los pacientes estudiados tienen un nivel alto de DD (desde 0,13 mg/L a 5,075 mg/L), esto puede sugerir que eran más probables a eventos trombóticos y que la COVID-19 se asocia con coagulopatía que se correlaciona con mal pronóstico. Sin embargo, algunas investigaciones no demuestran un consumo de factores de coagulación, como se ve en la CID (Moreno et al., 2021b), (Martín-Rojas et al., 2020).

Según (Miró et al., 2021) en su estudio incluyeron a 338 pacientes que fallecieron de COVID 19, los datos más destacables estuvieron dados por la mediana que corresponde a 80 años y se encuentra en un rango de 71-87, siendo el 39,6% mujeres. Las morbilidades asociadas encontradas en estos pacientes fueron el 67,5% corresponde a hipertensión, el 48,2% corresponde para arterial dislipidemia, el 29,3% corresponde para la DM y el 21,8% para enfermedades coronarias. Esta investigación evidenció en 16.950 pacientes de siete países, una frecuencia muy alta de mortalidad ubicándose en 54,9% de 9.298 fallecidos con CoVID-19 y DM. Estas cifras reflejan varias situaciones que se derivaron en primera instancia porque la pandemia causada por la infección por SARS-CoV-2 ha causado una crisis sanitaria sin precedentes en tiempos recientes. La enorme cantidad de pacientes con COVID-19 atendidos por los sistemas sanitarios de los países en los que la pandemia ha tenido mayor incidencia hizo que estos se viesen sobrepasados desde las fases iniciales, y que tuviesen que implementarse estrategias asistenciales y organizativas en todos los niveles de dichos sistemas sanitarios: atención primaria, atención urgente prehospitalaria y hospitalaria, hospitalización convencional, hospitalización en UCI y hospitalización en centros o unidades alternativas no convencionales de diversa índole (Rodríguez et al., 2020).

En esta investigación se encontró al relacionar las concentraciones de DD en pacientes con DM y diferentes grados de severidad de COVID-19, una alta heterogeneidad de resultados, que selectivamente permitieron documentar en los que mostraban alguna clasificación de los pacientes según indicadores de severidad de la infección (leve, moderada, grave o crítica), el requerimiento de cuidados intensivos (UCI o no UCI u hospitalizados) o la supervivencia después de la infección (vivos y fallecidos). En ese contexto, se evidencian concentraciones más altas de DD en los pacientes con COVID-19 y DM subyacente y relacionado a la severidad de la infección (DD>1 mg/L en pacientes graves, críticos, en UCI y fallecidos), con una alta demanda de UCI entre los

pacientes diabéticos. Esto reitera lo demostrado por otro estudio realizado en Wuhan donde encontraron que el 22% de los pacientes con DM tenían un mayor riesgo de ingreso a la UCI, estar en ventilación mecánica y muerte, donde solo los pacientes no diabéticos reportaron el 6% de los riesgos dietéticos y complicaciones con COVID-19 (Ceriello, 2020) (Bandera Jiménez et al., 2020). En general, el DD alto y la DM son indicadores de un mal pronóstico. Aun así, la combinación de ambos irá empeorando y agravando el pronóstico con progresión a complicaciones de alto riesgo y muerte, lo que requiere un tratamiento terapéutico adecuado y una estricta supervisión. Además, en comparación con los pacientes no diabéticos, se encuentra que algunos biomarcadores relacionados con la inflamación están elevados en los pacientes diabéticos, esto también se puede atribuir a que los pacientes diabéticos que ya tienen una inflamación crónica basal de bajo grado y a que sus sistemas inmunitarios innato y adaptativo están desregulados, haciéndolos más vulnerables a la tormenta de citoquinas, responsable del rápido deterioro y mal pronóstico de la COVID-19 (Valero Cedeño, 2022b) (Lima-Martínez et al., 2021).

En conclusión, la DM es una de las comorbilidades más común en los pacientes con COVID-19, y el nivel de DD y la evaluación inflamatoria tienen parámetros confiables para evaluar el pronóstico de los pacientes con COVID-19, así como un parámetro de coagulación preciso y práctico para predecir la mortalidad. La correlación significativa entre el DD con pacientes diabéticos y la gravedad de la COVID-19, así lo corroboran. Dos años después de estar viviendo en pandemia, en esta investigación documental se evidenció que la concentración de DD en pacientes diabéticos fue significativamente alta y relacionada a una mayor frecuencia de severidad y mortalidad, hallazgos que sugieren que los pacientes con COVID-19 y DM subyacente tienen más probabilidades de desarrollar un estado protrombótico hipercoagulable que amerita pautas especiales de atención, prevención y tratamiento de dicha condición. Por lo que se recomienda profundizar en investigaciones futuras el perfil de los pacientes con COVID-19 con mayor riesgo de eventos trombóticos para guiar enfoques clínicos y terapéuticos mejorados y aumentar las posibilidades de supervivencia de los pacientes hospitalizados y en especial si estos son diabéticos que probablemente requieran atención y servicios acorde a su situación previa de salud.

Conclusiones

La prevalencia mundial de diabetes mellitus y COVID-19 según el rango de edad de los pacientes afectados evidenció una frecuencia general de diabetes mellitus de más de la mitad de los pacientes con COVID-19 (53,4%) en un rango muy variable de edad (39-82 años), que incluyó adultos medios y mayores. Los países con prevalencias más altas fueron Colombia (75,97%) y Estados Unidos (63,37%); mientras las más bajas correspondieron a pacientes de España (16%) y China (19%).

En los estudios seleccionado se determinó, al comparar las concentraciones de dímero D en pacientes con COVID-19 con y sin diabetes mellitus, un rango hipervariable tanto en los pacientes con diabetes en quienes se observaron concentraciones desde 0,13 mg/L a 5,075 mg/L, como en los pacientes sin diabetes (0,09 a 4,62 mg/L), lo que sugiere que la condición de diabetes subyacente contribuye al establecimiento del estado protrombótico.

La mortalidad en pacientes con COVID-19 y comorbilidad por diabetes mellitus se documentó con una frecuencia muy alta de mortalidad ubicándose en 54,9% de estos pacientes. La mortalidad fue más alta y frecuente en China (56,3%), Brasil (55,9%), Colombia (55,6%) y Estados Unidos (52,9%), requiriendo cuidados sanitarios con mejoras en la atención de estos pacientes.

Las concentraciones de dímero D mayores a 1 mg/L en pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus, se encontraron asociadas a mayor severidad y gravedad de la enfermedad y al requerimiento de cuidados críticos en estos pacientes. Estos hallazgos confirman la utilidad de este parámetro confiable para evaluar el pronóstico de los pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus, así como un biomarcador de coagulación preciso y práctico para predecir la mortalidad.

Referencias

1. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(2), 120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>

2. Ahmed, A. S., Alotaibi, W. S., Aldubayan, M. A., Alhowail, A. H., Al-Najjar, A. H., Chigurupati, S., & Elgharabawy, R. M. (2021). Factors Affecting the Incidence, Progression, and Severity of COVID-19 in Type 1 Diabetes Mellitus. *BioMed Research International*, 2021, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2021/1676914>
3. AL-Ghamdi, M. A., Al-Raddadi, R. M., Ramadan, I. K., Mirza, A. A., Alsaab, H. A., Alobaidi, H. F., & Bin Hayd, M. Y. (2022). Survival, mortality, and related comorbidities among COVID-19 patients in Saudi Arabia: A hospital-based retrospective cohort study. *Saudi Medical Journal*, 43(8), 915-926. <https://doi.org/10.15537/smj.2022.43.8.20220182>
4. Aloisio, E., Chibireva, M., Serafini, L., Pasqualetti, S., Falvella, F. S., Dolci, A., & Panteghini, M. (2020). A Comprehensive Appraisal of Laboratory Biochemistry Tests as Major Predictors of COVID-19 Severity. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 144(12), 1457-1464. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0389-SA>
5. Anka, A. U., Tahir, M. I., Abubakar, S. D., Alsabbagh, M., Zian, Z., Hamedifar, H., Sabzevari, A., & Azizi, G. (2021a). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scandinavian Journal of Immunology*, 93(4). <https://doi.org/10.1111/sji.12998>
6. Bandera Jiménez, D. de la C., Morandeira Padrón, H., Valdés García, L. E., Rodríguez Valdés, A., Sagaró del Campo, N., Palú Orozco, A., Romero Moya, L. I., Bandera Jiménez, D. de la C., Morandeira Padrón, H., Valdés García, L. E., Rodríguez Valdés, A., Sagaró del Campo, N., Palú Orozco, A., & Romero Moya, L. I. (2020). Morbilidad por COVID-19: Análisis de los aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 72(3). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0375-07602020000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Bao, C., Tao, X., Cui, W., Yi, B., Pan, T., Young, K. H., & Qian, W. (2020). SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients. *Experimental Hematology & Oncology*, 9(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00172-4>

8. Berbudi, A., Rahmadika, N., Tjahjadi, A. I., & Ruslami, R. (2020). Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current Diabetes Reviews*, 16(5), 442-449. <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>
9. Blanco Naranjo, E. G., Chavarría Campos, A. F., & Garita Fallas, Y. M. (2021). Vista de Estilo de vida saludable en diabetes mellitus tipo 2 | Revista Medica Sinergia. *Revista Médica Sinergia*, 6.
10. Bledsoe, J. R., Knox, D., Peltan, I. D., Woller, S. C., Lloyd, J. F., Snow, G. L., Horne, B. D., Connors, J. M., & Kline, J. A. (2022). D-dimer Thresholds to Exclude Pulmonary Embolism among COVID-19 Patients in the Emergency Department: Derivation with Independent Validation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 28, 107602962211179. <https://doi.org/10.1177/10760296221117997>
11. Caballero, A. E., Ceriello, A., Misra, A., Aschner, P., McDonnell, M. E., Hassanein, M., Ji, L., Mbanya, J. C., & Fonseca, V. A. (2020a). COVID-19 in people living with diabetes: An international consensus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 34(9), 107671. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107671>
12. Caballero, A. E., Ceriello, A., Misra, A., Aschner, P., McDonnell, M. E., Hassanein, M., Ji, L., Mbanya, J. C., & Fonseca, V. A. (2020b). Covid-19 in people living with diabetes: An international consensus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 34(9), 107671. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107671>
13. Carriel, J., Muñoz-Jaramillo, R., Bolaños-Ladinez, O., Heredia-Villacreses, F., Menéndez-Sanchón, J., & Martin-Delgado, J. (2022a). CURB-65 as a predictor of 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 in Ecuador: COVID-EC study. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 222(1), 37-41. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.10.006>
14. Ceriello, A. (2020). Diabetes, D-dimer and COVID-19: The possible role of glucose control. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(6), 1987. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.011>
15. Ciardullo, S., Zerbini, F., Perra, S., Muraca, E., Cannistraci, R., Lauriola, M., Grosso, P., Lattuada, G., Ippoliti, G., Mortara, A., Manzoni, G., & Perseghin, G. (2021). Impact of diabetes on COVID-19-related in-hospital mortality: A retrospective study from Northern

- Italy. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(4), 843-850. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01382-7>
16. Corrao, S., Pinelli, K., Vacca, M., Raspanti, M., & Argano, C. (2021). Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 609470. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609470>
17. Cummings, M. J., Baldwin, M. R., Abrams, D., Jacobson, S. D., Meyer, B. J., Balough, E. M., Aaron, J. G., Claassen, J., Rabbani, L. E., Hastie, J., Hochman, B. R., Salazar-Schicchi, J., Yip, N. H., Brodie, D., & O'Donnell, M. R. (2020a). Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: A prospective cohort study. *The Lancet*, 395(10239), 1763-1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
18. Di Micco, P., Russo, V., Carannante, N., Imperato, M., Rodolfi, S., Cardillo, G., & Lodigiani, C. (2020). Clotting Factors in COVID-19: Epidemiological Association and Prognostic Values in Different Clinical Presentations in an Italian Cohort. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1371. <https://doi.org/10.3390/jcm9051371>
19. Fadini, G. P., Morieri, M. L., Boscari, F., Fioretto, P., Maran, A., Busetto, L., Bonora, B. M., Selmin, E., Arcidiacono, G., Pinelli, S., Farnia, F., Falaguasta, D., Russo, L., Voltan, G., Mazzocut, S., Costantini, G., Ghirardini, F., Tresso, S., Cattelan, A. M., ... Vettor, R. (2020). Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 168, 108374. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108374>
20. Geça, T., Wojtowicz, K., Guzik, P., & Góra, T. (2022). Increased Risk of COVID-19 in Patients with Diabetes Mellitus—Current Challenges in Pathophysiology, Treatment and Prevention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(11), 6555. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116555>
21. Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L. M., Samborskiy, D. V., Sidorov, I. A., Sola, I., & Ziebuhr, J. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and

- naming it SARS-CoV-2. En *Nature Microbiology* (Vol. 5, Número 4, pp. 536-544). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
22. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
23. Han, H., Yang, L., Liu, R., Liu, F., Wu, K., Li, J., Liu, X., & Zhu, C. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(7), 1116-1120. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>
24. Hashim Ibrahim Elbashir, I., Kamal Ali Mohamed, H., Adam Essa, M. E., & Seri, A. (2022). Comparison between D-dimer levels in diabetic and non-diabetic positive COVID-19 adult patients: A hospital-based study. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 5(4). <https://doi.org/10.1002/edm2.349>
25. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
26. Jiménez, P. G., Martín-Carmona, J., & Hernández, E. L. (2020). Diabetes mellitus. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(16), 883-890. <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.09.010>
27. Landstra, C. P., & de Koning, E. J. P. (2021). COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 649525. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649525>
28. Langa, L. S., Sallent, L. V., & Díez, S. R. (2021). Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 28(3), 167-173. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2021.01.005>

29. Liao, D., Zhou, F., Luo, L., Xu, M., Wang, H., Xia, J., Gao, Y., Cai, L., Wang, Z., Yin, P., Wang, Y., Tang, L., Deng, J., Mei, H., & Hu, Y. (2020). Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: A retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*, 7(9), e671-e678. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9)
30. Lima-Martínez, M. M., Carrera Boada, C., Madera-Silva, M. D., Marín, W., & Contreras, M. (2021). COVID-19 y diabetes mellitus: Una relación bidireccional. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 33(3), 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>
31. Liu, Z., Bai, X., Han, X., Jiang, W., Qiu, L., Chen, S., & Yu, X. (2020). The association of diabetes and the prognosis of COVID-19 patients: A retrospective study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 169, 108386. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108386>
32. Llor, C., & Moragas, A. (2020). Coronavirus y atención primaria. *Atención Primaria*, 52(5), 294-296. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.03.002>
33. Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., Kucher, N., Studt, J.-D., Sacco, C., Bertuzzi, A., Sandri, M. T., & Barco, S. (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, 191, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
34. Martín-Rojas, R. M., Pérez-Rus, G., Delgado-Pinos, V. E., Domingo-González, A., Regalado-Artamendi, I., Alba-Urdiales, N., Demelo-Rodríguez, P., Monsalvo, S., Rodríguez-Macías, G., Ballesteros, M., Osorio-Prendes, S., Díez-Martín, J. L., & Pascual Izquierdo, C. (2020). COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system. *European Journal of Haematology*, 105(6), 741-750. <https://doi.org/10.1111/ejh.13501>
35. Martos Pérez, F., Luque del Pino, J., Jiménez García, N., Mora Ruiz, E., Asencio Méndez, C., García Jiménez, J. M., Navarro Romero, F., & Núñez Rodríguez, M. V. (2021a). Comorbidity and prognostic factors on admission in a COVID-19 cohort of a general

- hospital. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 221(9), 529-535. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.05.010>
36. Martos Pérez, F., Luque del Pino, J., Jiménez García, N., Mora Ruiz, E., Asencio Méndez, C., García Jiménez, J. M., Navarro Romero, F., & Núñez Rodríguez, M. V. (2021c). Comorbidity and prognostic factors on admission in a Covid-19 cohort of a general hospital. *Revista Clinica Espanola*, 221(9), 529-535. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.017>
37. Medical Profession Program, Universitas Sriwijaya Faculty of Medicine, Palembang, Indonesia, Hilda, F., Liana, P., Department of Clinical Pathology, Universitas Sriwijaya – Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang, Indonesia, Biomedicine Doctoral Program, D-Dimer as a Sensitive Biomarker of Survival Rate in Patients with COVID-19. *The Eurasian Journal of Medicine*, 54(3), 219-224. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2022.21145>
38. Ministerio de Sanidad. (2021). *Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de Covid-19*.
39. Mirani, M., Favacchio, G., Carrone, F., Betella, N., Biamonte, E., Morengi, E., Mazziotti, G., & Lania, A. G. (2020). Impact of Comorbidities and Glycemia at Admission and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Case Series From an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care*, 43(12), 3042-3049. <https://doi.org/10.2337/dc20-1340>
40. Miró, Ò., Alquézar-Arbé, A., Llorens, P., Martín-Sánchez, F. J., Jiménez, S., Martín, A., Burillo-Putze, G., Jacob, J., García-Lamberechts, E. J., Piñera, P., & del Castillo, J. G. (2021). Comparación de las características demográficas y comorbilidad de los pacientes con COVID-19 fallecidos en hospitales españoles, en función de si ingresaron o no en Cuidados Intensivos. *Medicina Intensiva*, 45(1), 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.09.002>
41. Navarrete-Mejía, P. J., Lizaraso-Soto, F. A., Velasco-Guerrero, J. C., & Loro-Chero, L. M. (2021). Diabetes mellitus e hipertensión arterial como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con Covid-19. *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA*, 13(4), 361-365. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2020.134.766>

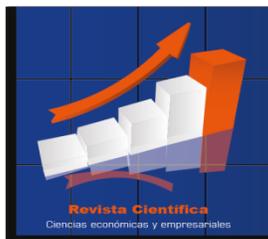
42. Naymagon, L., Zubizarreta, N., Feld, J., van Gerwen, M., Alsen, M., Thibaud, S., Kessler, A., Venugopal, S., Makki, I., Qin, Q., Dharmapuri, S., Jun, T., Bhalla, S., Berwick, S., Christian, K., Mascarenhas, J., Dembitzer, F., Moshier, E., & Tremblay, D. (2020). Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thrombosis Research*, 196, 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.032>
43. Niquini Pereira, R., LanaMartins, R., Pacheco Guilherme, A., Cruz Gonçalves, O., Coelho Codeço, F., CarvalhoMax, L., VillelaAntunes Maciel, D., Da Costa Gomes, M. F., & Bastos, L. S. (2020). Description and comparison of demographic characteristics and comorbidities in SARI from COVID-19, SARI from influenza, and the Brazilian general population. *Cadernos de Saude Publica*, 36(7). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00149420>
44. Organización Mundial de la Salud. (2020). *Información básica sobre la Covid-19*. OMS. <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
45. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
46. Paliogiannis, P., Mangoni, A. A., Dettori, P., Nasrallah, G. K., Pintus, G., & Zinellu, A. (2020). D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Public Health*, 8, 432. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00432>
47. Parks, C., Bounds, R., Davis, B., Caplan, R., Laughery, T., & Zeserson, E. (2019). Investigation of age-adjusted D-dimer using an uncommon assay. *The American Journal of Emergency Medicine*, 37(7), 1285-1288. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.09.035>
48. Quintero-Medrano, S. M., García-Benavente, D., Valle-Leal, J. G., López-Villegas, M. N., & Jiménez-Mapula, C. (2018). Conocimientos sobre diabetes gestacional en embarazadas de un Hospital Público del Noroeste de México. Resultados de una encuesta. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 83(3), 250-256. <https://doi.org/10.4067/s0717-75262018000300250>

49. Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefe, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with Covid-19 in the New York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(20), 2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
50. Rod, J. E., Oviedo-Trespalacios, O., & Cortes-Ramirez, J. (2020). A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Revista de Saúde Pública*, 54, 60. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002481>
51. Rodríguez, A., Moreno, G., Gómez, J., Carbonell, R., Picó-Plana, E., Benavent Bofill, C., Sánchez Parrilla, R., Trefler, S., Esteve Pitarch, E., Canadell, L., Teixido, X., Claverias, L., Bodí, M., Bastón Paz, N., Sarvisé Buil, C., Gómez Bertomeu, F., Recio Comi, G., Martín Grau, C., Montolio Breva, S., ... Mayol, E. (2020). Infección grave por coronavirus SARS-CoV-2: Experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020. *Medicina Intensiva*, 44(9), 525-533. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.05.018>
52. Sabbatinelli, J., Matakchione, G., Giuliani, A., Ramini, D., Rippo, M. R., Procopio, A. D., Bonafè, M., & Olivieri, F. (2022). Circulating biomarkers of inflammaging as potential predictors of COVID-19 severe outcomes. *Mechanisms of Ageing and Development*, 204, 111667. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111667>
53. Sánchez Valverde, A. J., Aparicio Díaz, K., Miranda Temoche, C. E., Castillo Caicedo, C. R., Arellano Hernández, N. B., Sánchez Valverde, A. J., Aparicio Díaz, K., Miranda Temoche, C. E., Castillo Caicedo, C. R., & Arellano Hernández, N. B. (2021). Covid-19: Epidemiología, virología y transmisibilidad. *Revista Eugenio Espejo*, 15(3), 90-104. <https://doi.org/10.37135/ee.04.12.10>
54. Saurabh, A., Dey, B., Raphael, V., Deb, P., Khonglah, Y., & Tiewsoh, I. (2021). Role of Coagulation Profile in Predicting Disease Severity Among Patients of COVID-19. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.19124>

55. Shang, J., Wang, Q., Zhang, H., Wang, X., Wan, J., Yan, Y., Gao, Y., Cheng, J., Li, Z., & Lin, J. (2021). The Relationship Between Diabetes Mellitus and COVID-19 Prognosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China. *The American Journal of Medicine*, 134(1), e6-e14. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.033>
56. Shi, Q., Zhang, X., Jiang, F., Zhang, X., Hu, N., Bimu, C., Feng, J., Yan, S., Guan, Y., Xu, D., He, G., Chen, C., Xiong, X., Liu, L., Li, H., Tao, J., Peng, Z., & Wang, W. (2020). Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care*, 43(7), 1382-1391. <https://doi.org/10.2337/dc20-0598>
57. Shivani, A., Schechter, C., Southern, W., Crandall, J. P., & Tomer, Y. (2020). Preadmission diabetes-specific risk factors for mortality in hospitalized patients with diabetes and coronavirus disease 2019. *Diabetes Care*, 43(10), 2339-2344. <https://doi.org/10.2337/dc20-1543>
58. Singh, A. K., & Khunti, K. (2020). Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: A narrative review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 165, 108266. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108266>
59. Speight, J., & Pouwer, F. (2019). Diabetes mellitus, type 1. En *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine: Third Edition* (pp. 477-480). StatPearls Publishing. <https://doi.org/10.29309/tpmj/2017.24.12.614>
60. Sutter, W., Duceau, B., Vignac, M., Bonnet, G., Carlier, A., Roussel, R., Trimaille, A., Pommier, T., Guillemot, P., Sagnard, A., Pastier, J., Weizman, O., Giordano, G., Cellier, J., Geneste, L., Panagides, V., Marsou, W., Deney, A., Karsenty, C., ... Potier, L. (2021). Association of diabetes and outcomes in patients with COVID-19: Propensity score-matched analyses from a French retrospective cohort. *Diabetes & Metabolism*, 47(4), 101222. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.101222>
61. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

62. Tomar, B. S., Singh, M., Nathiya, D., Sharma, A., Sharma, E., Bareth, H., Suman, S., Ruparelia, D. P., Patel, J. B., & Gajera, V. K. (2021). Prevalence of Symptoms in Patients Discharged from COVID Care Facility of NIMS Hospital: Is RT PCR Negativity Truly Reflecting Recovery? A Single-Centre Observational Study. *International Journal of General Medicine, Volume 14*, 1069-1078. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S295499>
63. Torres-Tamayo, M., Caracas-Portillo, N. A., Pena-Aparicio, B., Juarez-Rojas, J. G., Medina-Urrutia, A. X., & Martínez-Alvarado, M. del R. (2020). Coronavirus infection in patients with diabetes. *Archivos de Cardiología de Mexico, 90*, 67-76. <https://doi.org/10.24875/ACM.M20000068>
64. Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación, Centro de Investigación de Infectología e Inmunología. Lima, Perú.: La importancia del antes y el después. *Horizonte Médico (Lima), 20(2)*, e1231. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.14>
65. Valero Cedeño, N. (2022a). EDITORIAL ¿Diabetes post COVID-19? *Investigación Clínica, 63(1)*, 1-5. <https://doi.org/10.54817/IC.v63n1a00>
66. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA, 323(11)*, 1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
67. Wang, L., Yang, L. M., Pei, S. F., Chong, Y. Z., Guo, Y., Gao, X. L., Tang, Q. Y., Li, Y., & Feng, F. M. (2021). CRP, SAA, LDH, and DD predict poor prognosis of coronavirus disease (COVID-19): A meta-analysis from 7739 patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 81(8)*, 679-686. <https://doi.org/10.1080/00365513.2021.2000635>
68. West, C. P., Montori, V. M., & Sampathkumar, P. (2020). Covid-19 Testing: The Threat of False-Negative Results. En *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 95, Número 6, pp. 1127-1129). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.004>
69. Yeh, H.-C., Kraschnewski, J. L., Kong, L., Lehman, E. B., Heilbrunn, E. S., Williams, P., Poger, J. M., Francis, E., & Bryce, C. L. (2022c). Hospitalization and mortality in patients

- with Covid-19 with or at risk of type 2 diabetes: Data from five health systems in Pennsylvania and Maryland. *BMJ open diabetes research & care*, 10(3), e002774. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-002774>
70. Zhang, G., Hu, C., Luo, L., Fang, F., Chen, Y., Li, J., Peng, Z., & Pan, H. (2020). Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology*, 127, 104364. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>
71. Zhang, P., Wang, M., Wang, Y., Wang, Y., Li, T., Zeng, J., Wang, L., Li, C., & Gong, Y. (2021). Risk factors associated with the progression of COVID-19 in elderly diabetes patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 171, 108550. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108550>
72. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
73. Zhou, P., Xing Lou, Y., Xian Guang, W., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Hao Rui, S., Yan Zhu, B. L., Chao Lin, H., Hui Dong, C., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Ren Di, J., Mei Qin, L., Chen, Y., Xu Rui, S., Wang, X., Xiao Shuang, Z., ... Zheng Li, S. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
74. Zhou, W., Ye, S., Wang, W., Li, S., Hu, Q., & Masaki, T. (2020). Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia. *Journal of Diabetes Research*, 2020, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2020/3918723>
75. Zhu, L., She, Z.-G., Cheng, X., Qin, J.-J., Zhang, X.-J., Cai, J., Lei, F., Wang, H., Xie, J., Wang, W., Li, H., Zhang, P., Song, X., Chen, X., Xiang, M., Zhang, C., Bai, L., Xiang, D., Chen, M.-M., ... Li, H. (2020). Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 31(6), 1068-1077.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>



©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).