

## Infección por coronavirus en pacientes con diabetes

### *Coronavirus infection in patients with diabetes*

Margarita Torres-Tamayo, Nacú A. Caracas-Portillo, Berenice Peña-Aparicio, Juan G. Juárez-Rojas, Aida X. Medina-Urrutia y María del R. Martínez-Alvarado\*

Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

#### Resumen

*La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, compleja, multifactorial, que se caracteriza por alteración en el metabolismo de la glucosa, las grasas y las proteínas. Los pacientes que la padecen con frecuencia cursan con hiperglucemia y la enfermedad arterial coronaria es la principal causa de muerte. Las comorbilidades que se asocian a la diabetes son: sobrepeso y obesidad, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia aterogénica y en algunos pacientes enfermedad vascular periférica, daño renal, neuropatía y retinopatía. El descontrol crónico de la enfermedad se asocia a mayor susceptibilidad a infecciones, las cuales generalmente cursan con pocos síntomas, pero generalmente se magnifica la hiperglucemia, lo cual empeora el curso de las infecciones. Desde diciembre de 2019, cuando se identificó la enfermedad producida por uno de los coronavirus (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave, SARS-CoV-2) y que ha sido llamada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ha habido algunos reportes que asocian la presencia de diabetes con un mayor riesgo de mortalidad. En este artículo de revisión nos hemos enfocado en cuatro puntos específicos: 1) epidemiología de la prevalencia y de la mortalidad de COVID 19 en la población general y en la población con diabetes mellitus tipo 2; 2) fisiopatología relacionada con la unión del SARS-CoV-2 a los receptores en sujetos con diabetes; 3) la respuesta inmunológica inducida por el SARS-CoV-2, y 4) el tratamiento ambulatorio y hospitalario que se recomienda en los pacientes con diabetes que se infectan con SARS-CoV-2.*

**Palabras clave:** Infección. Coronavirus. Diabetes.

#### Abstract

*Diabetes mellitus is a complex, multifactorial, chronic disease characterized by impaired metabolism of glucose, fats and proteins. Patients who suffer from it frequently have hyperglycemia and coronary artery disease is the leading cause of death. The comorbidities associated with diabetes are overweight and obesity, systemic arterial hypertension, atherogenic dyslipidemia and in some patients peripheral vascular disease, kidney damage, neuropathy and retinopathy. Chronic lack of control of the disease is associated with increased susceptibility to infections, which generally have few symptoms, but hyperglycemia is generally magnified, which worsens the course of infections. Since December 2019, when the disease*

#### Correspondencia:

\*María del R. Martínez Alvarado

Departamento de Endocrinología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Juan Badiano, 1

Col. Belisario Domínguez, Sección XVI, Tlalpan

C.P. 14080, Ciudad de México, México

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02-05-2020

Fecha de aceptación: 08-05-2020

DOI: 10.24875/ACM.M20000068

Disponible en internet: 26-05-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(Supl):67-76

[www.archivoscardiologia.com](http://www.archivoscardiologia.com)

caused by one of the coronaviruses (coronavirus 2 of severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV-2) was identified and has been called coronavirus disease 2019 (COVID-19), there have been some reports that associate the presence of diabetes with an increased risk of mortality. In this review article we have focused on four specific points: 1) epidemiology of the prevalence and mortality of COVID 19 in the general population and in the population with type 2 diabetes mellitus; 2) pathophysiology related to the binding of SARS-CoV-2 to receptors in subjects with diabetes; 3) the immune response induced by SARS-CoV-2, and 4) the outpatient and hospital treatment recommended in patients with diabetes who become infected with SARS-CoV-2.

**Key words:** Infection. Coronavirus. Diabetes.

## Antecedentes

El coronavirus (CoV) es un virus-ARN con apariencia típica en forma de corona, debido a la presencia de glucoproteínas puntiagudas sobre su envoltura. Existen cuatro géneros diferentes de este virus:  $\alpha$ -CoV,  $\beta$ -CoV,  $\delta$ -CoV y  $\gamma$ -CoV<sup>1</sup>. Los CoV que afectan a los humanos se han dividido en aquellos con baja o alta patogenicidad. Los primeros infectan las vías respiratorias superiores y causan un cuadro respiratorio leve o moderado; los de alta patogenicidad afectan también las vías respiratorias inferiores como el *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus* (MERS-CoV) o el *Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus* (SARS-CoV), incluido el tipo 2 (SARS-CoV-2), que es causante de la pandemia actual. La neumonía severa se ha asociado a una rápida replicación viral, infiltración celular inflamatoria masiva y elevación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias que producen daño pulmonar agudo y síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS, del inglés *acute respiratory distress syndrome*).

En México, la Secretaría de Salud ha reportado que la hipertensión arterial, la diabetes y la obesidad son los tres factores de riesgo más importantemente asociados a mortalidad por infección con SARS-CoV-2 (<https://coronavirus.gob.mx/datos/>, revisado el 20 de abril de 2020). Por otro lado, los sujetos de edad mayor a 65 años con enfermedades preexistentes como hipertensión, diabetes, enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular, pulmonar obstructiva crónica y renal tienen peores desenlaces cuando se infectan con SARS-CoV-2. Sin embargo, los mecanismos de esta asociación aún se desconocen. El presente artículo de revisión aborda aspectos generales de la infección con SARS-CoV-2, con un enfoque hacia los pacientes que presentan diabetes *mellitus* (DM) tipo 2.

Los CoV comprenden una gran familia de virus que son comunes en humanos y en animales (camellos, vacas, gatos y murciélagos). En ocasiones los CoV de animales infectan a los humanos y posteriormente se

transmiten de humano a humano, como ha sucedido con el MERS-CoV, el SARS-CoV y en particular el SARS-CoV-2, causante de la enfermedad conocida como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)<sup>1</sup>. En diciembre de 2019, el SARS-CoV-2 se identificó como causante de infecciones del tracto respiratorio inferior en Wuhan, China. Debido a la rápida diseminación de la COVID-19 en este país y en otras partes del mundo, en marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) designó el estado pandémico de la enfermedad<sup>1</sup>.

Aunque el modo de transmisión inicial de SARS-CoV-2 es desconocido, investigaciones epidemiológicas en un mercado de Wuhan sugieren el inicio de la enfermedad por consumo de víboras y posteriormente de murciélagos. Conforme la diseminación aumentó, la transmisión persona a persona y los fómites han mostrado ser la principal forma de contagio<sup>2</sup>. Las secreciones del tracto respiratorio durante estornudos, tos o el habla, pueden favorecer el contagio entre individuos, debido a que las gotículas de un paciente positivo para SARS-CoV-2 entran en contacto con las mucosas de un sujeto sano. El contacto con una superficie contaminada también puede favorecer el contagio cuando se tocan ojos, nariz o boca, después de tocar superficies contaminadas. Aunque los pacientes son más contagiosos cuando están sintomáticos<sup>2</sup>, algunos pueden transmitir la enfermedad aun antes de presentar los síntomas<sup>3,4</sup>. El contacto con otros fluidos corporales, como la orina y las heces de pacientes infectados, se ha propuesto como otra forma de transmisión de la COVID-19, pero con menos probabilidad. Aunque también se han descrito dos casos de recién nacidos positivos para SARS-CoV-2 y provenientes de madres positivas para el virus, se desconoce el modo de esta transmisión<sup>5,6</sup>. La tasa de mortalidad en SARS-CoV y MERS-CoV en embarazadas es del 25 y el 40% respectivamente. Con respecto a la COVID-19, solo se ha reportado un caso de muerte materno/fetal<sup>7</sup>.

## Aspectos epidemiológicos de la enfermedad

La enfermedad por SARS-CoV-2 ha surgido como una enfermedad rápidamente contagiable. La severidad de esta enfermedad ha variado desde una gripe autolimitada hasta neumonía fulminante, falla respiratoria y muerte. La aparición de nuevos casos es mayor en número fuera de China, lo que llevó a la OMS a declarar una pandemia. Según worldometers.info, el 20 de abril de 2020 había 2,436,811 casos reportados como positivos para COVID-19, con 638,078 pacientes recuperados y 167,278 defunciones en todo el mundo; mientras que para México se reportan 8,261 casos, con 2,627 pacientes recuperados y 686 muertes.

## Espectro de la enfermedad

La mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 son autolimitadas (~80%). La COVID-19 causa manifestaciones más severas en personas ancianas y en aquellas con numerosos problemas médicos de fondo. De acuerdo con lo reportado por los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) de China<sup>8</sup>, que incluye 44,500 infecciones confirmadas, la COVID-19 se presenta de la siguiente manera:

- En forma leve, el 81% de los casos.
  - En forma severa, el 14% de los casos (hipoxemia, >50% de la superficie pulmonar afectada en 24 a 48 horas).
  - En forma crítica o severa, el 5% de los casos (falla respiratoria, choque, disfunción multiorgánica).
- La tasa de mortalidad se cifra en un 6.8%.

## Morbimortalidad

Hasta el 5 de marzo de 2020, de 95,333 casos confirmados como positivos para COVID-19 en todo el mundo, se reporta una tasa de mortalidad del 3.4% (reporte de situación n.º 45 OMS, del 5 de marzo del 2020)<sup>9</sup>. La tasa de mortalidad más baja reportada es del 1.4%, y considera datos de 1,099 pacientes atendidos en 552 hospitales de China continental<sup>10</sup>. Por otro lado, en una serie de 174 pacientes confirmados para COVID-19 se investigó la presencia de factores de riesgo de progresión y pronóstico de la enfermedad. De los 174 pacientes, aquellos con diabetes y sin otras comorbilidades (n = 24) presentaron mayor riesgo de neumonía severa. Además, los pacientes con diabetes también se caracterizaron por tener valores más altos de marcadores de inflamación y coagulación. Por otro

lado, comparados con los sujetos sin diabetes, los pacientes con diabetes tuvieron una prevalencia mayor de enfermedad cardiovascular (32 vs. 14%) pero menor de fiebre (59.5 vs. 83.2%). Los datos bioquímicos mostraron además que los pacientes con diabetes tenían cifras más altas de proteína C reactiva (PCR) (32.8 vs. 16.3), velocidad de sedimentación globular (67 vs. 23) y dímero D (1.15 vs. 0.54). En contraste, la cuenta absoluta de linfocitos (0.86 vs. 0.97), eritrocitos (3.9 vs. 4.17) y los niveles de hemoglobina (117 vs. 127) fueron significativamente más bajos en el grupo de pacientes con diabetes. La exclusión de pacientes con otro tipo de comorbilidades mostró que a pesar de no haber diferencia en la sintomatología basal ni en la prevalencia de sexo, los pacientes con diabetes se caracterizaron por ser de mayor edad (61 vs. 32 años) y tener una frecuencia más alta de náuseas y vómitos. La comparación de las tomografías de tórax mostró que los pacientes con diabetes mostraron alteraciones patológicas más severas que las observadas en los pacientes sin diabetes ( $P < 0.04$ ). Finalmente, el análisis mostró que la mortalidad fue más elevada entre los pacientes con diabetes (16.3%) comparados con aquellos sin diabetes (0%)<sup>11</sup>.

## Incremento de mortalidad por COVID-19 asociada a diabetes

Inicialmente los datos de COVID-19 y diabetes eran escasos y contradictorios<sup>12</sup>. En un estudio que incluyó 140 pacientes con COVID-19, la diabetes no fue un factor de severidad de la enfermedad<sup>13</sup>. Asimismo, Ruan Q., et al. reportaron en otra serie de 150 casos con COVID que no hubo diferencia en la frecuencia de diabetes entre los que fallecieron y los que fueron dados de alta (18 vs. 16%;  $P = 0.88$ )<sup>14</sup>. En el análisis de 11 estudios que evaluaron anomalías bioquímicas de pacientes con COVID-19 no se encontró asociación de los valores de glucosa ni de la presencia de diabetes con la severidad de la enfermedad<sup>15</sup>. Por otro lado, en una serie de casos que incluyó 138 pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19, un tercio de ellos tenía factores de riesgo entre los que estaba la diabetes<sup>16</sup>. En un reporte de 26 defunciones causadas por COVID-19 en Wuhan, China, se encontró que el 42.3% de las muertes se asociaron a la presencia de diabetes<sup>17</sup>. En contraste, un reporte del CDC chino que incluyó a 72,314 casos con COVID-19 mostró que la mortalidad estaba incrementada en sujetos con diabetes, en comparación con aquellos que no tenían esta enfermedad (7.3 vs. 2.3%)<sup>8</sup>. Los datos reportados

sugieren que los pacientes con diabetes podrían tener mayor riesgo de desarrollar complicaciones cuando presentan infección por SARS-CoV-2. No obstante, no parece que la diabetes por sí misma incremente la susceptibilidad de los pacientes a las infecciones<sup>18</sup>.

## Diabetes e inflamación

La diabetes es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por múltiples alteraciones metabólicas y vasculares que pueden afectar la respuesta a diversos gérmenes. La hiperglucemia y la resistencia a la insulina promueven una mayor síntesis de productos finales de glucosilación, citocinas proinflamatorias y estrés oxidativo, además de estimular la producción de moléculas de adhesión que median la inflamación. Este proceso inflamatorio puede influir como un mecanismo subyacente que conduce a mayor propensión para infecciones<sup>19</sup>.

La diabetes mal controlada se relaciona con una respuesta inhibida de los linfocitos, así como con un deterioro en el funcionamiento de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Además, existe una disfunción tanto en la reacción de hipersensibilidad de tipo retardado y en la activación del complemento en pacientes descompensados<sup>20</sup>. En modelos animales de diabetes se han observado cambios estructurales en el tejido pulmonar, asociados con un aumento de la permeabilidad vascular y el colapso del epitelio alveolar<sup>21</sup>. Por otro lado, los pacientes con diabetes generalmente presentan una reducción significativa en la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado en un segundo<sup>22</sup>.

## Infección por coronavirus

Tras la exposición, los CoV se unen a las células mediante una proteína «espiña», la cual es escindida por una proteasa de la célula huésped, lo que permite que el virus ingrese y se replique. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que se expresa ampliamente en el tracto respiratorio, corazón, riñones, intestinos, neuronas cerebrales, endotelio de arterias y venas, células inmunitarias y páncreas, ha sido identificada como uno de los principales receptores para el SARS-CoV-2<sup>23</sup>.

Los pacientes con COVID-19 comúnmente muestran linfocitopenia y en menor medida trombocitopenia y leucopenia; estas últimas son más destacadas entre pacientes con la forma grave de la enfermedad. Además, se ha reportado que la gravedad de la infección

se asocia con los niveles elevados de citocinas proinflamatorias (interleucina [IL] 6, PCR) y con mayor actividad de coagulación, definida por concentraciones elevadas de dímero D que adicionalmente se asocia a mal pronóstico del paciente con COVID-19<sup>15</sup>. En la diabetes, además del marcado proceso inflamatorio, se produce un desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, con niveles aumentados de factores de coagulación e inhibición relativa del sistema fibrinolítico (inmunotrombosis). Al mismo tiempo, tanto la resistencia a la insulina como la diabetes están asociadas con disfunción endotelial y aumento en la agregación y activación de las plaquetas, lo que favorece el desarrollo del estado protrombótico y de hipercoagulación<sup>24</sup>.

Estudios en animales con SARS-CoV identificaron que la edad avanzada se relaciona con defectos en la función de las células T y células B con elevados marcadores de inflamación. Esto sugiere que la diabetes sola o en combinación con edad avanzada, hipertensión y/o enfermedades cardiovasculares que se caracterizan por estados proinflamatorios pueden contribuir a la replicación del SARS-CoV-2 y a una respuesta proinflamatoria más prolongada, que conduciría a una forma de la enfermedad más severa y finalmente más letal<sup>25</sup>.

## Infección por coronavirus y control glucémico en pacientes con diabetes hospitalizados

La infección por SARS-CoV-2 desencadena condiciones de mayor estrés en personas con diabetes, lo que genera incremento en la liberación de hormonas hiperglucémicas como glucocorticoides y catecolaminas, que favorecen el aumento de la variabilidad y la concentración de la glucosa sanguínea<sup>11</sup>. Por otro lado, un estudio realizado en 29 pacientes con COVID-19 y diabetes mostró que el 69% de los pacientes tuvieron valores no deseables de glucosa capilar preprandial y posprandial, además de que el 10.3% sufrieron al menos un episodio de hipoglucemia (glucosa <70 mg/dl)<sup>26</sup>. Aunque se ha descrito que la hipoglucemia moviliza monocitos proinflamatorios y aumenta la reactividad plaquetaria, lo que contribuye a una mayor mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes, se desconoce con precisión el mecanismo de la respuesta inflamatoria e inmunitaria en estos pacientes, así como el efecto de la hiperglucemia y la hipoglucemia sobre la virulencia del SARS-CoV-2 o viceversa<sup>27</sup>. A pesar de lo antes señalado, Guo, et al.<sup>11</sup> reportaron que del total de pacientes con diabetes que usaba insulina antes de

su hospitalización por contagio con SARS-CoV-2, el 29.2% aumentó la dosis de insulina después del egreso y el 37.5% de los pacientes que tomaban medicamentos orales antes del ingreso comenzaron con terapia de insulina después del ingreso. Lo anterior destaca un control glucémico deficiente en pacientes con diabetes durante la hospitalización por COVID-19. Aunque se ha descrito que los estados inflamatorios agudos y las respuestas agudas al estrés pueden elevar los niveles de glucosa, los autores sugieren que el SARS-CoV-2 puede dañar las células de los islotes pancreáticos. Esta hipótesis estaría apoyada por el estudio realizado durante el primer brote de CoV de SARS 2003 en China, en el que se identificó que la diabetes se desarrolló dentro de las dos semanas posteriores a la hospitalización en 20 de 39 pacientes que no tenían diabetes antes del contagio por SARS. Aunque el diagnóstico de diabetes pareció ser transitorio, ya que solo seis pacientes permanecieron con diabetes al egreso y únicamente en dos fue permanente, el estudio *post mortem* de un paciente mostró una fuerte tinción de la enzima ECA2 en los islotes pancreáticos del paciente con SARS<sup>28</sup>. De forma anecdótica, Joshua Millers refiere que los pacientes con diabetes e infección por SARS-CoV-2 desarrollan deficiencia insulínica y requieren infusiones de insulina tan altas como 30-40 unidades/hora, sin estar relacionadas con el efecto de uso de esteroides. La glucotoxicidad parece estar presente incluso en pacientes con un control glucémico adecuado, manifestándose desde disglucemia hasta cetoacidosis diabética.

Jean-François Gautier, del Hospital Lariboisière (París), reportó que la diabetes de nueva aparición fue descubierta en el contexto de la positividad de la COVID-19, ya que aproximadamente el 30% de los pacientes que ingresaron al hospital con COVID-19 era portador de diabetes. Aunque la mayoría tenía diabetes tipo 2, un paciente con dificultad respiratoria grave y cetoacidosis diabética fue diagnosticado con diabetes tipo 1 al requerir terapia con insulina de inmediato. Al parecer, la infección por el SARS-CoV-2 desenmascaró la diabetes.

Aunque actualmente se reconoce la edad avanzada, la presencia de diabetes, hipertensión u obesidad severa como promotores de morbilidad y mortalidad en pacientes con COVID-19<sup>29-32</sup>, se ha reportado que las concentraciones de glucosa en plasma y la presencia de diabetes predicen de manera independiente la morbilidad y mortalidad de estos pacientes<sup>[4]</sup>. Como se ha descrito previamente, algunos de los mecanismos que podrían contribuir con el aumento en la susceptibilidad para

COVID-19 en pacientes con diabetes son los siguientes: a) unión celular de mayor afinidad y entrada de virus eficiente; b) eliminación viral disminuida; c) disminución de la función de las células T; d) aumento de la susceptibilidad a la hiperinflamación y el síndrome de tormenta de citocinas, y e) presencia de enfermedad cardiovascular<sup>33</sup>.

## **Inmunidad e infección por SARS-CoV-2**

El análisis de las implicaciones de la respuesta inmunitaria en el contexto de la presencia de DM y su respuesta ante una infección viral, pueden dar luz respecto al incremento en la severidad de la enfermedad por SARS-CoV-2 en la DM. La inmunidad innata, primera línea de defensa contra el SARS-CoV-2, se encuentra comprometida durante períodos cortos de hiperglucemia y en pacientes con diabetes descontrolada, lo que permite la proliferación del patógeno en el huésped<sup>20,34</sup>. Por otro lado, la diabetes se caracteriza por una respuesta exagerada de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tisular (TNF) y las IL 1 y 6, lo que puede inducir una respuesta exagerada ante un estímulo, como se ha observado en pacientes con COVID-19 complicados que presentan ARDS<sup>35</sup>. Es escasa la información que se ha generado durante la pandemia relacionada con este tema, pero en un reporte de 99 casos en Wuhan se encontró incremento en los neutrófilos totales (38%), en la IL-6 (52%) y en la PCR (84%), mientras que los linfocitos disminuyeron un 35%<sup>36</sup>. En otro reporte de 41 pacientes admitidos en un hospital de Wuhan, la mediana de edad fue de 49 años (rango intercuartil: 41-58), el 73% de los pacientes fueron hombres y el 32% tenía comorbilidades (diabetes 20%, hipertensión 32% y enfermedad cardiovascular 15%). Todos estos pacientes tuvieron neumonía documentada por tomografía de tórax y la presencia de neutrofilia y linfocitopenia se asoció con la severidad de la enfermedad y con la mortalidad. Además, los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI) tuvieron cifras elevadas de citocinas en plasma (IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inducida por interferón [IFN] 10, proteína quimiotáctica de monocitos 1, proteína inhibidora de monocitos 1A y TNF) comparados con aquellos que no estuvieron en la UCI<sup>36</sup>.

## **Respuesta inmunitaria innata**

La respuesta inmunitaria innata durante la infección por virus se caracteriza por la expresión del IFN tipo 1

y una cascada de acontecimientos subsecuentes que permiten el control de la replicación viral y la inducción de una respuesta inmunitaria adaptativa efectiva. Durante la infección, el SARS-CoV-2 utiliza como receptor la ECA2, la cual está principalmente expresada en células pulmonares llamadas células alveolares tipo 2<sup>37</sup>. Algunos CoV como el SARS-CoV infectan directamente a macrófagos y células T<sup>35</sup>; sin embargo, se ignora si el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de infectar alguna célula inmunitaria, debido a que solamente un porcentaje mínimo de monocitos/macrófagos expresan ECA2 en el pulmón. No se descarta la existencia de otros receptores que participen durante esta infección<sup>37</sup>. Para iniciar la respuesta antiviral, las células inmunitarias innatas necesitan reconocer la invasión del virus, frecuentemente mediante patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Los PAMP contienen ARN genómico viral o ARN intermediario producido durante la replicación y son reconocidos por receptores endosomales de ARN, el receptor parecido a Toll 3, el receptor parecido a Toll 7 y el sensor citosólico de ARNr, gen inducible de ácido retinoico I/gen asociado a diferenciación de melanoma 5. Estos eventos de reconocimiento activan la cascada de señalización por medio del factor nuclear- $\kappa$ B y el factor regulador de IFN 3, con la consecuente translocación nuclear. En el núcleo, estos factores de transcripción inducen la expresión de IFN tipo 1 y otras citocinas proinflamatorias, lo que representa la primera línea de defensa contra la infección viral. El IFN tipo 1 activa la vía JAK-STAT por medio del IFNAR, lo que produce que las cinasas JAK1 y TYK2 fosforelen STAT1 y STAT2. Las STAT1/2 se unen con el factor regulador de IFN 9, lo que permite su entrada al núcleo para iniciar la transcripción de genes estimulados por IFN tipo 1 bajo el control del elemento de respuesta estimulado por IFN, que contiene promotores, lo que finalmente debería suprimir la replicación viral y su diseminación en estadios tempranos de la enfermedad<sup>38</sup>. La respuesta del IFN tipo 1 a la infección viral por SARS-CoV y MERS-CoV está suprimida. Se ignora si esta supresión también se presenta con el SARS-CoV-2, aunque podría resultar plausible, pero especulativo, debido a la similitud en la secuencia genómica del SARS-CoV-2 con el SARS-CoV y el MERS-CoV (79 y 50%, respectivamente). Es posible que en la infección por SARS-CoV-2 ocurra un escenario parecido a la infección letal por SARS-CoV o MERS-CoV, en donde se ha observado un influjo incrementado de neutrófilos y de monocitos-macrófagos<sup>35,39</sup>. En un modelo experimental, la causa de neumonía letal fue la

desregulación del IFN tipo 1 y de la respuesta inflamatoria de monocitos-macrófagos<sup>40</sup>. Con base en datos previos de infección por CoV, la respuesta inmunitaria participa de forma muy importante, por lo que una respuesta tardía o suprimida se asocia con gravedad del daño pulmonar. La replicación viral activa tardía produce un aumento en el IFN tipo I y en el influjo de neutrófilos y macrófagos que desencadenan una «tormenta» de citocinas proinflamatorias. En la infección por SARS-CoV-2 la neutrofilia y la linfocitopenia presentes en los pacientes graves posiblemente reflejan un retraso en la respuesta del IFN tipo 1 y en el control viral en la fase temprana de la infección.

## Respuesta inmunitaria adaptativa

La respuesta inmunitaria de células Th1 es crucial en la respuesta adaptativa en las infecciones virales. El microambiente de citocinas generadas por células presentadoras de antígenos representa la respuesta de las células T. Las células T de ayuda dirigen la respuesta total adaptativa, mientras que las células T citotóxicas son esenciales en la muerte de las células infectadas por el virus. La respuesta inmunitaria humoral, principalmente la producción de anticuerpos neutralizantes, tiene un papel protector al limitar la infección en una fase tardía y previene una futura reinfección. En un estudio, los sueros de cinco pacientes infectados con COVID 19 mostraron reactividad cruzada con el SARS-CoV, pero no con otros CoV. Estos sueros también fueron capaces de neutralizar el SARS-CoV-2 en un ensayo *in vitro*, lo que sugiere una respuesta humoral adecuada<sup>41</sup>. En infección por SARS-CoV se reportó que la respuesta de células T CD8+ fue más frecuente y de mayor magnitud que la de células T CD4+. Evidencia actual sólida indica que la respuesta tipo Th1 es la clave para el control de las infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV, y probablemente también para SARS-CoV-2. La respuesta de células T CD8+, aunque es crucial, requiere estar controlada para evitar patología pulmonar.

## Mecanismos de evasión inmunitaria

Algunos reportes indican que los CoV están particularmente adaptados para evadir y disminuir la respuesta inmunitaria humana. Lo anterior podría explicar el largo periodo de incubación de 2-11 días en promedio, comparado con 1-4 días de la influenza<sup>42</sup>. En resumen, la mayoría de mecanismos inhiben la respuesta inmunitaria innata, especialmente el reconocimiento y la

señalización del IFN tipo 1. Las proteínas virales incluyen proteínas de membrana, no estructurales (NS) y otras proteínas (p. ej., NS4a, NS4b y NS15) y representan moléculas claves en la modulación de la inmunidad del huésped. De acuerdo con lo mencionado previamente, el análisis de dos individuos infectados con MERS-CoV con diferente severidad reportó que la respuesta del IFN tipo 1 fue muy inferior en el paciente que murió, comparado con el que se recuperó<sup>43</sup>. Para la evasión adaptativa inmunitaria, la presentación de antígenos por la vía del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y clase II estuvo regulado a la baja cuando macrófagos o células dendríticas se infectaron con MERS-CoV, lo cual podría disminuir marcadamente la activación de células T<sup>44</sup>.

## Manejo y tratamiento en pacientes con diabetes y COVID-19

Informes recientes realizados en diferentes países sobre la COVID-19 indican que la presencia de diabetes está relacionada con una mayor mortalidad y mayor necesidad de cuidados intensivos durante el contagio por COVID-19<sup>45</sup>. En general, los pacientes con diabetes son más susceptibles a las infecciones, debido a un estado inflamatorio y prooxidativo crónico que impacta negativamente en el perfil glucémico y deteriora la homeostasis glucémica y la sensibilidad periférica a la acción de la insulina. Se desconoce si el descontrol crónico de la diabetes contribuye con la virulencia de la expresión de COVID-19<sup>46</sup>. Como medida preventiva en este grupo de pacientes, es importante indicar vacunarse contra la influenza y la neumonía. Esto último puede disminuir las posibilidades de neumonía bacteriana secundaria después de una infección viral respiratoria, sin embargo, los datos de la epidemia por COVID-19 aún no están disponibles<sup>47</sup>.

Aunque los datos sobre el manejo de la diabetes y la COVID-19 aún son escasos, existen algunas posiciones y/o recomendaciones planteadas por diferentes sociedades médicas. En general, estas recomendaciones pueden aplicarse en países con alto nivel de escolaridad, en donde la mayoría de la población tiene acceso a los servicios de salud y en donde es probable la comunicación vía internet entre los pacientes y los especialistas.

Los pacientes con diabetes y COVID-19 que presentan síntomas leves a moderados (sin compromiso respiratorio) se pueden atender en el hogar sin la necesidad de realizar visitas físicas al consultorio.

Adicionalmente, en las instituciones de salud como el Instituto Mexicano del Seguro Social, la Secretaría de Salud y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del Estado se recomienda que los familiares de los pacientes contagiados acudan por las recetas médicas y por los medicamentos. También existe un centro de atención telefónica para que los pacientes que tienen dudas relacionadas con el COVID-19 puedan ser informados y en caso de ser necesario, instruidos para acudir a las unidades hospitalarias. Finalmente, también existe un porcentaje de pacientes que continúa acudiendo a sus consultas privadas y otros que se ponen en contacto con sus médicos mediante las redes sociales. A continuación se mencionan algunas recomendaciones que se han establecido en algunos países.

- En países del primer mundo, los pacientes envían mensajes directos a sus médicos tratantes, externando preguntas y preocupaciones. En estos casos, la mayoría de las plataformas de expedientes clínicos ofrecen la opción de registrarse en un portal que se vincula a la dirección de correo electrónico de manera confidencial. También se pueden enviar mediciones de glucosa sanguínea, ya sea trascribiendo o adjuntando las descargas de los medidores de glucosa en sangre capilar o de técnicas de monitoreo continuo de glucosa.
- Se requiere que los sistemas de atención mantengan un mecanismo automatizado o servicio de contestación, ya que muchos pacientes mayores podrían estar desafinados por la tecnología. Un médico de guardia o un profesional de la salud aliado pueden ser vitales a este respecto.
- Encuentros de telemedicina con interacción audiovisual cara a cara. Tales instancias proporcionan un nivel similar de satisfacción del paciente y del proveedor al de las visitas reales, y el examen se presta también a la apariencia general y a la inspección. Estas visitas pueden convertirse en la forma habitual si la pandemia continúa por un periodo prolongado. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicó recientemente algunas recomendaciones ambulatorias para pacientes con diabetes y COVID-19, que incluyen<sup>48</sup>:
- Beber suficientes líquidos para evitar la deshidratación.
- Mantener niveles de glucosa cercanos a los valores objetivo individualizados.
- Monitorización de los niveles de glucosa en sangre capilar en momentos adicionales (durante el día, la noche, al acostarse, etc.) al plan cotidiano para evitar episodios de hipoglucemias y cetoacidosis.

- Preservar una higiene rigurosa, como lavarse las manos, limpiar las zonas de pinchazos, inyección e infusión, con agua y jabón o alcohol.
  - El tratamiento de las comorbilidades, especialmente de la hipertensión arterial coexistente, la dislipide-mia, las enfermedades cardiovasculares y renales, no debe interrumpirse.
  - Evitar la hospitalización tanto como sea posible.
- Existen lineamientos para el manejo de pacientes hospitalizados con diabetes que deben adaptarse en aquellos que cursan con COVID-19 en las diferentes unidades hospitalarias<sup>27,49</sup>. Como se mencionó previa-mente, en un reporte de 29 pacientes hospitalizados con diabetes, el control glucémico no fue adecuado en cerca del 70% de los pacientes (29.4% de hiperglucemia preprandial y 64.5% de hiperglucemia pospran-dial)<sup>50</sup>. Estos resultados sugirieron el reto que repre-senta el manejo para pacientes hospitalizados que padecen diabetes y COVID-19 para mantener ni-veles de glucosa óptimos. Para poder afrontar este desafío se requiere<sup>47-49</sup>.
- Contar con médicos especialistas en los hospitales denominados como COVID, para que puedan ser consultados sobre el tratamiento de los fármacos utilizados para el control de la glucosa en los pacien-tes con diabetes.
  - Mantener los objetivos de glucemia, recomendados por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clí-nicos y la ADA (140 mg/dl para glucemia preprandial y 180 mg/dl para glucemia posprandial).
  - Manejo de la variabilidad de la glucosa como parte del enfoque integral para el control de la hiperglucemia, principalmente y de forma urgente en UCI.
  - Coordinar con los nutriólogos y servicios de comedor de hospitales, para ofrecer una dieta integral y equilibrada.
  - Proporcionar instrucciones de ejercicio en el interior de las instalaciones.
  - Evaluar los niveles de ansiedad de los pacientes (la intervención psicológica debe llevarse a cabo para pacientes necesitados).
  - Garantizar las mejores opciones terapéuticas de sos-tén para el tratamiento de la infección por COVID-19, con un enfoque de manejo en pacientes con diabetes y sus posibles complicaciones crónicas y agudas asociadas.
  - Establecer tratamiento farmacológico mediante pro-tocolos de investigación, con el rigor científico que se requiere.
  - Actualmente no se recomienda el uso de monitoreo continuo de la glucosa en el hospital, por lo que este

método no se puede recomendar fuera de un ensayo clínico.

El tratamiento farmacológico de los pacientes con diabetes infectados por SARS-CoV-2 será el mismo que en pacientes con diabetes que requieren hospitali-zación. Las estrategias terapéuticas y los objetivos óptimos de control de la glucosa deben formularse en función de la gravedad de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y complicaciones relacionadas con la diabetes, la edad y otros factores. Se debe prestar especial atención a las personas con nefropatía diabé-tica o complicaciones cardíacas relacionadas con la diabetes, ya que corren un mayor riesgo de desarro-llar COVID-19 grave y de muerte<sup>27</sup>.

Se han reportado algunas consideraciones particu-lares para ciertos grupos farmacológicos de uso en pacien-tes con diabetes y COVID-19:

- Incretinas. Los análogos del péptido similar al glu-cagón tipo 1 han mostrado ser beneficiosos en pacien-tes con diabetes y COVID-19, ya que mejo-ran el metabolismo de la glucosa sin riesgo de inter-acciones farmacológicas con el uso de fármacos dispo-nibles contra la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, las sociedades médica-s en el área sugieren mantener la terapia farmacológica habi-tual y hacer ajustes solo en beneficio de la evolu-ción y requerimientos del paciente vigilado intrahospitalariamente<sup>46</sup>.
- Inhibidores de la ECA. Estos fármacos son utilizados con frecuencia en pacientes con diabetes e hiperten-sión y deberán de continuarse durante la infección por SARS-CoV-2<sup>45,46</sup>.
- Cloroquina e hidroxicloroquina. Es escasa la infor-mación relacionada con el uso de estos medicamen-tos en pacientes con diabetes. Se postula que la cloroquina tiene un amplio potencial antiviral al blo-quear la infección y la replicación viral, además de tener un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio que ha sido observado en estudios *in vitro*<sup>45,50-52</sup>. Aunque los resultados no han sido concluyentes, algunos estudios han mostrado que la hidroxicloro-quina mejora el control glucémico (promoviendo la reducción de la degradación de insulina intracelular) en pacientes con diabetes descompensada. Si se decide el uso de este tipo de medicamentos, podría ser necesario un ajuste de las dosis de los medica-mentos antidiabéticos orales y/o insulina, para pre-venir posibles eventos hipoglucémicos.
- Corticosteroides. Su efecto en la COVID-19 también está bajo investigación. Como ya se mencionó, el daño pulmonar agudo y el síndrome de distrés

respiratorio agudo se deben en parte a la respuesta inmunitaria del huésped. Si bien los corticosteroides suprinen la inflamación pulmonar, también inhiben la inmunidad y la eliminación de patógenos. Actualmente no hay datos disponibles sobre el manejo de pacientes con diabetes infectados por COVID-19. Aunque la hiperglucemia suele ser la principal preocupación en este contexto, no se debe descartar la posibilidad de episodios de hipoglucemia como resultado de la interacción del tratamiento farmacológico con la patogénesis viral y con las alteraciones metabólicas típicas de la diabetes. El monitoreo riguroso de la glucosa puede atenuar el empeoramiento de los síntomas y los resultados adversos. La orientación provisional de la OMS sobre el manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave cuando se sospecha la infección por SARS-CoV-2 limita el uso de corticosteroides fuera de los ensayos clínicos, considerando el efecto hiperglucémico y el impacto de estos fármacos en la respuesta inmunitaria<sup>52-54</sup>. Por otro lado, la *Surviving Sepsis Campaign* recomienda el uso de corticosteroides solo en pacientes graves con ventilación mecánica.

En resumen, la pandemia por COVID-19 es un gran desafío para las personas que viven con diabetes y para el personal de salud asistencial, ya que estos pacientes necesitan atención y cuidados especiales, pues su enfermedad está asociada con una mayor gravedad de los síntomas y las complicaciones. Será necesario un enfoque de equipo multidisciplinario, que incluya infectólogos, endocrinólogos, neumólogos, psicólogos, nutriólogos y especialistas en rehabilitación del ejercicio durante los períodos prolongados de hospitalización y recuperación<sup>27</sup>. Se necesitan más estudios clínicos y fisiopatológicos para establecer más detalles<sup>46</sup>.

Existe un gran temor en la contingencia actual por COVID-19, debido a que no se cuenta con un tratamiento específico contra el virus. El personal de salud se enfrenta a la necesidad de tratar a los pacientes con comorbilidades que se afectan de forma moderada y severa. El conocimiento generado en otros países, en donde la pandemia inició antes que en México, brinda la oportunidad para integrar a los profesionales de la salud (internistas, intensivistas, cardiólogos, nefrólogos, endocrinólogos, infectólogos, enfermeros y nutriólogos), quienes pudieran ofrecer un tratamiento multidisciplinario más completo para los pacientes con diabetes que son afectados por SARS-CoV-2. En estos pacientes, el monitoreo de la glucosa es fundamental, por lo que sería deseable contar con los insumos

suficientes para el monitoreo frecuente de la glucosa y permitir una mejor toma de decisiones en el tratamiento de la diabetes.

Hasta el momento, aunque existe plausibilidad en la asociación de diabetes y mayor frecuencia de infecciones, no hay datos concluyentes de que la prevalencia de diabetes sea mayor en los pacientes infectados. Sin embargo, algunos reportes han documentado una progresión más severa y un riesgo de mortalidad incrementado en 2.3 veces cuando se compara con sujetos sin diabetes. Las medidas que se recomiendan para prevenir la infección con SARS-CoV-2 prácticamente son las mismas que para la población sin diabetes.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbuto V, Veronese N, et al. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 14;17(8). doi: 10.3390/ijerph17082690.
2. Joseph T, Ashkan M, editores. COVID-19. International Pulmonologist's consensus on COVID-19 [Internet]. International Pulmonologist's consensus; 2020. Disponible en: file:///C:/Users/Alicia/Downloads/International-PulmonologistsconsensusonCOVID-19.pdf
3. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382:970-1.
4. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020 Feb 21. doi: 10.1001/jama.2020.2565. [Epub ahead of print]
5. Coronavirus: Newborn becomes youngest person diagnosed with virus [Internet]. BBC News; 6 de febrero de 2020. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-51395655>
6. Second newborn baby tests positive for coronavirus [Internet]. New York Post; 13 de marzo de 2020. Disponible en: <https://nypost.com/2020/03/13/second-newborn-baby-tests-positive-for-coronavirus>
7. Karami P, Nagavi M, Feyzi A, Aghamohammadi M, Novin MS, Mobaien A, et al. Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, radiological and histopathological findings. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Apr 11:101665. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101665. [Epub ahead of print]
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print]
9. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report - 45. World Health Organization; 5 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-report/20200305-sitrep45>
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.

11. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 31:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319. [Epub ahead of print]
12. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):211-2.
13. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238. [Epub ahead of print]
14. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 Apr 6. doi: 10.1007/s00134-020-06028-z. [Epub ahead of print]
15. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 3. doi: 10.1515/cclm-2020-0198. [Epub ahead of print]
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061.
17. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med*. 2020;9(2).
18. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? - A mini-review. *Gerontology*. 2013;59(2):99-104.
19. Abregú AV, Carrizo TR, Díaz EI, Velarde MS, Fonio MC, Bazán MC. Subclinical inflammation in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2015;49:393-8.
20. Geerlings SE, Hoepelman AIM. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26:259-65.
21. Popov D, Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. *Eur Respir J*. 1997;10(8):1850-8.
22. Lange P, Groth S, Kastrup J, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J*. 1989;2(1):14-9.
23. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 13. doi: 10.1001/jamaintermmed.2020.0994. [Epub ahead of print]
24. Bikdelli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for Prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 15. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. [Epub ahead of print]
25. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-8.
26. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism*. 2020;107:154216.
27. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108142.
28. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-9.
29. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying 273 in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 Mar 23. doi: 10.1001/jama.2020.4683. [Epub ahead of print]
30. National Diabetes Statistics Report, 2020 [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/library/features/diabetes-stat-report.html>
31. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5.
32. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print]
33. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E736-E741.
34. Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:6146-51.
35. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(12):917-27.
36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
37. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
38. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:523-34.
39. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015;386:995-1007.
40. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39:529-39.
41. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
42. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:291-300.
43. Faure E, Poissy J, Goffard A, Fournier C, Kipnis E, Titecat M, et al. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? *PLoS One*. 2014;9:e88716.
44. Shokri S, Mahmoudvand S, Taherkhani R, Farshadpour F. Modulation of the immune response by Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Cell Physiol*. 2019;234:2143-51.
45. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Apr 13. doi: 10.1001/jama.2020.6019. [Epub ahead of print]
46. Stolan AP, Banerjee Y, Rizvi AA, Rizzo M. Diabetes and the COVID-19 pandemic: How insights from recent experience might guide future management. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020;18(4):173-5.
47. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):211-2.
48. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119-31.
49. Miazgowski T, Bikowska M, Ogonowski J, Taszarek A. The impact of health locus of control and anxiety on self-monitored blood glucose concentration in women with gestational diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(2):209-15.
50. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print]
51. Singh AK, Sing HA, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):241-6.
52. Klonoff D, Umpierrez G. COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism*. 2020 Apr 7:154224. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154224. [Epub ahead of print]
53. Zhao ZW, Zhang FC, Xu M, Huang K, Zhong WN, Cai WP, et al. Clinical analysis of 190 cases of outbreak with atypical pneumonia in Guangzhou in spring, 2003. *Zhonghua Yixue Zazhi*. 2003;83(9):713-8.
54. Meng QH, Dong PL, Guo YB, Zhang K, Liang LC, Hou W, et al. Use of glucocorticoid in treatment of severe acute respiratory syndrome cases. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi*. 2003;37(4):233-5.