

Artículo de revisión

Consideraciones epidemiológicas y clínicas de la COVID-19 en pacientes con diabetes *mellitus*

Epidemiological and Clinical Considerations of COVID-19 in Patients with Diabetes Mellitus

Frank Hernández-García^{1,2*} <http://orcid.org/0000-0002-0142-0045>

Luis Alberto Lazo Herrera³ <http://orcid.org/0000-0003-1788-9400>

Enrique Rolando Pérez García⁴ <http://orcid.org/0000-0003-3555-6992>

Jany Casanovas Figueroa¹ <http://orcid.org/0000-0002-8763-9821>

¹Centro Provincial de Atención y Educación al Paciente Diabético, Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

²Universidad de Oviedo, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Asturias, España.

³Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”. Pinar del Río, Cuba.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. José Assef Yara”, Policlínico Universitario Área Norte. Ciego de Ávila, Cuba.

* Autor para la correspondencia: frankhernandezgarcia1996@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con diabetes *mellitus* tienen una predisposición a las infecciones de tipo viral, bacterianas y micóticas. Ante la pandemia por COVID-19, se ha demostrado cómo la diabetes es una comorbilidad frecuente entre los afectados por esta enfermedad.

Objetivo: Describir la relación existente entre la COVID-19 y la diabetes *mellitus*.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de febrero a mayo de 2021. Se consultaron artículos científicos de acceso abierto disponibles en las bases de datos SCOPUS y PubMed.

Se incluyeron investigaciones originales, metaanálisis, revisiones, guías de consenso y documentos de resumen de organizaciones oficiales y sociedades científicas. En total se trabajó con 60 publicaciones.

Conclusiones: Los estudios observacionales han aportado evidencia a favor de la relación entre la diabetes y el riesgo de desarrollar formas graves de COVID-19. En esta susceptibilidad se involucran factores fisiopatológicos que incluyen el estado proinflamatorio que se genera en la diabetes, la sobreexpresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 y la tormenta de citoquinas. El riesgo es mayor en pacientes de avanzada edad, del sexo masculino, con otras comorbilidades, vulnerabilidad socioeconómica y mal control glucémico ($HbA1c > 7\%$). Los profesionales de la salud relacionados con la atención y el cuidado de pacientes con diabetes deben mantenerse actualizados y orientar a sus pacientes en las medidas de cuidado, para disminuir el riesgo de contagio y en ese caso, la incidencia de formas graves de la enfermedad.

Palabras clave: enfermedad por coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; diabetes *mellitus* tipo 2; diabetes *mellitus*.

ABSTRACT

Introduction: Patients with diabetes mellitus have a predisposition to viral, bacterial and fungal infections. In the face of the COVID-19 pandemic, it has been shown how diabetes is a common comorbidity among those affected by this disease.

Objective: To describe the relationship between COVID-19 and diabetes mellitus.

Methods: A bibliographic review was carried out from February to May 2021. Open access scientific articles available in SCOPUS and PubMed databases were consulted. Original research, meta-analyses, reviews, consensus guidelines and summary documents from official organizations and scientific societies were included. Sixty publications were worked on, in total.

Conclusions: Observational studies have provided evidence in favor of the relationship between diabetes and the risk of developing severe forms of COVID-19. This susceptibility involves pathophysiological factors that include the pro-inflammatory state that is generated in diabetes, the overexpression of ACE2, and the cytokine storm. The risk is greater in elderly, male patients, with other comorbidities, socioeconomic vulnerability and poor

glycemic control (HbA1c > 7%). Health professionals related to the assistance and care of patients with diabetes must stay updated and guide their patients in care measures, to reduce the risk of contagion and, in that case, the incidence of severe forms of the disease.

Keywords: coronavirus disease; SARS-CoV-2; COVID-19; diabetes mellitus type 2; Mellitus diabetes.

Recibido: 25/08/2021

Aceptado: 06/12/2023

Introducción

En el mes de diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, China, se comenzaron a detectar una serie de neumonías de origen desconocido. Al virus causante se le denominó coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y a la enfermedad, COVID-19. El 11 de marzo de 2020 la OMS decretó el estado de pandemia por esta causa.⁽¹⁾ Ese mismo día se reportaban en Cuba los primeros casos de coronavirus. Hasta el 21 de mayo de 2021, en la región de las Américas se registraban 65 782 845 casos de COVID-19 y 1 609 845 muertes por esta causa.⁽²⁾

Aproximadamente 463 millones de personas entre los 20 y 79 años de edad tenían diabetes *mellitus* (DM) en 2019, para una prevalencia global de 9,3 % y 4,2 millones de fallecidos. En América Central y del Sur se estima que viven 54,8 millones de personas con diabetes (prevalencia de 12,8 %). Se estiman 243 200 defunciones por esta causa en la región. En Cuba, aproximadamente, 1 134 000 personas entre 20 y 79 años viven con DM, de los cuales 445 000 no han sido diagnosticados.⁽³⁾

Varios estudios han demostrado la alta susceptibilidad de los pacientes con DM ante las infecciones respiratorias agudas, esta entidad es descrita junto a la obesidad como factores de riesgo independientes para la infección pulmonar grave.^(4,5) Un elevado número de pacientes con infección por SARS-CoV-2 tienen enfermedades preexistentes como obesidad, hipertensión, afecciones cardiovasculares, DM, enfermedad respiratoria crónica y cáncer.⁽⁵⁾

Según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC; por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, 10,9 % de los pacientes con COVID-19 tienen DM.⁽⁶⁾ La prevalencia de pacientes con COVID-19 y DM varía según la serie publicada: 24,9 %⁽⁷⁾ en China, 26,4 % en Corea,⁽⁸⁾ 28 % en Alemania⁽⁹⁾ y 19,4 % para España.⁽¹⁰⁾ Para Latinoamérica se reportan prevalencias de 16,6 %⁽¹¹⁾ y para México y Brasil, 18,3 %.⁽¹²⁾ La diabetes también se asocia a un mayor riesgo de mortalidad, infección grave por COVID-19, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y mala progresión de la enfermedad. La COVID-19 ha sobrevenido como un gran problema de salud, con un alto coste económico y social. Con ello, se ha generado un gran flujo de información científica en búsqueda de comprender el SARS-Cov-2, sus mecanismos y tratamiento, hasta tanto lograr el control epidemiológico. Por su alta incidencia entre personas que viven con DM, se hace necesario sintetizar la información disponible en este aspecto que facilite el trabajo de los profesionales de la salud. El objetivo de esta revisión fue describir la relación existente entre la COVID-19 y la diabetes *mellitus*.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura científica, de febrero a mayo de 2021. Se consultaron artículos científicos de acceso abierto disponibles en las bases de datos SCOPUS y PubMed. Se consideraron trabajos en español e inglés. La estrategia de búsqueda empleada fue: ((“COVID-19” [MESH] OR “COVID 19” [MESH] OR “2019-nCoV” [MESH] OR “2019 nCoV” [MESH] OR “Coronavirus Disease-19” [MESH] OR “Coronavirus Disease 19” [MESH] OR “2019 Novel Coronavirus Disease” [MESH] OR “2019 Novel Coronavirus Infection” [MESH] OR “COVID19” [MESH] OR “Coronavirus Disease 2019” [MESH] OR “SARS Coronavirus 2 Infection” [MESH] OR “SARS-CoV-2” [MESH] OR “SARS CoV 2” [MESH] OR “COVID-19” [TIAB] OR “COVID 19” [TIAB] OR “2019-nCoV” [TIAB] OR “2019 nCoV” [TIAB] OR “Coronavirus Disease-19” [TIAB] OR “Coronavirus Disease 19” [TIAB] OR “2019 Novel Coronavirus Disease” [TIAB] OR “2019 Novel Coronavirus Infection” [TIAB] OR “COVID19” [TIAB] OR “Coronavirus Disease 2019” [TIAB] OR “SARS Coronavirus 2 Infection” [TIAB] OR “SARS-CoV-2” [TIAB] OR “SARS CoV 2” [TIAB]) AND (Diabetes[MESH] OR Diabetes[TIAB] OR “Diabetes

Mellitus” [MESH] OR “Diabetes *Mellitus*” [TIAB] OR “Diabetes *Mellitus*, Experimental”[MESH] OR “Diabetes *Mellitus*, Type 1”[MESH] OR “Diabetes *Mellitus*, Type 2”[MESH] OR “Experimental Diabetes *Mellitus*”[TIAB] OR “Type 1 Diabetes *Mellitus*”[TIAB] OR “Type 2 Diabetes *Mellitus*”[TIAB])).

Se seleccionaron artículos arbitrados a doble ciego y publicados a partir de diciembre 2019 y hasta la fecha de la revisión, considerando trabajos previos a este período solo para establecer el marco contextual de la revisión. Se incluyeron investigaciones originales, metaanálisis, revisiones, guías de consenso y documentos de resumen de organizaciones oficiales y sociedades científicas. En total se trabajó con 60 publicaciones.

Epidemiología: enfermedad grave y muerte por COVID-19 en pacientes con diabetes *mellitus*

Se ha reportado un alto riesgo de enfermedad grave y mortalidad por COVID-19 en pacientes con DM. En la tabla 1 se sintetizan los resultados de algunos estudios originales y metaanálisis considerados en esta revisión.^(7,11,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26)

En la tabla 1 se aprecia que solamente los estudios de *Shiet* y otros,⁽¹⁵⁾ y *Cummings* y otros,⁽¹⁷⁾ no encontraron una relación de riesgo entre la enfermedad por coronavirus y los indicadores de mortalidad en pacientes con DM.

Barronet y otros,⁽¹⁸⁾ en una cohorte en Inglaterra, mostraron que de los 23 804 pacientes con COVID-19 que murieron en el hospital, un 1,5 % tenía diabetes *mellitus* tipo 1 (DT1) y un 31,4 % diabetes *mellitus* tipo 2 (DT2). El riesgo de mortalidad para los pacientes con DT1 fue 3,50 veces mayor y 2,03 para los pacientes con DT2, en comparación con aquellos que no tenían diabetes.

Liu y otros⁽²⁷⁾ encontraron un incremento de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diabetes (22,5 % vs. 5,9 %; $p < 0,001$) y menor probabilidad de sobrevivir, incluso en aquellos que no habían sido diagnosticados previo a su ingreso hospitalario. Este estudio reportó además que el 45 % de los pacientes ingresados se le diagnosticó DM al momento de la admisión hospitalaria, mediante la determinación de HbA1c. En el estudio CORONADO,⁽²⁸⁾ igualmente el 3,1 % de la población con COVID-19 fue diagnosticada con DM al momento del diagnóstico.

Un meta-análisis⁽²¹⁾ que evaluó 9 estudios y 1.936 pacientes, encontró una correlación entre la enfermedad grave por COVID-19 y diabetes pre existente (OR = 2,67, IC 95 %: 1,91-

3,74; $p < 0,01$). *Ronconet* y otros⁽²⁹⁾ encontraron, igualmente, un riesgo significativamente mayor de admisión en UCI y mortalidad.

En Escocia,⁽³⁰⁾ 1082 pacientes con diabetes desarrollaron formas críticas de la enfermedad. El riesgo para estos pacientes, ajustado por edad y sexo, fue 1,39 (IC 95 %: 1,304-1,494; $p < 0,0001$) en comparación con los que no tenían diabetes. El OR fue 2,39 (IC 95 %: 1,815-3,163; $p < 0,0001$) en la DT1 y 1,36 (IC 95 %: 1,276-1,468; $p < 0,0001$) en la DT2.

La mayoría de los estudios realizados aportan evidencia sobre el incremento del riesgo de muerte y desarrollo de formas graves de COVID-19 en pacientes con diabetes *mellitus*. El riesgo está presente tanto para la diabetes tipo 1 como tipo 2, para la DT1 el riesgo es ligeramente superior, pero sin diferencias significativas entre ambos. En numerosos estudios, la DM es diagnosticada al momento del ingreso hospitalario, probablemente por el daño agudo a las células β de los islotes pancreáticos, aunque también podría interpretarse este elemento como un subdiagnóstico de la enfermedad, ya alertado con anterioridad por la Federación Internacional de Diabetes.

En este sentido, no ha resultado infrecuente que acudan a consulta especializada de Endocrinología pacientes que han superado la COVID-19 y cuyo diagnóstico de diabetes fue realizado durante la estadía hospitalaria o posterior a esta, lo que hace pensar en una relación directa entre ambas entidades. Futuros estudios deberán estudiar este elemento y establecer una relación causal inequívoca.

Tabla 1 - Epidemiología, mortalidad y pronóstico de pacientes con diabetes *mellitus* infectados por COVID-19

Autor	Región	Diseño del estudio	Población	Prevalencia de diabetes	Indicador	Incidencia	Riesgo (IC 95 %)
Yan y otros. ⁽⁷⁾	Wuhan, China	Retrospectivo	193†	48 (24,9 %) con diabetes tipo 2	Mortalidad	39 (36,1 %)	1,53 (1,02-2,30); $p = 0,041‡$
Bello-Chavolla y otros. ⁽¹¹⁾	México	Retrospectivo	51.633**	9460 (18,3 %)	Mortalidad	21,8 %	3,37 (3,10-3,67) ††

Zhou y otros. ⁽¹³⁾	Wuhan, China	Retrospectivo	191	36 (19 %)	Mortalidad	17 (31 %)	2,85 (1,35-6,05); $p = 0,006^*$
Zhang y otros. ⁽¹⁴⁾	Wuhan, China	Retrospectivo	258	63 (24,4 %)	Mortalidad	7 (11,1 %)	3,64(1,09-12,21); $p = 0,036§$
Shi y otros. ⁽¹⁵⁾	Wuhan, China	Retrospectivo	1.561	153 (9,8 %)	Mortalidad	31 (20,3 %)	1,58(0,84-2,99)
Chen y otros. ⁽¹⁶⁾	Wuhan, China	Retrospectivo	904	136 (15,04 %)	Mal pronóstico¶	473	2,21 (1,50-3,26); $p < 0,001^*$
Cummings y otros. ⁽¹⁷⁾	New York, USA	Cohorte	257	92 (36 %)	Mortalidad	ND	1,31 (0,81-2,10) ‡‡
Barron y otros. ⁽¹⁸⁾	Inglaterra	Cohorte	61 414.470	0,4 % diabetes tipo 1	Mortalidad	365 (1,5 %)	3,50 (3,15-3,89)*
				4,7 % diabetes tipo 2		7466(31,4 %)	2,03 (1,97-2,09)*
Plasencia-Urizarri y otros. ⁽¹⁹⁾	NA	Metaanálisis	99 817 (13 estudios)	8677 (8,7 %)	Enfermedad grave	8677	3,53 (2,79-4,47); $p < 0,001§§$
Huang y otros. ⁽²⁰⁾	NA	Metaanálisis	6.452 (30 estudios)	1709 (26,5 %)	Mal pronóstico	358	2,38 (1,88-3,03); $p < 0,001¶¶$
Chen y otros. ⁽²¹⁾	NA	Metaanálisis	1.936 (9 estudios)	167 (8,6 %)	Enfermedad grave	67	2,67 (1,91-3,74); $p < 0,01^*$
Fadini y otros. ⁽²²⁾	NA	Metaanálisis	1.687 (6 estudios)	ND	Enfermedad grave	ND	2,26 (1,47-3,49)¶¶

<i>Petrilli y otros.</i> ⁽²³⁾	New York, USA	Transversal	4.103	614 (15 %)	Hospitalización	614 (15,0 %)	2,81 (2,14-3,72); p < 0,001*
<i>Chung y otros.</i> ⁽²⁴⁾	Corea del Sur	Retrospectivo	110	29 (26,4 %)	Enfermedad grave y evolución crítica	ND	10,71 (2,99-38,72); p < 0,001*
<i>Gregory y otros.</i> ⁽²⁵⁾	USA	Prospectivo	6,451	40 con diabetes tipo 1	Riesgo de hospitalización	22,5 %	3,90 (1,75-8,69)***
				273 con diabetes tipo 2		44,3 %	3,36 (2,49-4,55)***
<i>Gregory y otros.</i> ⁽²⁵⁾	USA	Prospectivo	6,451	40 con diabetes tipo 1	Enfermedad grave	ND	3,35 (1,53-7,33)***
				273 con diabetes tipo 2		ND	3,42 (2,55-4,58)***
<i>Seigle y otros.</i> ⁽²⁶⁾	Massachusetts, USA	Prospectivo	450	178 (39,6 %)	Admisión en UCI	75 (42,1 %)	1,59 (1,01-2,52)*†† †
					Necesidad de ventilación mecánica	66 (37,1 %)	1,97 (1,21-3,20)*†† †
					Mortalidad a 14 días	28 (15,9 %)	2,02 (1,01-4,03)*†† †

*Odds ratio; †Con COVID-19 grave; ‡Hazard ratio (HR) (ajustado por edad, sexo, y comorbilidades: hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular); §HR (ajustada por edad, enfermedad cardiovascular preexistente y enfermedad renal crónica, y biomarcadores de inflamación); ||HR (no tuvo asociación independiente con la mortalidad tras ajustar por covariables); ¶Incluye progresión a enfermedad grave o crítica y mortalidad hospitalaria; **Positivos a COVID-19; ††HR (ajustado por edad, sexo y comorbilidades); ‡‡HR multivariado; §§Riesgo global; incluye enfermedad grave, mortalidad, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

(SDRA) y progresión de la enfermedad; ¶¶Riesgo relativo; ***Odds ratio ajustado para variables independientes asociadas con la hospitalización; †††Ajustado para obesidad. ND: No disponible; NA: no aplicable.

Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con diabetes *mellitus*

Entrada del virus

El coronavirus SARS-CoV-2 ingresa a las células humanas a través de la glicoproteína de la punta de la envoltura, que también es responsable de la transmisión de huésped a huésped. Esta glicoproteína se encuentra en la superficie del virus y se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para ingresar a la célula. Además, se requiere la serina proteasa celular TMPRSS2 para cebar la entrada viral a través de ACE2.^(31,32,33)

Existe evidencia que sugiere un posible involucramiento de otro factor adicional en la génesis de la COVID-19 en pacientes con diabetes: la furina.⁽³⁴⁾ La furina es una proteasa de membrana tipo 1, que pertenece a la familia de las PCSK. En un estudio reciente se identificó que las personas que desarrollan DT2 presentan niveles elevados de furina desde años antes del diagnóstico.⁽³⁵⁾ La furina cliva la proteína S del SARS-CoV-2, lo que facilita su ingreso a las células.⁽³⁴⁾ De esta manera, niveles aumentados de furina, como los observados en pacientes con DT2, podrían facilitar la diseminación de la infección y el cuadro más grave que se observa en la clínica.

Enzima convertidora de angiotensina y daño a las células β

En el sistema respiratorio, la ACE2 tiene la función de degradar la angiotensina II en angiotensina 1-7 y actúa como un punto regulador clave para el sistema de angiotensina. Cuando aumenta la actividad de ACE1 y se inhibe la ACE2, la angiotensina II intacta actúa a través del receptor de angiotensina 1 o receptor de angiotensina 2 para ejercer respuestas proinflamatorias y estimular la secreción de aldosterona. Estos efectos no solo aumentan la presión arterial y potencialmente causan hipocalcemia, sino que también aumentan la permeabilidad vascular localmente, aumentando el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria.^(32,33,35) Se podría postular que las personas con COVID-19 más grave tienen un desequilibrio en la activación de estas vías, con un aumento en la activación de AT1R y AT2R, que podría ser el caso en DT2, hipertensión y estados resistentes a la insulina.

Los pacientes con DM están expuestos a altos grados de inflamación, que parece deberse a un constante reconocimiento de la glucosa por receptores tipo C de la leptina. Los pacientes que se encuentran, además, en tratamiento antihipertensivo, frecuente en aquellos que además padecen DM, y en especial los que usan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), tienen un aumento de la expresión de los receptores de ECA2, provocado por la entrada del SARS-CoV-2 en las células humanas.⁽³⁴⁾

A medida que el páncreas endocrino humano expresa ACE2, el coronavirus puede ingresar a los islotes y causar una disfunción aguda de las células β , lo que conduce a hiperglucemia aguda y DT2 transitoria.^(32,36,37,38)

Hiperglucemia y respuesta inmune

Los niveles elevados de glucosa regulan la replicación viral y la producción de citoquinas por los monocitos.⁽³⁸⁾ Los monocitos y macrófagos son las células del sistema inmune, representadas en los pulmones de pacientes con COVID-19, donde parecen jugar un papel fundamental en la patogenicidad de la enfermedad.⁽⁴⁰⁾ Estas células adaptan su metabolismo a la infección y se convierten en altamente glucolíticas, facilitando la replicación viral del SARS-CoV-2.⁽⁴⁰⁾ Por otro lado, la infección desencadena la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), que inducen la estabilización del factor inducible por hipoxia (FIH-1a) y consecuentemente promueven la glucólisis.⁽³⁸⁾

FIH-1a induce, a su vez, cambios en el metabolismo de los monocitos por la inhibición directa, debido a la infección por SARS-CoV-2, de la respuesta de las células T y reducen la supervivencia de las células epiteliales.⁽³⁸⁾ La tormenta de citoquinas observada en los pacientes con enfermedad grave por COVID-19 está asociada con una disfunción adaptativa de la respuesta inmune y la muerte de las células epiteliales.^(39,40,41) Los niveles elevados de glucosa y la glucólisis aeróbica sostenida en los monocitos promueve directamente la replicación viral, la producción de citoquinas con la consecuente disfunción de células T y el daño a las células epiteliales pulmonares.⁽³⁸⁾

Factores de riesgo asociados a la diabetes *mellitus* y el mal pronóstico en la infección por COVID-19

Edad y sexo

La edad avanzada (>65 años) se asocia con un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 y DM (OR ajustado = 1,09 (IC 95 %: 1,04-1,15) por año

incrementado; $p = 0.0001$).⁽¹⁷⁾ Varios estudios confirman esta relación entre la edad y el riesgo de hospitalización, enfermedad grave y mortalidad por COVID-19 en pacientes con DM.^(11,15,25) Se ha encontrado también que la DT2 antes de los 40 años de edad incrementa la mortalidad en pacientes jóvenes, similar a adultos mayores con diabetes y comorbilidades.⁽¹¹⁾

En la cohorte de *McGurnaghan*,⁽³⁰⁾ se encontró una relación estadísticamente significativa entre la edad y el riesgo de desarrollar formas fatales de COVID-19, así como de necesidad de tratamiento en la unidad de cuidados intensivos. Para los pacientes con edades entre 0-59 años se reportó un OR = 2,494 (IC 95 %: 2,032-3,061), para el grupo de edad entre 60-69, OR = 1,764 (IC 95 %: 1,457-2,136) y para los mayores de 70 años, OR = 1,327 (IC 95 %: 1,227-1,434).

Por el contrario, según *Holmanet* y otros,⁽⁴²⁾ en los grupos de edades <60 años se reporta un efecto protector, pero corroboran la relación con el aumento del riesgo entre los 70-79 años (HR = 1,89 [IC 95 %: 1,42-2,52; $p < 0,0001$], el que se triplica para los ≥ 80 años (HR = 4,79 [IC 95 %: 3,62-6,32; $p < 0,0001$], en el caso de los enfermos con COVID-19 y DT1. Para la DT2 el riesgo no dista mucho de estos valores: HR = 1,94 (IC 95 %: 1,81-2,08; $p < 0,0001$) en el grupo de edad 70-79 y HR = 4,52 (IC 95 %: 4,23-4,84; $p < 0,0001$). *Barronet* y otros⁽¹⁸⁾ coinciden con estos hallazgos según los mismos grupos de edad.

Al analizar todos estos resultados, se debe tener en cuenta que la prevalencia de diabetes se incrementa con la edad en la población general, lo que puede influir en esta al no tomarse en cuenta este efecto.

Con relación al sexo, resultados de modelos de supervivencia ajustados han mostrado que el sexo masculino, con relación al femenino, está asociado a un aumento de la mortalidad relativa por COVID-19, tanto en pacientes con DT1 (HR = 1,61 [IC 95 %: 1,32-1,96; $p < 0,0001$]) como DT2 (HR = 1,61 [IC 95 %: 1,54-1,67; $p < 0,0001$]).⁽⁴²⁾

Comorbilidades

Es conocido que las comorbilidades en pacientes con COVID-19 desempeñan un importante rol en el desarrollo de enfermedad grave y aumentan la mortalidad. Los pacientes con COVID-19 y DM y una o más comorbilidad (obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica) tienen una probabilidad mayor de ser hospitalizados.

La obesidad también constituye un factor de riesgo para mortalidad, riesgo de admisión en UCI y hospitalización, incrementándose dicho riesgo en pacientes con DM.⁽¹⁶⁾ La asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y la mortalidad por COVID-19 se ha demostrado: para la DT1 comparado con el IMC entre 25-29,9 kg/m², y un IMC menor de 20 kg/m², existe un riesgo de mortalidad HR de 2,45 (IC 95 %: 1,60-3,75; $p < 0,0001$) y el IMC ≥ 40 kg/m² existe un riesgo de 2,33 (IC 95 %: 1,53-3,56; $p < 0,0001$); el correspondiente HR para la DT2 fue 2,33 (IC 95 %: 2,11-2,56; $p < 0,0001$) y 1,60 (IC 95 %: 1,47-1,75; $p < 0,0001$).⁽⁴²⁾ En los pacientes con diabetes, la mortalidad es más alta en aquellos que presentan, además, inmunosupresión concomitante y edad mayor o igual a 65 años.⁽¹¹⁾

La retinopatía, la disminución de la función renal, el haber estado hospitalizado por cetoacidosis diabética o hiperglicemia en los últimos cinco años y el hábito de fumar, también han sido considerados afecciones de riesgo a tener en cuenta en pacientes con diabetes y COVID-19.⁽³⁰⁾

Vulnerabilidad social

Los pacientes con bajo nivel socioeconómico y carente de seguro social para la atención médica a su diabetes tienen una probabilidad mayor de ser hospitalizados por COVID-19. Al ajustarse por edad, sexo y comorbilidades, vivir en contextos de alta vulnerabilidad social es una probabilidad que sigue siendo elevada.⁽⁴³⁾

Control metabólico y marcadores bioquímicos de mal pronóstico

Glicemia y HbA1c

Los niveles de glucosa plasmática y DM son predictores independientes de mortalidad y morbilidad en pacientes con SARS-CoV-2.

El control de la glucosa reduce el riesgo de muerte y de complicaciones por COVID-19;⁽⁴⁴⁾ no obstante, los valores de HbA1c no son significativamente mayores en los pacientes con evolución tórpida, esto podría deberse al buen control metabólico que estos enfermos mostraban antes de adquirir el SARS-CoV-2.

Zhang y otros⁽⁴⁵⁾ demostraron que la hiperglicemia al ingreso eleva el riesgo de ventilación mecánica, ingreso en las salas de cuidados intensivos y muerte, independientemente de que el paciente presente o no antecedentes de DM. Otro estudio encontró un riesgo mayor de mortalidad por COVID-19 en aquellos pacientes con HbA1c $\geq 6,5$ % y niveles de glucosa en ayuna ≥ 7 mmol/L, al momento de la admisión hospitalaria.⁽²⁷⁾

Los pacientes con HbA1c ≥ 10 %, en comparación a aquellos con HbA1c entre 6,5 % y 7 %, presentan un riesgo mayor de mortalidad (HR = 2,23 [IC 95 %: 1,50-3,30; $p < 0,0001$] para la DT1 y 1,61 [IC 95 %: 1,47-1,77; $p < 0,0001$] para la DT2).⁽⁴⁷⁾ En una cohorte llevada a cabo en Escocia, sus autores demostraron igualmente un incremento del riesgo de enfermedad grave y admisión en UCI de pacientes con DM y COVID-19, a medida que aumentan los valores de HbA1c.⁽³⁰⁾

En un estudio multicéntrico, que incluyó 952 pacientes con DT2 y COVID-19 en China, los pacientes que presentaron valores glucémicos entre 3,9 y 10 mmol/L durante la hospitalización (HbA1c promedio 7,3 %), tuvieron 86 % menos mortalidad que quienes mostraron valores por encima de 10 mmol/L (HbA1c promedio 8,1 %). La explicación se puede encontrar en que los pacientes mejor controlados tuvieron mucho menos riesgo de desarrollar elevaciones marcadas de procalcitonina, dímero D o proteína C-reactiva y un menor riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda o linfopenia.⁽⁴⁴⁾

Los pacientes con DM y COVID-19 tienen un incremento de riesgo de desarrollar una evolución adversa cuando los niveles de glucosa, según monitoreo de glucosa continuo, son $> 8,9$ mmol/L y $< 3,9$ mmol/L, además, con un alto coeficiente de variación. Estas conclusiones derivan de un estudio donde se siguió 35 pacientes con DM en un período promedio de 10,2 días.⁽⁴⁶⁾

Otros biomarcadores

En el metaanálisis de *Lagunas-Rangel* y otros,⁽⁴⁷⁾ se encontró que el conteo general de la línea blanca sanguínea, los neutrófilos, la relación neutrófilo-linfocitaria, la troponina I, la alanilaminotransferasa y la creatinina fueron significativamente mayor en los pacientes que murieron o se complicaron; mientras que los valores linfocitarios fueron mayores en aquellos enfermos que sobrevivieron. La mayoría de los pacientes al ingreso hospitalario tienen niveles normales de leucocitos, este es mayor en los pacientes con DM en comparación con los previamente sanos ($6,34 \times 10^9/L$ vs. $5,45 \times 10^9/L$), así como la media de neutrófilos (4,49 vs. 3,82). Los pacientes con DM y COVID-19 tienen mayor incremento de los leucocitos (20,6 % vs. 6,7 %).⁽¹⁴⁾

La infección grave por SARS-CoV-2 está asociada con la tormenta de citoquinas y el aumento de las concentraciones de proteína C reactiva y neumonitis IL-6. Los eventos adversos severos están también asociados con terapias inmunosupresoras.⁽⁴⁸⁾ Otros

reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular, la procalcitonina y la ferritina han sido relacionados con la severidad y la mortalidad. Un metaanálisis, que incluyó a más de 3000 pacientes, concluyó que las altas concentraciones de interleucinas 6, interleucinas 10 y de ferritina son fuertes indicadores de severidad de la enfermedad.⁽⁴⁹⁾

La alta concentración del dímero D y la prolongación del tiempo de protrombina se relacionan con la mortalidad.^(7,13) Es necesario tener en cuenta, en relación con este hallazgo, que estos pacientes pudieron presentar otros factores que condicionaran la alteración de estos parámetros, como comorbilidades cardiovasculares.

En el caso de los triglicéridos, se ha demostrado su aumento significativo en los pacientes con desenlace fatal,⁽¹⁵⁾ mientras que otros no evidencian relación de este parámetro con la mortalidad.⁽⁸⁾ Los niveles elevados de colesterol no han mostrado relación con la mortalidad.⁽⁴²⁾

En los pacientes con COVID-19 se produce una exacerbación de la respuesta inmune. En estos, el conteo alto de CD4 y CD8, asociado a niveles bajos de FNT-a (factor de necrosis tumoral-a), IL (interleucina) 2R, IL-6, e IL-8 se asocian con un buen pronóstico comparado con otros pacientes con mal pronóstico.⁽⁵⁰⁾

En la tabla 2 se relacionan algunos marcadores bioquímicos asociados al mal pronóstico.

Tabla 2 - Marcadores bioquímicos asociados al pronóstico de pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus

Biomarcadores	Asociación
HbA1c ^(27,30,42,44)	Valores ≥ 10 % se relacionan con mal pronóstico y mortalidad.
Variabilidad glucémica ⁽⁴⁶⁾	Una variabilidad superior a ≥ 10 mmol/L aumenta el riesgo de muerte.
Conteo general de la línea blanca ^(14,47)	Significativamente mayor en los pacientes que se complican o mueren.
Neutrófilos ⁽⁴⁷⁾	Valores elevados se relacionan con la mortalidad.
Relación neutrófilo-linfocitaria ⁽⁴⁷⁾	La relación es mayor en los enfermos que no sobreviven.
Dímero D ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$ ^(7,13)	Cifras aumentadas se relaciona con la mortalidad.
Troponina I ^(7,52)	Aumenta significativamente sus valores en pacientes que no sobreviven.
Tiempo de protrombina ^(7,13)	Su prolongación se relaciona con la mortalidad.
Creatinina ^(7,37)	Altos niveles están relacionados con la mortalidad.
Procalcitonina ⁽⁷⁾	Valores elevados se relaciona con la mortalidad.
Conteo linfocitario ^(7,37)	Mayor en aquellos enfermos que sobrevivieron.

Linfocitos T-CD4 y T-CD8 ^(7,37)	Significativamente menor en los pacientes fallecidos.
IL2R, IL6, IL8 ⁽³⁹⁾	Niveles elevados se relacionan con la mortalidad.
Albúmina ⁽¹⁶⁾	Niveles bajos son factor de riesgo de mal pronóstico.
Conteo de plaquetas ⁽¹⁶⁾	Significativamente menor en los pacientes que no sobreviven.
Triacilglicéridos ⁽¹⁵⁾	Valores mayores en los pacientes fallecidos.
Colesterol ⁽⁴²⁾	Niveles elevados no se relacionan con la mortalidad.
Lactato ⁽⁷⁾	Significativamente mayor en los pacientes que mueren.
Ferritina ⁽⁷⁾	Concentraciones superiores a 2500 ng/mL al ingreso es considerado un factor de riesgo para desarrollar una forma grave de la enfermedad.
Bilirrubina ⁽⁷⁾	Aumenta significativamente en los pacientes que no sobreviven.

Tratamiento de la DM en el contexto de la pandemia por COVID-19

Los cuidados para pacientes con COVID-19 y enfermedad metabólica, fuera del cuidado hospitalario, deben incluir:⁽⁵¹⁾

- Educación a los pacientes con diabetes en la importancia de un óptimo control metabólico.
- Optimización de la terapéutica más apropiada para tratar la diabetes que permita el referido control.
- Ser cuidadosos con la suspensión prematura de un tratamiento establecido.
- Utilización de la telemedicina y los modelos de salud en línea si es posible, para mantener el auto confinamiento de estos pacientes.

Adicionalmente se proponen como medidas preventivas, avaladas por la evidencia aportada en esta revisión, las siguientes:

- Los pacientes con diabetes deben mantenerse hidratados, monitoreando sus niveles de glucosa con regularidad y en el caso que corresponda, cuerpos cetónicos en orina.
- Mantener niveles de HbA1c ≤ 7 % y concentraciones de glucosa en plasma entre los 3,9 y 10 mmol/L.
- Control y adecuado tratamiento de todas las comorbilidades.

- La salud mental debe ser cuidada en la etapa de pandemia en este grupo especial de riesgo.
- Garantizar la atención sanitaria continua a grupos de riesgo, en especial a aquellos que viven en situaciones de vulnerabilidad social.

La insulina y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) pueden usarse con seguridad en pacientes con DM y COVID-19, sin embargo en aquellos con una enfermedad grave deben usarse con cautela o cambiar en la medida de lo posible la metformina y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) ante el riesgo de acidosis láctica.^(52,53,54)

El tratamiento con metformina ha estado correlacionado con una reducción significativa en la gravedad de la enfermedad y mortalidad. Los efectos antioxidantes, antiinflamatorios, inmunomodulador y antiviral de este fármaco podrían explicar su capacidad de conferir protección cardiopulmonar y vascular ante la COVID-19.⁽⁵⁵⁾

Con relación a este aspecto, el protocolo cubano para el enfrentamiento a la COVID-19, en su versión 1.6, establece la retirada de la metformina en caso de aparición de síntomas respiratorios y continuar el tratamiento con insulina. No obstante, esta medida contrapone lo avalado por la evidencia científica al decir de la metformina como un medicamento seguro y de elección, salvo en casos graves donde se prefiere el uso de la insulina.

Se ha recomendado, además, el cribado sistemático de prediabetes o diabetes en pacientes sobrevivientes de COVID-19,⁽⁵²⁾ por las secuelas que podría dejar la infección sobre las células β pancreáticas.

Conclusiones

Los estudios observacionales han aportado evidencia a favor de la relación entre la diabetes y el riesgo de desarrollar formas graves de COVID-19. En esta susceptibilidad se involucran factores fisiopatológicos que incluyen el estado proinflamatorio que se genera en la diabetes, la sobreexpresión de la ECA2 y la tormenta de citoquinas. El riesgo es mayor en pacientes de avanzada edad, del sexo masculino, con otras comorbilidades, vulnerabilidad socioeconómica y mal control glucémico ($HbA1c > 7\%$). Los profesionales de la salud relacionados con la atención y el cuidado de pacientes con diabetes deben mantenerse

actualizados y orientar a sus pacientes en las medidas de cuidado, para disminuir el riesgo de contagio y, en ese caso, la incidencia de formas graves de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. CDC. WHO Pandemic Declaration. Centers for Disease Control and Prevention. Cdc.gov. 2020 [acceso 20/05/2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/h1n1flu/who/>.
2. OPS. COVID-19. Respuesta de la OPS/OMS. Informe n°.51 (21 de mayo del 2021). Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/91337/download?token=syTMG7ZK>
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
4. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of Diabetes in the 2009 Influenza A (H1N1) and the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Public Health Res. 2016;5(3):733. DOI: <https://doi.org/10.4081/jphr.2016.733>.
5. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, *et al.* High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity (Silver Spring). 2020;28(7):1195-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
6. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019: United States, February 12-March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:382-6. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>
7. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. BMJ Open Diab Res Care. 2020;8:e001343. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343>
8. Chung SM, Lee YY, Ha E, Yoon JS, Won KC, Lee HW, *et al.* The risk of diabetes on clinical outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study. Diabetes Metab J. 2020;44:405-13. DOI: <https://dx.doi.org/10.4093%2Fdmj.2020.0105>
9. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to

- 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:853-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)
10. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, *et al.* Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev Clin Esp.* 2020;220(8):480-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003>
11. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, *et al.* Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(8):2752-61. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa346>
12. Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, Van der Schaar M. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *The Lancet Global Health.* 2020;8(8):E1018-E1026. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30285-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30285-0)
13. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10229):P1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
14. Zhang Y, Cui Y, Shen M, Zhang J, Liu B, Dai M. Comorbid Diabetes *Mellitus* was Associated with Poorer Prognosis in Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Med Rxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042358>
15. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1382-91. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-0598>
16. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1399-1407. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-0660>
17. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough BM. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New

- York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10239):P1763-1770. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
18. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley E, Ismail H, *et al*. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(10):P813-822. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
19. Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev haban cienc méd*. 2020;19(Suppl):e3389. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3389>
20. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes *mellitus* is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):395-403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
21. Chen Y, Gong X, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20043133>
22. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020;43:867-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>
23. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, *et al*. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
24. Chung SM, Lee YY, Ha E, Yoon JS, Won KC, Lee HW, *et al*. The risk of diabetes on clinical outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study. *Diabetes Metab J*. 2020;44:405-13. DOI: <https://dx.doi.org/10.4093%2Fdmj.2020.0105>
25. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, Smith TJ, Le Sturgeon LM, Jaser SS, *et al*. COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic's Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44:526-32. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-2260>

26. Seigle J, Platt J, Cromer SJ, Bunda SJ, Foulkes AS, Bassett IV, et al. Diabetes as a Risk Factor for Poor Early Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19. *Diabetes Care*. 2020;43:2938-44. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-1506>
27. Liu Y, Lu R, Wang J, Cheng Q, Zhang R, Zhang S, et al. Diabetes, even newly defined by HbA1c testing, is associated with an increased risk of in-hospital death in adults with COVID-19. *BMC Endocr Disord*. 2021;21:56. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00717-6>
28. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of in patients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63:1500-1515. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
29. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:104354. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104354>
30. McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J, Kennedy S, Blackburn LAK, McAllister DA, et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:82-93. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30405-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30405-8)
31. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes *mellitus*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E736-E741. DOI: <http://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>
32. Erenner S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Molecular Metabolism*. 2020;39:101044. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101044>
33. Costa de Lucena TM, Fernandes da Silva Sanos A, Regina de Lima B, de Albuquerque Borborema ME, de Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):597-600. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.025>
34. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Mista A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14:303-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>

35. Fernández C, Rysä J, Almgren P, Nilsson J, Engström G, Orho-Melander M, *et al.* Plasma levels of proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *JIM*. 2018;284:377-87. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12783>
36. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes *mellitus*: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:11-30. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
37. Luján D, Guatibonza-García V, Pérez-Londoño A, Mendivil CO. COVID-19 y fisiopatología de la diabetes. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*. 2020;7(25):67-71. DOI: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/586>
38. Campos Codo A, GastãoDavanzo G, de Brito Moneiro L, Fabiano de Souza G, PrimonMuraro S, Virgilio-da-Silva JV, *et al.* Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1a/ Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metabolism*. 2020;32(3):437-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.007>
39. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-73. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>
40. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis Research*. 2020;194:101-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>
41. Goshua G, Pine A, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, *et al.* Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet*. 2020;7(8):e575-e582. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7)
42. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, *et al.* Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The Lancet*. 2020;8(10):823-33. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)
43. Sosa-Rubí SG, Seiglie JA, Chivardi C, Manne-Goehler J, Meigs JB, Wexler DJ, *et al.* Incremental Risk of Developing Severe COVID-19 Among Mexican Patients with Diabetes Attributed to Social and Health Care Access Disadvantages. *Diabetes Care*. 2021;44(2):373-80. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-2192>

44. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, *et al.* Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
45. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, *et al.* The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(8):1443-54. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14086>
46. Shen Y, Fan X, Zhang L, Wang Y, Li C, Lu J, *et al.* Thresholds of Glycemia and the Outcomes of COVID-19 Complicated with Diabetes: A Retrospective Exploratory Study Using Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2021;44(4):976-82. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-1448>
47. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. Laboratory findings that predict a poor prognosis in COVID-19 patients with diabetes: A meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;12:S2530-0164(20):30168-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.07.002>
48. 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;180(7):934-43. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
49. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021-8. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
50. Yonas E, Alwi I, Pranata R, Huang I, Lim MA, Yamin M, *et al.* Elevated interleukin levels are associated with higher severity and mortality in COVID 19 - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):2219-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.011>
51. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, *et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546-50. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)

52. Orioli L, Hermans MP, Thissen JP, Maiter D, Vandeleene B, Yombi JC. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(2-3):101-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.05.001>
53. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, *et al*. Is diabetes *mellitus* associated with mortality and severity of COVID-19? A metaanalysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):535-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>
54. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108125. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108125>
55. Varghese E, Samuel SM, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Diabetes and coronavirus (SARS-CoV 2): Molecular mechanism of Metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLoS Pathog*. 2021;17(6):e1009634. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009634>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.