

Factores pronósticos de COVID 19 grave en pacientes diabéticos admitidos a las Unidades de Cuidados Intensivos. Revisión sistemática de Literatura.

CÓDIGO OIR: TFM.MMU.JMRR.MFAF.220719

Facultad de Medicina Universidad Miguel Hernández

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN
MEDICINA DE URGENCIAS Y
EMERGENCIAS 2021- 2022**

Alumno/a: María Francisca Abad Fernández

Tutor/a académico/a: Dr. José Manuel Ramos Rincón

Presentación: 08 de septiembre del 2022



INDICE

RESUMEN	1
LISTA DE ACRÓNIMOS	3
1. ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL	4
1.1 Justificación.....	4
1.2 Severidad de la enfermedad	5
2. OBJETIVOS	7
1.1 Objetivos específicos	7
3. METODOS	7
3.1 Tipo de estudio.	7
3.2 Fuentes de información	7
3.3 Estrategias de búsqueda y acceso a las fuentes utilizadas	7
3.4 Pregunta PICO	7
3.5 Estrategia de búsqueda	8
3.6 Criterios de inclusión	9
3.7 Criterios de exclusión	9
3.8 Características a estudiar	10
3.9 Selección de estudios:	11
3.10 Proceso de recopilación de estudios y registro	12
4. RESULTADOS	12
5. DISCUSION	18
6. LIMITACIONES	19
7. CONCLUSIONES	20
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

RESUMEN

La enfermedad COVID-19, causada por el Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2), produce una enfermedad respiratoria, que puede progresar rápidamente a neumonía grave en el 10 a 15% de los pacientes. La Diabetes mellitus (DM) es considerada un factor de riesgo de mal pronóstico para la COVID19; sin embargo, el motivo por lo que esto ocurre no está bien establecido.

El Objetivo del presenta trabajo fue evaluar qué factores se relacionan con la evolución a COVID 19 grave en pacientes diabéticos con COVID 19, a partir de la revisión de la literatura. Se revisaron las bases de datos PubMed, Embase, SCOPUS, Cochrane Lybrary y Scholar Google. Se incluyeron un total de 17,110 pacientes con DM de 16 estudios elegibles.

Se observó que la edad avanzada (>65 años) y sexo masculino; así como disnea, fatiga y fiebre, hiperglicemia, linfopenia, neutrofilia leucocitosis, HbA1c elevada, PCR, ferritina y dímero D elevados se relacionan con COVID 19 grave. El 25.32 % de los pacientes requirieron ingreso a UCI. La mortalidad promedio reportada fue de 22.98%.

Hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular son las comorbilidades más frecuentes .

Los factores pronóstico de COVID-19 grave en pacientes diabéticos son la edad avanzada, sexo masculino, disnea, hiperglicemia y comorbilidades como hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.

Palabras clave:

“Covid-19”; “diabetes mellitus”; “severe coronavirus disease 2019”; “2019-nCoV” “Coronavirus”; “COVID-19”; “SARS-CoV-2”; “Diabetes mellitus, COVID 19 grave”; “intensive care unit”.

ABSTRACT

COVID-19 disease, caused by severe acute respiratory syndrome type 2 Coronavirus (SARS-CoV-2), results in respiratory illness, which can rapidly progress to severe pneumonia in 10% to 15% of patients. Diabetes mellitus (DM) is considered a poor prognostic risk factor for COVID19; however, the reason why this occurs is not well established.

The aim of the present work was to evaluate which factors are related to progression to severe COVID 19 in diabetic patients with COVID 19, based on a review of the literature. The databases PubMed, Embase, SCOPUS, Cochrane Lybrary and Scholar Google were reviewed. A total of 17,110 patients with DM from 16 eligible studies were included.

Advanced age (>65 years) and male sex; as well as dyspnea, fatigue and fever, hyperglycemia, lymphopenia, neutrophilia leukocytosis, elevated HbA1c, elevated CRP, ferritin and D-dimer were observed to be associated with severe COVID 19. 25.32 % of patients required admission to the ICU. The mean reported mortality was 22.98%. Arterial hypertension and cardiovascular disease are the most frequent comorbidities.

The prognostic factors for severe COVID-19 in diabetic patients are advanced age, male sex, dyspnea, hyperglycemia and comorbidities such as arterial hypertension and cardiovascular disease.

Keywords:

“Covid-19”; “diabetes mellitus”; “severe coronavirus disease 2019”; “2019-nCoV” “Coronavirus”; “COVID-19”; “SARS-CoV-2”; “Diabetes mellitus, COVID 19 grave”; “intensive care unit”.

LISTA DE ACRÓNIMOS

ACE2: Enzima convertidora de angiotensina-2
ALT: Alanina aminotransferasa
ARB: Angiotensina II receptor blocker
AST: Aspartato aminotransferasa
CID: Coagulación Intravascular diseminada
CORONADO: Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes
COVID-19: Nueva enfermedad por coronavirus 2019
DM: Diabetes Mellitus
DM1: Diabetes Mellitus tipo 1
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
ECV: Enfermedad cardiovascular
EcV: Enfermedad cerebrovascular
FCA: Falla cardiaca Aguda
FiO2: Fracción inspirada de oxígeno
FOM: Falla Orgánica Multisistémica
FNT: Factor de Necrosis tumoral
GGT: Gamma-glutamil transferasa
HbA1c: Hemoglobina glicada
HTA: Hipertensión arterial
IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IL6: Interleucina 6
IL8: Interleucina 6
IL2: Interleucina 2
IMC: Índice de masa Corporal
IRA: Falla renal Aguda
LDH: Deshidrogenas láctica
LDL: Lipoproteína de baja densidad
OMS: Organización Mundial de la Salud
MERS-CoV : Middle East respiratory syndrome-related coronavirus
NE: No especificada
PaO2: Presión arterial de Oxígeno
PCR: Proteína C reactiva
PICO: Población, intervención, comparación, resultados
RAAS Sistema Renina- Angiotensina –Aldosterona
SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda
SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo grave del coronavirus 2
SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del sueño.
SDRA: Síndrome respiratorio agudo severo
SO2: Saturación de oxígeno
TAS: Tensión arterial sistólica
TAD: Tensión arterial diastólica
TFG: Tasa de filtración Glomerular
TNF: Factor de necrosis tumoral
TC: Tomografía computarizada
UCI: Unidad de cuidados intensivos
VMI: Ventilación Mecánica Invasiva
VSG: Velocidad de sedimentación globular

1. ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL

1.1 Justificación

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia debido a los niveles alarmantes de su propagación, gravedad e inacción^[1-3]. La enfermedad COVID-19, causada por el denominado Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2), produce una enfermedad respiratoria, que puede progresar a una forma de neumonía grave en el 10 a 15% de los pacientes.^[1,4,5] El 5% de estos pacientes progresan hasta un estado crítico, caracterizado por la presencia de síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) y falla orgánica multisistémica (FOM) y son los casos que se denominan COVID grave, y necesitarán ser enviados a una unidad de cuidados intensivos (UCI) para uso de ventilación mecánica o tienen como desenlace final la muerte por infección con el SARS-CoV-2^[6,7].

Las enfermedades crónicas comparten varias características estándar con los trastornos infecciosos, como el estado pro-inflamatorio y la atenuación de la respuesta inmune innata ^[2,8]. La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que afecta a la población mundial. En general, la incidencia de DM en 2019, a fecha de inicio de esta pandemia, era del 9,3 % con 463 millones de personas que padecían esta afección ^[9-11]. Se ha observado que la DM es una de las comorbilidades más frecuentes en personas con COVID-19, observándose según los estudios publicados, que la prevalencia de DM en pacientes en estos casos, varía ampliamente entre el 7 y el 30 %. Así en un meta-análisis de 12 estudios en población china, que incluyó a pacientes ambulatorios y hospitalizados con COVID 19, encontraron una prevalencia del 10,3 % ^[10,12].

Los pacientes diabéticos son considerados como pacientes de alto riesgo para infecciones adquiridas, y cuanto mayor sea la glucosa, mayor será el riesgo de infecciones. Los datos observacionales indican que los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, enfermedad grave por COVID-19 y muerte, que los pacientes sin diabetes, observándose una prevalencia de diabetes de dos a tres veces mayor en pacientes con infecciones graves que desarrollaron neumonía grave, y que requerían ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) y ventilación invasiva en comparación con aquellos con infección menos grave, así como una mayor tasa de mortalidad en pacientes con diabetes, considerándose un factor de riesgo de mal pronóstico^[12-15]. Aún no se ha determinado, si las propiedades intrínsecas del SARS-CoV-2 interactúan con la DM y hacen que las presentaciones sean más graves. Es posible que un círculo vicioso, donde las propiedades de virulencia del SARS-CoV-2 y el control glucémico agudamente alterado en pacientes con diabetes, contribuya directamente a la morbilidad y mortalidad de COVID-19^[2,4,8].

Tabla 1: Factores de riesgo para enfermedad grave

Sexo masculino	Neumopatía crónica
Edad >65 años	Cirrosis
Enfermedad Cardiovascular	Enfermedad renal
Diabetes Mellitus	Inmunosupresión
Obesidad	

Solomon CG. N Eng J Med. 2020. 10.1056/NEJMcp2009249^[14]

El motivo por el cual la diabetes supone un factor de riesgo para desarrollar enfermedad grave por COVID-19 no está bien establecido, pero se propone que esta relación se debe, en parte, al hecho de que los pacientes con diabetes tienen un estado pro-inflamatorio permanente, que los hace más susceptibles a una tormenta de citocinas inflamatorias, ya que su sistema inmunitario innato está comprometido, además de tener un estado pro-trombótico permanente con una hipercoagulabilidad subyacente^[15]. Algunos estudios sugieren que la sobreexpresión de ACE2 en pacientes diabéticos puede estar implicada en el proceso ^[3,10,15]. Asimismo, se plantea que el deterioro de la inmunidad que sufren estos pacientes puede conducir a una mayor susceptibilidad al contagio de COVID-19, particularmente en aquellos con un nivel elevado de glicemia ^[10,16], que pueden tener comprometida negativamente la función de macrófagos y linfocitos, con el incremento de su susceptibilidad a las complicaciones de la enfermedad^[10,17].

El aislamiento, al que se deben enfrentar estos pacientes, conlleva a un cambio negativo en la dieta, la actividad física y el cuidado personal, que son factores que influyen en el control de la enfermedad, teniendo como resultado el potencial empeoramiento clínico de estos pacientes, que ante la falta de atención médica regular debido a los cierres de consultas médica ocurridas durante la pandemia, se ha visto limitada la detección precoz de complicaciones ^[3,4].

1.2 Severidad de la enfermedad

La evaluación y el manejo de Covid-19 dependen de la gravedad de la enfermedad. Este nuevo patógeno causa una variedad de síndromes, incluida la enfermedad asintomática; enfermedad leve; enfermedad moderada; una forma grave con respuesta inflamatoria multisistémica que requiere hospitalización, cuidados intensivos y ventilación mecánica; y una condición llamada COVID prolongado o secuelas post-agudas de la infección por SARS-CoV-2^[14,18]. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una complicación crítica, caracterizada por la necesidad del uso de dispositivos mecánicos de ventilación. La septicemia y el fallo multiorgánico están relacionados con el alto riesgo de fallecimiento (40 a 50%). Otras complicaciones agudas y potencialmente mortales son: fenómenos inflamatorios vasculares y tromboembólicos (trombo embolismo pulmonar, coagulación intravascular diseminada y accidente cerebrovascular agudo),

cardiovasculares (miocarditis, insuficiencia cardiaca, arritmias, síndrome coronario agudo y muerte súbita) o neurológicos (enfermedad cerebrovascular aguda, deterioro de la conciencia, convulsiones, meningoencefalitis, encefalopatía, encefalomiелitis y síndrome confusional agudo). Al igual que en niños, en adultos se han descrito un síndrome inflamatorio multi-sistémico grave [15,16,19].

Tabla 2: Clasificación según severidad de la enfermedad

<p>Enfermedad No Grave (leve-moderada): 81%: Se define como la ausencia de todo signo de COVID-19 grave o crítica. Fiebre, cefalea, fatiga, odinofagia, tos, rinorrea, diarrea, anosmia o disgeusia, SO₂ > 93%, sin disnea ni neumonía.</p>
<p>Enfermedad grave: 14% Se definió como pacientes que tenían cualquiera de las siguientes características en el momento de la admisión o después de ella: (1) Dificultad respiratoria (≥ 30 respiraciones por minuto); (2) Saturación de oxígeno en reposo $\leq 93\%$; (3) Relación entre la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) y la concentración fraccional de oxígeno en el aire inspirado (fiO₂) ≤ 300 mm Hg; o (4) Complicación crítica (insuficiencia respiratoria, shock séptico o disfunción/insuficiencia de múltiples órganos). (5) Signos de grave dificultad respiratoria (uso de músculos accesorios, incapacidad para terminar las frases, cianosis central o presencia de cualquier otro signo general de peligro).</p>
<p>Enfermedad crítica: 5% Se define atendiendo a los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), septicemia, choque septicémico u otras afecciones que normalmente requerirían la administración de tratamientos de soporte vital, como la ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o el tratamiento con vasopresores.</p>

Fuente: Organización Mundial de la Salud: Opciones terapéuticas y COVID-19. Orientación evolutiva [20].

La crisis sanitaria ocasionada por la COVID 19 , produjo una avalancha de estudios científicos que intentaban dar respuesta a todas las cuestiones planteadas desde el inicio de esta pandemia, muchos de los cuales fueron publicados en pre impresión y con divulgación gratuita , ante la necesidad de informar a la comunidad científica de los últimos avances en lucha contra la pandemia; existiendo un sinnúmero de artículos de investigación publicados , que hacen necesaria su revisión y sistematización. Los pacientes con enfermedad grave o crítica fueron los responsables de los colapsos de sistemas de sanitarios de muchos países, secundarios a una crisis por la falta de insumos, personal sanitario y a la necesidad masiva de camas de hospitalización y UCI. A pesar del tratamiento, se estima que el 50% de los casos graves que requieren manejo en UCI, fallecerán [2,18]; por lo que identificar los factores relacionados con estas formas graves, especialmente en grupos de riesgo, como la población con DM, podría ayudar a reconocer precozmente a estos pacientes, para optimizar su atención mejorando el tratamiento que asegure una evolución favorable [20-22].

2. OBJETIVOS

Evaluar qué factores se relacionan con la evolución a COVID 19 grave en pacientes diabéticos con COVID 19, a partir de la revisión de la literatura

1.1 Objetivos específicos

1.1.1 Describir que características demográficas, clínico-radiológicos y resultados de laboratorio de pacientes diabéticos con COVID 19 ingresados, se comportan como variables predictoras de enfermedad grave

1.1.2. Analizar que comorbilidades como Obesidad/sobrepeso, hipertensión arterial, enfermedades broncopulmonares, cardiovasculares, cerebrovasculares, enfermedades renales, oncológicas u otras, se observan con mayor frecuencia y se comportan como variables predictoras de COVID 19 grave.

3. METODOS

3.1 Tipo de estudio.

Revisión sistemática sobre los posibles factores predictores que influyen en el pronóstico de pacientes diabéticos con COVID 19 para su evolución a COVID grave, que requieran hospitalización, ingreso a UCI o tengan un desenlace fatal con el fallecimiento de estos pacientes.

3.2 Fuentes de información.

La búsqueda de evidencia se realizó en las bases de datos de literatura científica como PubMed, SCOPUS, EMBASE y se consultarán las colecciones dedicadas a COVID-19, conformadas por Cochrane Library. Las consultas de artículos se realizaron en Google Scholar.

3.3 Estrategias de búsqueda y acceso a las fuentes utilizadas.

Se accederá a estudios científicos sobre el tema de investigación publicados, desde el inicio de la pandemia en diciembre de 2019, hasta la fecha actual, en revistas médicas y que estén indexados en las bases de datos de literatura científica como Pubmed, Embase, Scopus y Cochrane.

Esta revisión se realizará siguiendo las directrices PRISMA ^[22,23].

3.4 Pregunta PICO

Para la definición de la pregunta se utilizó el esquema PICO recomendado por la Colaboración Cochrane: Población, Intervención/Exposición, Comparación y, Outcome (Desenlaces).

A continuación, detallamos estos cuatro componentes clave, en nuestro estudio:

P (paciente): Pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con diagnóstico de COVID 19 grave admitidos en UCI

I (intervención): Factores pronóstico de COVID 19 grave

¿Qué intervención vas a investigar? Puede ser un método diagnóstico, un tratamiento o los factores de riesgo de alguna enfermedad.

C(Comparison): Sin comparación

O (Outcomes: resultados): Neumonía grave, enfermedad crítica, VMI, insuficiencia respiratoria grave, shock séptico, fallo multiorgánico, Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), Trombo embolismo pulmonar, coagulación intravascular diseminada, síndrome inflamatorio multisistémico grave, accidente cerebrovascular agudo, miocarditis, arritmias, síndrome coronario agudo, EXITUS

Pregunta PICO resultante: Se definió la siguiente pregunta PICO resultante.

¿Cuáles son los factores que predicen evolución a COVID grave e ingreso a UCI en pacientes diabéticos con COVID 19?

3.5 Estrategia de búsqueda.

3.5.1 Palabras clave(Keywords):

Covid-19; diabetes mellitus; severe coronavirus disease 2019, “2019-nCoV,” “Coronavirus,” “COVID-19,” “SARS-CoV-2,” Diabetes mellitus, COVID 19 grave, intensive care unit

3.5.2 Términos MESH

"Diabetes Mellitus"[Mesh] "Diabetes Mellitus"[Majr]

"COVID-19"[Mesh], SARS-CoV-2

("SARS-CoV-2"[Majr]) AND "Diabetes Complications"[Majr]

3.5.3 Búsquedas

- ("COVID-19" OR "novel coronavirus" OR "SARS-CoV-2") AND "diabetes
- ("severe coronavirus disease 2019"OR "COVID19")"AND diabetes mellitus"
- (critical care unit-treated COVID-19) AND diabetes
- "type 2 diabetes" AND "Covid 19"
- (critical AND care AND unit-treated AND covid-19) AND diabetes)

3.5.4 Filtros aplicados.

En humanos, adultos 19+años, en inglés y español, que sean artículo de investigación originales, meta-análisis o revisiones sistémicas.

3.6 Criterios de inclusión

Fueron incluidos estudios prospectivos (estudios de cohortes), transversales, retrospectivos (estudios de casos y controles), ensayos controlados aleatorizados, no aleatorizados, metaanálisis sobre las características clínicas de los pacientes con infección por SARS-CoV-2, con los siguientes criterios:

- Pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico pre-existente de Diabetes mellitus tipo 1 o 2, y con infección confirmada por SARS-CoV-2 que cursen con enfermedad grave.
- Pacientes que tengan registrados datos demográficos (edad, sexo), clínico-radiológicos y analíticos al ingreso.
- Estudios que describan la variable resultado de la enfermedad: SDRA, VMI, que requiera ingreso a UCI y fallecimiento por esta infección.

3.7 Criterios de exclusión

- Estudios que incluyan pacientes diabéticos ingresados con otras patologías diferentes a la infección por SARS-CoV-2 como causa de ingreso.
- Estudios que no incluyan en su protocolo de investigación las características a estudiar.
- Estudios asociados con pacientes pediátricos.
- Estudios repetidos.

3.8 Características a estudiar

3.8.1 Características demográficas

Edad: (> 65 años), sexo masculino, Estado socioeconómico, institucionalizados, ingresos hospitalarios previos, días transcurridos desde inicio de los síntomas.

3.8.2 Hallazgos clínicos:

Fiebre, cefalea, fatiga, odinofagia, tos, rinorrea, disnea intensa, SatO₂ < 92%

Hipotensión (TAS < 90 mm Hg o TAD < 60 mm Hg)

Alteración del estado de conciencia: letargia, somnolencia, desorientación y/o confusión aguda
vómitos incoercibles, diarrea, deshidratación.

Hallazgos de laboratorio:

Linfopenia, Leucocitosis, Neutrofilia, Trombocitosis, elevación de dímero D, proteína C reactiva(PCR), procalcitonina, Fibrinógeno, interleuquinas (IL-6, IL2), deshidrogenasa láctica (LDH), Troponina I.

3.8.3 Hallazgos radiológicos

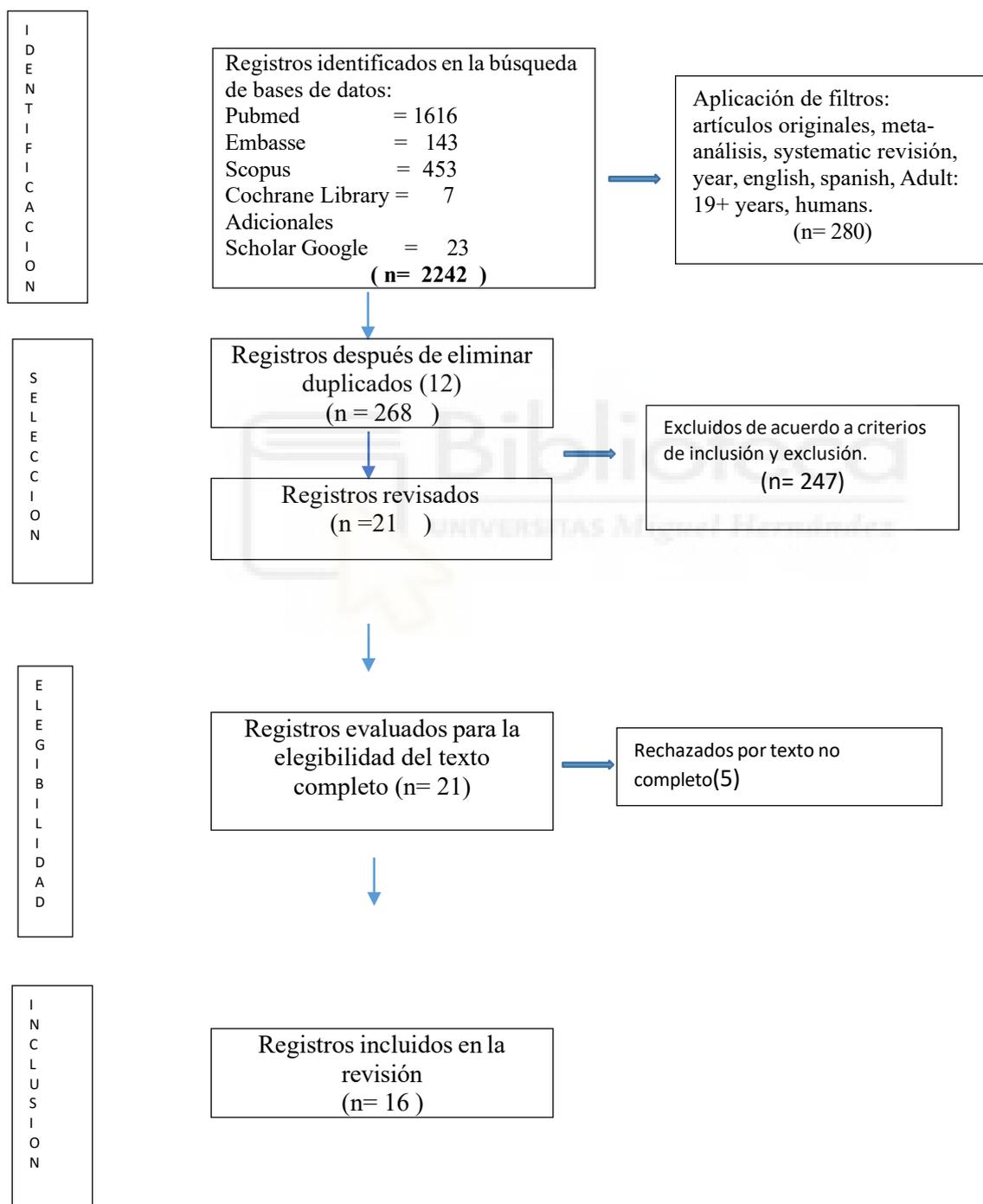
Radiografía de Tórax, Ecografía pulmonar o Tomografía Axial Computarizada pulmonar de neumonía grave: patrón intersticial bilateral compatible con COVID-19, consolidaciones multilobares o derrame pleural.

3.8.4 Comorbilidades preexistentes:

Obesidad/sobrepeso, Hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, Enfermedad broncopulmonar, malignidad, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad oncológica.

3.9 Selección de estudios

Figura 1: Registros identificados



Fuente: Moher et al.,2009^[23].

3.10 Proceso de recopilación de estudios y registro.

La búsqueda electrónica identificó inicialmente 2242 estudios, siendo seleccionados 280(Fig.1), después de la aplicación de filtros (en humanos, adultos 19+años, en inglés y español, que sean artículo de investigación originales, meta-análisis o revisiones sistémicas). Se eliminaron duplicados (12), resultando 268 artículos, cuyos resúmenes fueron revisados, excluyendo 247 estudios que no cumplían los criterios de inclusión y exclusión definidos, quedando sólo 21 estudios potencialmente relevantes para ser incluidos en esta revisión, cuyo resumen fue evaluado. Se excluyeron 5 artículos, que no se tenía acceso al texto completo, por lo tanto, sólo 16 estudios se incluyeron en esta revisión.

4. RESULTADOS.

Se incluyeron en esta revisión 16 artículos publicados desde el inicio de la pandemia en diciembre de 2019 hasta el 28 de julio de 2022 que finalizamos la búsqueda. 11 estudios eran retrospectivos, 2 observacionales multicéntricos, 1 de cohorte observacional y 2 meta-análisis. Los estudios revisados involucraban un total 15689 pacientes, provenientes de China (8), Francia (2), Arabia Saudí (1), Irán (1), Escocia (1) y España (1). Los dos estudios multicéntricos fueron realizados con datos proveniente de China, Estados Unidos, Francia y Reino unido. Los pacientes con diagnóstico de COVID 19 incluidos en los diferentes estudios de esta revisión fueron 45,647 y los pacientes con DM fueron 17,110.

En cuanto a la edad, todos los estudios fueron realizados en mayores de 18 años, con una media de edad > de 60 años. Asimismo, se observa que en la mayoría de estudios predominaba el sexo masculino, con casi 60% en comparación con las mujeres. Sólo en 2 estudios no se consignó la predominancia de género. Así, reportan en la mayoría de estudios, que los pacientes diabéticos con COVID 19 grave eran de mayor edad y varones.

En el primer estudio revisado, McGurnaghan et al, trabajaron con una cohorte de la primera ola en Escocia, para evaluar el riesgo de COVID-19 mortal o tratada en la unidad de cuidados críticos, con 1082 pacientes diabéticos con COVID 19, cuya edad promedio era 79.9, comparado con el de las personas sin diabetes, para construir un modelo predictivo de COVID-19 mortal o tratado en la unidad de cuidados críticos entre las personas con diabetes. El perfil hallado corresponde a un paciente que debe ser hombre, vivir en una residencia o en una zona más deprimida económicamente, tener una condición de riesgo como complicaciones micro o macro vasculares o peor control glucémico, o haber tenido alguna complicación aguda como cetoacidosis diabética o hipoglucemia, que haya requerido hospitalización en los últimos 5 años^[24].

En el estudio de casos y controles de Kumar et al, realizado de forma multicéntrica en China, USA y Francia, con 16003 pacientes, el 10% eran pacientes tenían DM, y el 54% eran varones. Asimismo, la presencia de DM se relacionaba con la COVID-19 grave, incluyendo el riesgo de SDRA, necesidad de UCI, necesidad de ventilación mecánica invasiva, así como con la mortalidad debida a la COVID-19^[1].

Fiebre, tos seca, fatiga y disnea fueron las manifestaciones clínicas más frecuentemente halladas en el grupo de pacientes diabéticos. Así, Gaba et al en su metanálisis que incluía 3.644 individuos sin DM y 1.428 con DM, la disnea fue el único síntoma con significancia estadística.

El IMC también aparece en algunos estudios como un factor pronóstico independiente de la gravedad del COVID-19 en la población diabética que requiere ingreso hospitalario^[25-27].

Entre los hallazgos de laboratorio observados, cabe destacar los cambios en el hemograma, observándose leucocitosis, neutrofilia, y linfopenia como las variaciones más frecuentes encontradas, así como marcadoras de una respuesta inflamatoria incontrolada, con elevados niveles séricos de bio marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva(PCR), el dímero D, la IL-6, la ferritina sérica y el índice de coagulación. Zhu et al, revelaron que la glucemia mal controlada se asociaba a una mortalidad notablemente mayor, e incremento significativo de los resultados adversos como la necesidad de VM e ingreso a UCI y mayor mortalidad (10). La HbA1c es otro de los marcadores cuya elevación fue observada en los pacientes diabéticos con COVID 19 grave.

En cuanto a los hallazgos radiológicos, fueron descritos en menos del 50% de los estudios revisados. Como estudio estándar se utilizó la TC, presentado anomalías en más del 70% de los pacientes estudiados, ya sea con afectación bilateral, 90,4%, opacidades vidrio esmerilado y consolidación en parches.

Se evidenció que los pacientes con DM tenían más comorbilidades subyacentes (HTA, ECV, EcV) y eran más propensos a sufrir complicaciones como injuria renal (IRA) y cardiaca aguda(FCA), SDRA, shock, infección secundaria, y estaban relacionados con una mayor proporción de ingresos en la UCI, a necesitar ventilación mecánica invasiva y a ser más vulnerables a sucumbir a ella, con tasas de mortalidad mayores en comparación con los pacientes sin diabetes.

Mencionaremos, el estudio observacional CORONADO (Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes), realizado en Francia y por llevado a cabo por Cariou et al (día 7), y Wargny et al (día 28). Este estudio es el primero dedicado específicamente a personas con diabetes infectadas por el SARS-CoV-2 e ingresadas en el hospital. Se hizo seguimiento a las 7 y 28 días, para evaluar las características fenotípicas de los pacientes con diabetes hospitalizados por COVID-19; e identificar factores pronósticos asociados a la gravedad de COVID-19. Se encontró que la edad media fue $69,8 \pm 13,0$ años y el 64,9% eran hombres. La clasificación de los casos de diabetes incluía principalmente la diabetes tipo 2 (88,5%). La mediana del IMC era de 28,4 kg/m². El valor medio de HbA1c era de 65 ± 21 mmol/mol ($8,1 \pm 1,9\%$). Se asociaron con el riesgo de muerte en el día 7, la edad, la hipertensión, las complicaciones diabéticas micro y macro vasculares y las comorbilidades como la insuficiencia cardíaca o la apnea obstructiva del sueño (SAOS) tratada. El IMC se asoció significativa y positivamente con el resultado COVID grave, pero no con la muerte en el día 7.

En general, la mortalidad reportada fue de 18.33% entre los estudios que lo documentan. En el 28,9 %, de los estudios reportaron necesidad de ingreso a la unidad de cuidados críticos. El riesgo máximo de desarrollo de la enfermedad COVID-19 crítica o mortal se observó en pacientes diabéticos de edad avanzada, sexo masculino con diabetes de larga duración, con complicaciones diabéticas y con comorbilidades como Hipertensión Arterial y Enfermedad cardiovascular.

Tabla 3: Características de los artículos revisados

Autor(es)	Año	País de Estudio	Tipo de Estudio	Tamaño muestral	% Diabetes mellitus	Edad Media	% Sexo M	Objetivo
McGurnaghan, Weir, Bishop et al. ^[24]	2021	Escocia	Estudio cohortes	5162	20.96	79.9	60.7	Estudió la asociación factores y el ingreso a UCI o desenlace fatal.
Guan,Liang, Zhao et al. ^[9]	2020	China	Casos retrospectivo	1590	8.2	61.2	58.9	Comorbilidades en presentación clínica y el pronóstico de los pacientes con COVID-19.
Kumar,Arora, Sharma et al. ^[1]	2020	China 55% USA 44% Francia 1%	Metaanálisis de casos y controles PROSPERO: CRD 42020181756	16003	11	52.6	54	Influencia específica de la diabetes en la gravedad de la COVID-19.
Guo,Li,Dong et al. ^[25]	2020	China	Retrospectivo	211	21.23	61	54.1	Diabetes, determinante independiente de la gravedad, en los pacientes con COVID19
Shi,Zhang,Jiang et al. ^[26]	2020	China	Retrospectivo	1714	9.8	64	51	Características de los pacientes con COVID-19, con diabetes y sin diabetes, por sexo y edad,. Factores de riesgo asociados a peor pronóstico.
Gaba,Altamish,Azharuddin et al. ^[27]	2022	China 86% USA 7% UK 7%	Metaanálisis PROSPERO: CRD 42020213791	5697	25.07	63,1	NE	Asociación entre la DM, resultados clínicos , comorbilidades, y factores de riesgo en pacientes con COVID-19.
Zhu,She,Cheng et al. ^[10]	2020	China	Retrospectivo multicéntrico	7337	13	62	NE	Asociación entre los niveles de glicemia y los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 y DM
Cariou,Hadjadj, Wargny et al. ^[28]	2020	Francia	Observacional multicéntrico (Estudio CORONADO)	1317	100	69.8	64.9	Estudio CORONADO: Identifica los factores de mal pronóstico temprano, que combina la muerte y la intubación traqueal para ventilación mecánica en los primeros 7 días .
Wargny,Potier,Gourdy et al. ^[29]	2020	Francia	Observ. Multicéntrico (actualiz. CORONADO)	2796	100	69.7	63.7	Estudio CORONADO: Identifica los factores pronóstico para la VMI, la muerte o el alta dentro de D28
Peréz-Belmonte,Torres-Peña,López-Carmona et al. ^[30]	2020	España	Cohorte Observacional multicéntrico	2666	100	74.9	61.9	Evalúa la asociación entre muerte intrahospitalaria y cada uno de los fármacos rutinarios para reducir la glucosa en casa, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ingresados por COVID-19.
Yan,Yang,Wang et al. ^[31]	2020	China	Observacional retrospectivo	193	24,9	70	59.1	Evalúa la prevalencia y el riesgo de enfermedades subyacentes en los pacientes con COVID 19 grave en comparación con los no graves
Zhang, Wang, Zhu, et al. ^[32]	CHINA	China	Estudio de cohorte retrospectivo monocéntrico.	52	100	65.50	63.5	Características clínicas de los pacientes diabéticos con infección por COVID-19 y factores de riesgo que influyen en el pronóstico.
Akbariqomi,Hosseini,Rashidi ani et al. ^[33]	2020	Irán	Retrospectivo	743	19.9	55	67.4	Características epidemiológicas y clínicas de pacientes hospitalizados por la COVID-19 con y sin diabetes.
Zhang,Li,Zhang et al. ^[34]	2020	China	Retrospectivo	166	37.8	65.6	54.1	Explora si los pacientes con COVID-19 y diabetes tienen características clínicas y pronóstico diferente
Alhozali,Khedher,Qari et al. ^[35]	2020	Arabia Saudi	Retrospectivo	147	100	60.51	66	Control de la diabetes, definido por HbA1c en el resultado de los pacientes hospitalizados con COVID-19.
Chen,Yang,Cheng et al. ^[36]	2020	China	Retrospectivo	904	15.04	66	68.8	Características clínicas y los resultados de los pacientes con diabetes y COVID-19 y su asociación con medicamentos .

Tabla 4: Características clínicas, radiológicos y de laboratorio de los artículos revisados

Autor(es)	Año	Hallazgos clínicos	Hallazgos de Laboratorio			Hallazgos radiológicos	
McGurnaghan, Weir , Bishop et al. ^[24]	2021	Pacientes institucionalizados Ingresos hospitalarios previos Episodios previos Hipoglicemia Años de DM , <TAS	>HbA1c	<TFG	>Albuminuria	NE	
Guan,Liang, Zhao et al. ^[37]	2020	Tos, Fiebre, Fatiga	NE			TC Anormal 73.8% Opacidades en vidrio esmerilado, Infiltrados pulmonares Trastornos intersticiales	
Kumar,Arora, Sharma et al. ^[1]	2020		Hiperglicemia				
Guo,Li,Dong et al. ^[25]	2020	Fiebre Nauseas y Vómitos	<Hb >Neutrófilos >GGT, ALT >DímeroD	>LDH >Ferritina >VSG <Prot total	Linfopenia >Coagulacion <Albúmina >Fibrinógeno	>IL6 >PCR	TC Anormales y graves
Shi,Zhang,Jiang et al. ^[26]	2020	Fiebre, tos <PaO2(68,5mmHg)	>Glicemia	>Procalcitonina	>CD8	TC Anormal 75%	
Gaba,Altamish,Azharuddin et al. ^[27]	2022	Disnea, Fiebre, Fatiga, Diarrea	>HBA1c	>Glicemia en ayunas	>Coagulabilidad	NE	
Zhu,She,Cheng et al. ^[10]	2020	Fatiga, Disnea, >PAS	>Glicemia	>HbA1c	Linfopenia	TC Anormal 88%	
Cariou,Hadjadj, Wargny et al. ^[28]	2020	IMC: 28,4 Tratamiento: Insulina, bloqueadores del SRAA, β- bloqueantes, Diuréticos de asa	>AST >Glicemia <TFG	>HbA1c		TC anormal 94.2%	
Wargny,Potier, Gourdy et al. ^[29]	2020	IMC 28,4 Disnea al ingreso ACO,Insulina(mayor mortalidad) Metformina(favorable)	>AST, >PCR Leucocitosis			NE	
Peréz-Belmonte,Torres-Peña,López-Carmona et al. ^[30]	2020		>Glicemia >CD8	>Procalcitonina		NE	
Yan,,Yang, Wang et al. ^[31]	2020	Fiebre, tos Disnea y fatiga	>Glicemia >PCR >leucocitos	>Dímero D >NT-proBNP >IL6, IL2, IL8	>Hba1 >Ferritina >neutrófilos	<linfocitos >Pro-calcitonina >FNT	NE

Tabla 4.1: Características clínicas, radiológicas y de laboratorio de los artículos revisados

Autor(es)	Año	Hallazgos clínicos	Hallazgos de Laboratorio		Hallazgos radiológicos
Zhang, Wang, Zhu, et al. ^[32]	2020	Duración media DM: 10 años Fiebre, Tos, Disnea, Fatiga PaO2 significativamente más bajo	>VSG Linfopenia Leucocitosis >Neutrofilos	>IL6* >PCR >Pro-calcitonina >Dímero D	TC Anormal Afectación bilateral: 90,4% Opacidades vidrio esmerilado (86,5%) Consolidación en parches (48,1%)
Akbariqomi, Hosseini, Rashidani et al. ^[33]	2020	Tiempo de Enf: 15 años Fiebre Tos seca Disnea	>HbA1c Leucocitosis >Neutrófilos >PCR >VSG		TC Anormal: 52,7% Opacidades en vidrio esmerilado (32,4%). Neumonía bilateral: (88,6%)
Zhang, Li, Zhang et al. ^[34]	2020	IMC 25,1 kg/m2 Fiebre, tos, disnea, Fatiga	>Dímero-D >Fibrinógeno >ferritina >LDH >Creatinina <albumina >IL8	<Linfocitos >Neutrófilos >leucocitos >Glicemia <Eosinófilos >Hba1C	NE
Alhozali, Khedher, Qari et al. ^[35]	2020	IMC >25	>Hba1C >Glicemia		NE
Chen, Yang, Chen et al. ^[36]	2020	Fiebre, tos, fatiga Estancia hospitalaria prolongada	>Neutrofilos >Leucocitos >Dímero-D >PCR* <Albumina	>Urea >Hba1C >Glicemia	NE

Tabla 5: Comorbilidades y resultados en los artículos revisados

Autor(es)	Año	Comorbilidades	Complicaciones	EVENTOS CLINICOS GRAVES			
				SDRA (%)	VMI (%)	UCI (%)	MORTALIDAD (%)
McGurnaghan, Weir, Bishop et al. ^[24]	2021	ECV,ERC,	Cetoacidosis diabética, Mal control glicémico	NE	NE	NE	NE
Guan,Liang, Zhao et al. ^[37]	2020	HTA, ECV, Tabaquismo	Schock séptico, VMI Insuficiencia respiratoria	34.6	8.5	14,6	10
Kumar,Arora, Sharma et al. ^[1]	2020	Shi	VMI SRDA	NE	7.6	17.43	21.68
Guo,,Li,Dong et al. ^[25]	2020	ECV	NE	NE	NE	NE	16.5
Shi,Zhang,Jiang et al. ^[26]	2020	HTA, ECV, EPC, EcV	FCA, SDRA, Infección secundaria, VMI, Shock	NE	7,2	17,6	20,3
Gaba,Altamish,Azharuddin et al. ^[27]	2022	HTA,ECV,EcV,ERC	IRA, SDRA	NE	25,9	18,6	25.09
Zhu, She,Cheng et al. ^[10]	2020	HTA,ECV,EcV,ERC	FCA, SDRA, IRA, Shock séptico, CID	16,9	NE	NE	7,8
Cariou,Hadjadj, Wargny et al. ^[28]	2020	HTA, ECV, DL, SAOS Complicaciones micro y macrovasculares, SAOS.	NE	NE	20,3	31.1	10,6
Wargny,Potier,Gourdy et al. ^[29]	2020	Complicaciones micro y macrovasculares	NE	NE			20,6
Peréz-Belmonte,Torres-Peña,López-Carmona et al. ^[30]	2020	Sobrepeso/obesidad DL, HTA, ERC, Extabaquismo	NE	NE	NE	NE	31.0
Yan,Yang,Wang et al. ^[31]	2020	HTA	SDRA, FCA, FHA, IRA CID	NE	81.3	66.7	81.3
Zhang, Wang, Zhu, et al. ^[32]	2020	HTA, ECV Complicaciones micro y macrovasculares	SDRA, Shock séptico, IRA	NE	9.6	23.1	15.4
Akbariqomi,Hosseini,Rashidiani et al. ^[33]	2020	HTA	Cetoacidosis	NE	NE	NE	31.1
Zhang, Li,Zhang et al. ^[34]	2020	HTA	NE	NE	14.8	8.2	21.3
Alhozali,Khedher,Qari et al. ^[35]	2020	HTA	Shock Séptico Fibrosis pulmonar IRA	NE	17.7	30.6	12.9
Chen,Yang,Chen et al. ^[36]	2020	HTA	IRA, Infección secundaria	NE	NE	NE	19,1

5. DISCUSION.

Esta revisión sistémica revisa que factores se relacionan con la evolución a COVID 19 grave en pacientes con DM pre-establecida. Primeramente, en cuanto a la prevalencia de DM en los pacientes con COVID-19, en esta revisión se encontró en el 17%, lo que resulta casi el doble de la prevalencia de la diabetes en la población general (10%) [11,16,35]. Por lo tanto, nuestra revisión apoya la noción previamente sostenida de que la susceptibilidad de la población diabética a la infección por COVID-19 es mayor^[2,11,36,37], y en confrontación con lo planteado por los primeros estudios de prevalencia en China, que las personas con diabetes no tienen una probabilidad significativamente mayor de infectarse con COVID-19^[13,38,39]. Se sabe que las personas con diabetes tienen un mayor riesgo general de infección como resultado de múltiples perturbaciones de la inmunidad innata^[13,29]. El aumento de la expresión de la ECA2 en las células AT2 alveolares, el miocardio, el riñón y el páncreas puede favorecer una mayor unión celular del SARS-CoV-2^[29,31]. Los mecanismos potenciales que pueden aumentar la susceptibilidad para COVID-19 en pacientes con DM incluyen a) unión celular de mayor afinidad y entrada eficiente del virus, b) disminución de la depuración viral, c) disminución de la función de las células T, d) aumento de la susceptibilidad a la inflamación y al síndrome de tormenta de citoquinas^[2]. En el estudio CORONADO, encuentran que los pacientes diabéticos con COVID-19 tienen el doble de probabilidades de desarrollar la enfermedad COVID-19 severa y el doble de probabilidades de morir debido a ella^[28,29,38]. En otro estudio de casos y controles en China, Guo et al compararon a pacientes con COVID-19 diabéticos y no diabéticos, y descubrieron que, incluso en ausencia de otras comorbilidades, los diabéticos presentaban un mayor riesgo de neumonía grave, una respuesta inflamatoria incontrolada, mayores niveles de enzimas relacionadas con las lesiones tisulares y un mayor estado de hipercoagulabilidad. Además, descubrieron que los niveles séricos de biomarcadores inflamatorios, como la PCR, el dímero D, la IL-6, la ferritina sérica y el índice de coagulación, eran significativamente más altos en los pacientes diabéticos que en los que no lo eran, lo que sugiere que los pacientes con diabetes son más susceptibles de sufrir una respuesta inflamatoria^[39].

Muchos estudios han demostrado que la edad avanzada era el factor de riesgo más importante para la mortalidad relacionada con la COVID-19. Debido al aumento de la prevalencia de la diabetes con la edad, los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 con diabetes eran, como era de esperar, de mayor edad que los que no tenían diabetes. En el estudio CORONADO, la edad media fue de 69,7 años. En el estudio de seguimiento a 28 días, se observó que los sujetos fallecidos tenían una media de 76,8 años, en comparación con los 67,9 años de los pacientes que estaban aún vivos. La mayor edad sigue estando significativamente asociada a una mayor mortalidad.^[28,29,38] En el estudio nacional de Escocia, la gravedad de la COVID-19 aumentó con la edad. Mientras que sólo el 2,8% de los 1082 participantes con COVID-19 mortal o tratada en la UCI tenían menos de 50 años, el 89,9% tenían 60 años o más^[24]. Además de la edad avanzada, los datos de la población general muestran un gran predominio del sexo masculino entre los pacientes hospitalizados, ingresados en cuidados intensivos o fallecidos como consecuencia de la COVID-19^[28,38].

Según los estudios publicados, los pacientes con COVID-19 suelen sufrir dolor de garganta, fiebre, tos seca, fatiga y diarrea, los cuales son similares tanto en pacientes diabéticos como en los no diabéticos. Sin embargo, en general, los pacientes diabéticos muestran síntomas más graves como disnea, lo que coincide con los resultados observados en la mayoría de estudios revisados, donde la disnea es el principal síntoma en los pacientes con COVID 19 grave, seguido de fatiga, fiebre y tos seca^[13,24-27,33].

En cuanto al análisis de los índices de laboratorio de los pacientes con COVID-19 en comparación con los pacientes sin diabetes, los pacientes con diabetes presentaron respuestas inflamatorias más graves. Se observó que los pacientes diabéticos presentaban un mayor recuento de leucocitos y neutrófilos asociados a linfopenia y un alto nivel de bio marcadores de infección, PCR, fibrinógeno, ferritina, IL-2, IL6 e IL 8, Pro calcitonina, así como incremento del índice de coagulación y Dímero-D (7), especialmente en los pacientes con eventos graves. Asimismo, se observa injuria renal aguda con elevación de Urea y creatinina [25,26,32]. En las TC pulmonares, los pacientes DM y COVID grave tienen un mayor compromiso pulmonar con una mayor proporción de opacidad en vidrio deslustrado, o compromiso bilateral [25,28,33,36,40]

La hipertensión, es la comorbilidad más frecuente en los pacientes con COVID-19 y DM, asimismo cobran relevancia como comorbilidades relacionados con un peor pronóstico las Enfermedades Cardiovasculares(ECV), las complicaciones macro y micro vasculares y el sobrepeso /Obesidad (tabla 5) [24,28,29,35,38]. Una hipótesis reciente ha propuesto que el mayor riesgo de infección por el SARS-CoV-2 entre los pacientes con diabetes o hipertensión puede deberse a la expresión elevada de la ECA2 en los pacientes tratados con fármacos IECA/ARB [36,41,42].

El mal control metabólico con la consiguiente hiperglucemia tiene peores resultados en los pacientes DM por el mal control glucémico que deteriora el sistema inmunitario en los pacientes diabéticos, lo que provoca resultados clínicos adversos, observándose en esta revisión una elevación de HbA1c y la glicemia sérica en casi el 50% de los estudios revisados. Se sabe que un control estricto de la glucemia durante la hospitalización disminuye la mortalidad en los pacientes con COVID-19 [10,43].

Así pues, los pacientes con COVID-19 y diabetes son más propensos a desarrollar SDRA, a necesitar cuidados en la UCI, a necesitar ventilación invasiva y a ser más vulnerables y sucumbir a ella (Tabla 5). Nuestros resultados son similares a otras revisiones sistémicas, que sugieren que la diabetes es un factor determinante de la gravedad, en el ingreso a UCI y la mortalidad de los pacientes con COVID-19 [27,28,31,32,38], lo que corrobora que las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de complicaciones y muerte cuando se exponen a la neumonía, la influenza y otros coronavirus [44].

6. LIMITACIONES

La presente revisión tuvo algunas limitaciones como la heterogeneidad de los estudios revisados, por su amplia variación en tamaño de la muestra, así como la calidad de la metodología utilizada en cada uno de estos estudios. El seguimiento realizado en el mayor porcentaje de estudios fue muy corto.

La mayoría de estudios procedían de China, foco epidémico inicial de esta pandemia, lo que podría ser influido por las características genéticas, étnicas, culturales y sociales de las poblaciones estudiadas y limitar las comorbilidades en otras regiones, por lo que cualquier conclusión que se realice debe interpretarse con cautela y no generalizarse.

Las comorbilidades como la HTA, obesidad, enfermedades cardiovasculares u otras, prevalentes en la edad avanzada, pueden coexistir con la DM, por lo tanto, se hace necesario estudiarlas

independientemente para que sean consideradas como responsables de la gravedad de la COVID 19 y mortalidad, porque podrían comportarse como factores de confusión.

Debido a las dificultades iniciales en el manejo de esta pandemia, con miles de pacientes, a los que no se les pudo realizar una adecuada anamnesis, haciendo hincapié en los fallecidos, debe existir una infradeclaración de morbilidades, que pudo acarrear un análisis inadecuado de los factores estudiados. Además, la mayoría de estudios analizados en esta revisión son estudios retrospectivos y la falta de datos pre-hospitalarios podría haber influido en los resultados.

Se justifica la realización de más estudios que exploren las asociaciones en un marco temporal suficientemente largo y amplio, por lo tanto, serán necesarios estudios de cohortes prospectivos a gran escala en cohortes étnica y geográficamente diversas para comprender mejor la asociación y la importancia de los factores asociados al mal pronóstico en estos pacientes.

7. CONCLUSIONES

En la presente revisión sistemática se revisan los factores que se relacionan con la evolución a COVID 19 grave en pacientes diabéticos a partir de la revisión de la literatura

1. Los pacientes diabéticos con la COVID 19, mayores de 65 años y de sexo masculino se relacionan con COVID 19 grave, y eventos de peor pronóstico como admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI), e incremento en el riesgo de mortalidad.
2. Los síntomas encontrados que están relacionados con COVID 19 grave e ingreso a UCI fueron disnea, fatiga y fiebre. Así mismo, HbA1c elevada, hiperglicemia, linfopenia, neutrofilia, leucocitosis; y algunos reactantes inflamatorios como PCR, ferritina y dímero D elevados.
3. Las comorbilidades que se relacionan con COVID grave, en pacientes diabéticos son la hipertensión Arterial y enfermedad cardiovascular.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(4):535–45.
2. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;318(5):E736–41.
3. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
4. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* [Internet]. 2020;12(2):135.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* American Medical Association; 2020. p. 1239–42.
6. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2003;23(1 A):363–98.
7. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* [Internet]. 2020;63(8):1500–15.
8. OMS. Manejo clínico de la COVID-19: Orientaciones evolutivas. *Who* [Internet]. 2021;25:1–86.
9. Guan W jie, Liang W hua, Zhao Y, Liang H rui, Chen Z sheng, Li Y min, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;55(5):640.
10. 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):1068-1077.e3.
11. Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *Am J Infect Control* [Internet]. 2021;49(2):238.
12. 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* [Internet]. 2020;395(10223):497–506.
13. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(18):1708–20.
14. Solomon C. AMBULATORIOS CON COVID-19 Factores de riesgo para enfermedad grave Sexo masculino Enfermedad cardiovascular Obesidad Neumopatía crónica Cirrosis Enfermedad renal Inmunosupresión. *N Eng J Med /NEJMcp2009249.* 2020;(2020. 10.1056):2009249.

15. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. Laboratory findings that predict a poor prognosis in COVID-19 patients with diabetes: A meta-analysis. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2021;68(7):520–2.
16. 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.
17. 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 Metab Syndr [Internet].* 2020;14(4):395–403.
18. Pérez-Gómez HR, Morfín-Otero R, González-Díaz E, Esparza-Ahumada S, León-Garnica G, Rodríguez-Noriega E. The Multifaceted Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome during the SARS-CoV-2 Pandemic. *Pathogens.* 2022;11(5).
19. 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 and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(4):395–403.
20. Organización Mundial de la salud. Opciones terapéuticas y COVID-19 Orientación evolutiva. 2020;
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (Chinese edition). *J Chinese Integr Med [Internet].* 2009;7(9):889–96.
22. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation OPEN ACCESS.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ [Internet].* 2009;339(7716):332–6.
24. 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 [Internet].* 2021;9(2):82.
25. 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;36(7):1–9.
26. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care [Internet].* 2020;43(7):1382–91.
27. Gaba U, Altamish M, Azharuddin M, Adil M, ... Risk factors associated with Diabetes Mellitus in COVID-19 infected patients: A meta-analytic synthesis of observational studies. *J Diabetes Metab Disord [Internet].* 2022;
28. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study.
29. Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou PY, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated

- results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia*. 2021;64(4):778–94.
30. Pérez-Belmonte LM, Torres-Peña JD, López-Carmona MD, Ayala-Gutiérrez MM, Fuentes-Jiménez F, Huerta LJ, et al. Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. *BMC Med*. 2020;18(1).
 31. 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* [Internet]. 2020;8:1343.
 32. Zhang N, Wang C, Zhu F, Mao H, Bai P, Chen LL, et al. Risk Factors for Poor Outcomes of Diabetes Patients With COVID-19: A Single-Center, Retrospective Study in Early Outbreak in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11.
 33. Akbariqomi M, Hosseini MS, Rashidiani J, Sedighian H, Biganeh H, Heidari R, et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A single-center, retrospective study in Iran. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;169.
 34. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao YB, Zhao XB, 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 cohort study, type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2020;22:1443–54.
 35. Alhozali A, Khedher Y, Qari R, Nughays R. Clinical Outcome of Covid-19 Patients with Pre-Existing Diabetes Mellitus at King Abdulaziz University Hospital. *Egypt J Hosp Med* [Internet]. 2022;87:1370.
 36. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care* [Internet]. 2020;43(7):1399–407.
 37. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis.
 38. Smati S, Tramunt B, Wargny M, Gourdy P, Hadjadj S, Cariou B. COVID-19 and Diabetes Outcomes: Rationale for and Updates from the CORONADO Study. *Curr Diab Rep*. 2022;22(2):53–63.
 39. Poudel R, Daniels LB, DeFilippis AP, Hamburg NM, Khan Y, Keith RJ, et al. Smoking is associated with increased risk of cardiovascular events, disease severity, and mortality among patients hospitalized for SARS-CoV-2 infections. Santulli G, editor. *PLoS One* [Internet]. 2022;17(7):e0270763.
 40. 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* [Internet]. 2020;382(8):727–33.
 41. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* [Internet]. 2009;9(1):88.
 42. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. 2020;
 43. Liu S ping, Zhang Q, Wang W, Zhang M, Liu C, Xiao X, et al. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;167.

44. Sacks LJ, Pham CT, Fleming N, Neoh SL, Ekinçi EI. Considerations for people with diabetes during the Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108296.



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

