

Diabetes mellitus como factor de riesgo para COVID-19: un análisis epidemiológico

Diabetes mellitus as a risk factor for COVID-19: An epidemiologic analysis

 Andrés Calle Crespo;  Juan Siguencia Rodríguez;  Juan Beltrán Ávila;  María Tapia Neira;  Tania Jaramillo Jaramillo;  Lorena Padilla Sevilla;  Diego Pilpe Pico;  Johanna Muñoz Arévalo

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Proyecto Latinoamericano de investigación científico académico SARS-CoV-2 y Covid-19.

²Técnico Académico Titular. Consejo Regional de Fisiología Humana “Bernardo Alberto Houssay”. Subregión Andina.

³Centro de Estudios y Habilidades Múltiples. Provincia del Azuay. República del Ecuador.

***Autor de correspondencia:** Andrés Calle Crespo, Médico General. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593 999857065 [Correo electrónico: andrespcc@hotmail.com](mailto:andrespcc@hotmail.com)

Recibido: 08/10/2020

Aceptado: 09/15/2020

Publicado: 11/10/2020

DOI: 10.5281/zenodo.4381000

Resumen

Históricamente, se ha demostrado que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un factor predisponente para infecciones en general, y en epidemias previas, como aquellas por SARS y H1N1, la DM2 se comportó como un factor tanto predisponente como agravante en los pacientes con estas enfermedades. Los hallazgos de múltiples estudios epidemiológicos ubican a la DM2 como una de las comorbilidades más prevalentes en los pacientes con COVID-19; aunque su rol como factor de riesgo para contraer la infección por el SARS-CoV-2 aún no es claro. Por otro lado, la coexistencia de la DM2 y la COVID-19 se ha asociado con peor pronóstico y mayor riesgo de mortalidad, así como mayor riesgo de requerir tratamiento en la unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica, factores que además ensombrecen aún

más el pronóstico de forma independiente. La aproximación más idónea para proveerles las mejores posibilidades de supervivencia a este grupo de pacientes podría ser un buen control glicémico, lo cual se ha demostrado que favorece el pronóstico de estos pacientes y disminuye el riesgo de desarrollar complicaciones. Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es evaluar los aspectos epidemiológicos que surgen de la relación entre la DM2 y la COVID-19, con la finalidad de entender el comportamiento epidemiológico de la enfermedad en este subgrupo de pacientes y resaltar la pertinencia del correcto tratamiento de la DM2 durante esta pandemia.

Palabras clave: COVID-19, coronavirus, diabetes mellitus tipo 2, epidemiología, riesgo, pronóstico.

Abstract

Historically, type 2 diabetes mellitus (DM2) has been demonstrated to be a predisposing factor for infections in general. In previous epidemics, such as those by SARS and H1N1, DM2 has behaved as a risk factor for both the development and greater severity of the disease in these patients. Findings from multiple epidemiological studies place DM2 as one of the most prevalent comorbidities in patients with COVID-19; although its role as a risk factor for the infection remains unclear. The coexistence of DM2 and COVID-19 has been associated with a worse prognosis and greater risk of mortality, and larger risk of requiring treatment in intensive care units and with mechanical ventilation. A beneficial approach to improve the survival rates in these patients may be optimal glycemic control, which has been identified to improve the prognosis of these patients and reduce the risk of complications. Thus, the objective of this review is to evaluate the epidemiological aspects of the relationship between DM2 and COVID-19, with the intent of understanding the epidemiological behavior of this entity in this subgroup of patients, and highlight the pertinence of correct management of DM2 during this pandemic.

Keywords: COVID-19, coronavirus, type 2 diabetes mellitus, epidemiology, risk, prognosis.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus de síndrome de dificultad respiratoria aguda severa 2 (SARS-CoV-2), ha mostrado alta contagiosidad, lo cual le ha permitido esparcirse a todo el mundo¹. Esta ha mostrado un crecimiento drástico con cifras que alcanzan los 3.5 millones de infectados a nivel mundial, con cerca de 250.000 fatalidades para el mes de mayo del 2020². Esta situación ha vuelto imperativa la necesidad de caracterizar el patrón epidemiológico de esta enfermedad. En este sentido, se ha determinado que la COVID-19 tiene particular afinidad

por la población añosa³, quienes a su vez son la población que presenta con mayor frecuencia comorbilidades como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA) y enfermedades cardiovasculares (ECV)^{4,5}.

A pesar de que la HTA se ha reportado de manera reiterada como la comorbilidad más frecuente en los pacientes con COVID-19⁶, existe especial interés por la DM2, una entidad íntimamente vinculada. Históricamente, se ha demostrado que la DM2 es un factor predisponente para múltiples comorbilidades⁷⁻¹¹ como infecciones en general¹², y en brotes infecciosos previos, como el de SARS y H1N1, la DM2 se comportó como un factor tanto predisponente como agravante en los pacientes con estas enfermedades^{8,9}. Adicionalmente, durante el brote de infecciones por SARS-CoV-1 en 2002, la DM2 se consideró un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones y muerte¹⁵. Asimismo, durante la epidemia del síndrome respiratorio de oriente medio por coronavirus (MERS-CoV), la DM2 estaba presente hasta en el 50% de los infectados; y se observó que la probabilidad de desarrollar un cuadro crítico era 5-7 veces mayor en pacientes diabéticos¹⁶.

En el contexto de la actual pandemia, se ha subrayado que los pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo tanto de padecer la enfermedad como de desarrollar un cuadro grave⁶. Se ha reportado que hasta el 30% de los pacientes que requieren ventilación mecánica padecen de DM2¹⁷. Aunado a esto, la calidad del control glicémico del paciente diabético también se presenta como una variable a considerar. Valores de hemoglobina glicada (HbA1c) superior al 9% se han relacionado con un riesgo aumentado de hospitalización por cualquier causa, así como con mayor severidad de las neumonías de origen bacteriano¹⁸. Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es evaluar los aspectos epidemiológicos que surgen de la relación entre la DM2 y la COVID-19, con la finalidad de entender el comportamiento epidemiológico de la enfermedad en este subgrupo de pacientes y resaltar la pertinencia del correcto tratamiento de la DM2 durante esta pandemia.

Visión epidemiológica de la COVID-19

Se presume que la pandemia de COVID-19 inició con un brote en territorio chino, con el primer caso de neumonía de etiología desconocida reportado el 8 de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, para luego identificar el agente etiológico el 7 de enero de 2020 como un nuevo coronavirus¹⁹. Para el 20 de febrero de 2020, el Centro de Control de Enfermedades Chino hizo público un resumen de la situación revelando datos importantes. Primeramente, en relación a la distribución por grupos etarios, se halló que el 87% de los casos confirmados estaban entre los 30 y los 79 años de edad. Con respecto a la severidad del cuadro, se estima que sólo 5% de los casos son críticos y 14% son severos, con el 81% restantes reportados como casos leves²⁰. El índice de fatalidad por caso (IFC) fue de 2,3% para la totalidad de la población, cifra que se correlacionó positivamente con la edad. El grupo etario de 70 a 79 años tuvo 8% de mortalidad, mientras que los mayores de 80 años reportaron 15%²¹.

La extrapolación de este análisis epidemiológico a otras latitudes no ha identificado grandes disparidades, excepto en relación a la mortalidad. En un reporte italiano con 62.000 casos, cerca del 76% de los casos confirmados estaban comprendidos por individuos entre 30 y 79 años²². En la región de Lombardía, una de las entidades con mayor densidad de casos, se reportó un IFC de 6% para la población general y un 15% para los mayores de 75 años²³. De manera relativamente cónsona, en un estudio realizado en Nueva York, 80.4% de los casos ocurrieron en individuos con edades entre los 30 y 79 años²⁴.

Los estudios poblacionales también tienden a concordar en que el sexo masculino muestra cifras globales más graves en comparación con las mujeres¹⁸⁻²⁰. Esto se ha atribuido a la mayor prevalencia del hábito tabáquico en el sexo masculino²⁵. Asimismo, los hombres parecen tener mayor tendencia a desarrollar cuadros críticos en comparación con las mujeres²⁶. Por otro lado, la etnicidad podría ser otro factor importante tomando como referencia la significativa disparidad entre la mortalidad de la población italiana y la china, además del conocimiento amasado en anteriores pandemias similares^{27,28}.

No obstante, no existe evidencia concluyente en lo concerniente a estas variables²⁹. En efecto, este es un objetivo de investigación clave en el futuro inmediato.

Comorbilidades como la HTA, la DM2 y las ECV son sustrato de estudio común de la mayoría de los análisis. Particularmente, la DM2 se ha relacionado con un mayor riesgo de contraer la enfermedad, así como con una mayor tasa de hospitalización, mayor índice de complicaciones y una tasa de mortalidad más elevada³⁰. En general, la DM2 ha tenido un impacto negativo en anteriores brotes infecciosos comparables¹⁶, y la COVID-19 no parece ser la excepción.

Vínculo epidemiológico entre la diabetes mellitus tipo 2 y la COVID-19

El primer punto de confluencia entre la DM2 y la COVID-19 es la edad. Claramente, la prevalencia de DM2 tiende a incrementar en relación a la edad³¹; y se estima que hasta 1 de cada 3 individuos mayores de 65 años tienen algún grado de disglucemia³². Por tal motivo, la mayor incidencia de infección por SARS-CoV-2 en los grupos etarios más avanzados puede atribuirse en cierta proporción a comorbilidades como la DM2. Otro factor importante es la inmunodepresión inherente a la edad avanzada, fenómeno que es más resaltante en el tracto respiratorio³³. Adicionalmente, las complicaciones de la DM2 y la asociación a otras comorbilidades afines como la HTA y ECV son más frecuentes en los diabéticos de edad avanzada^{34,35}.

La data emergente sugiere que entre los pacientes con la COVID-19, la DM2 es un factor común cuya prevalencia en los pacientes infectados tiende a mimetizar la prevalencia de la población general^{36,32}. En primera instancia, un análisis de 10 estudios chinos que incluyó 2.209 individuos reportó un predominio del 11% de DM2 en los pacientes con la infección³⁸. Por el contrario, la prevalencia de DM2 fue de 36% en un estudio italiano que contó con 355 pacientes³⁹. Esta amplia variabilidad de acuerdo a la geografía podría relacionarse con el impacto de los estilos de vida occidentalizados aunados a muchos otros factores culturales, étnicos y poblacionales⁴⁰.

En lo concerniente a la severidad de la enfermedad, los pacientes con DM2 parecen tener mayor riesgo de desarrollar neumonía severa y de exhibir respuestas inflamatorias más intensas, menos controladas, además de tener mayor riesgo de desarrollar un estado hipercoagulable y complicaciones metabólicas⁴¹. En este sentido, la relevancia de la DM2 como factor pronóstico ha sido ampliamente estudiada. Los pacientes críticamente enfermos por la COVID-19 tienden a tener más comorbilidades que aquellos que no desarrollan un cuadro crítico. Entre las entidades más prevalentes se encuentran la HTA y la DM2⁴², especialmente en los adultos mayores. Estas cifras de HTA en pacientes con infección por SARS-CoV-2 no son necesariamente implicatorias de causalidad o severidad con respecto al curso de la enfermedad⁴³.

Sin embargo, existe evidencia robusta respaldando que la DM2 incrementa el riesgo de mortalidad en los pacientes con COVID-19⁴⁴. La DM2 se ha identificado como un factor predictor para la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y muerte⁴⁵. En un estudio realizado en Wuhan, China, cerca del 20% de los individuos presentaron DM2. A través de un análisis univariado se determinó que estos individuos tenían una probabilidad más elevada de muerte intrahospitalaria con un OR de 2.85 (95% IC 1.35-6.05, $p=0.0062$)⁴⁶. De manera similar, en un reporte de 52 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI), la comorbilidad más prevalente en los pacientes fallecidos fue la DM2, con un 22%²⁶.

También se ha descrito que los pacientes con DM2 tienden a requerir ventilación mecánica más frecuentemente, lo que se ha relacionado con un mayor riesgo de muerte y un menor tiempo de supervivencia. De hecho, la implementación de ventilación mecánica por sí misma se considera un factor de mal pronóstico en los pacientes con SDRA^{42,43}. Esta estimación parece aplicar para ventilación mecánica tanto invasiva como no invasiva. En adición, se reportó que los pacientes diabéticos tenían un menor índice de supervivencia, con un HR de 2.60 (95% CI 1.62-4.18; $p<0.001$)⁴⁹.

En una revisión sistemática, se reportó que la DM2 fue la segunda comorbilidad más frecuente en los 1.382 pacientes evaluados, con

un riesgo significativamente mayor de ser admitidos en la UCI, con un OR de 2.79 (95% IC 1.85-4.22, $p<0.0001$, $I^2=46\%$). Asimismo, señaló que los pacientes diabéticos tenían un riesgo mayor de mortalidad, con un OR de 3.21 (95% IC 1.82-5.64, $p<0.0001$, $I^2=16\%$)⁵⁰. En contraparte, otra revisión sistemática también reportó un mayor riesgo de pobre evolución en los pacientes con DM2 (RR 2.38 [1.88, 3.03], $p<0.001$; $I^2: 62\%$, $p<0.001$). El análisis por subgrupos determinó que la DM2 se asocia con un mayor riesgo de mortalidad (RR 2.12 [1.44, 3.11], $p<0.001$; $I^2: 72\%$, $p<0.001$), y un mayor riesgo de desarrollar SDRA (RR 4.64 [1.86, 11.58], $p=0.001$; $I^2: 9\%$, $p=0.29$)⁵¹.

Finalmente, es importante investigar la relación del control glicémico en el contexto de la COVID-19, puesto que las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos son indicadores de gravedad significativos en este escenario. Es menester resaltar que las complicaciones como la cetoacidosis diabética y la hipoglicemia son contribuyentes importantes a la mortalidad de los pacientes diabéticos en la UCI¹⁵, siendo la primera un posible resultado del uso de corticoterapia en estos pacientes⁵². Existe evidencia que apoya que, al mantener niveles de glicemia dentro de un rango permisivo, menor a 140mg/dl, los índices de supervivencia mejoran significativamente⁵³. Un análisis retrospectivo de 29 pacientes diagnosticados con COVID-19 y DM2 reportó que, al evaluar el control glicémico durante el periodo intrahospitalario, al menos 10% de los pacientes tuvo un episodio de hipoglicemia, mientras que 20 pacientes (70%) tuvieron niveles de glucosa en sangre no ideales durante toda su evolución. Por lo tanto, el buen control glicémico del paciente diabético podría ser una prioridad en la optimización del pronóstico clínico⁵⁴.

Conclusión

Los hallazgos de múltiples estudios epidemiológicos ubican a la DM2 como una de las comorbilidades más prevalentes en los pacientes con COVID-19; aunque su rol como factor de riesgo para contraer la infección por el SARS-CoV-2 aún no es claro. Por otro lado, la coe-

xistencia de la DM2 y la COVID-19 se ha asociado con peor pronóstico y mayor riesgo de mortalidad, así como mayor riesgo de requerir tratamiento en la UCI y ventilación mecánica, factores que además ensombrecen aún más el pronóstico de forma independiente. La aproximación más idónea para proveerles las mejores posibilidades de supervivencia a este grupo de pacientes podría ser un buen control glicémico, lo cual se ha demostrado que favorece el pronóstico de estos pacientes y disminuye el riesgo de desarrollar complicaciones.

Debido al papel central que juega el pobre control glicémico en este contexto, el reforzamiento de las estrategias protocolizadas para manejar este aspecto podría ser una intervención clave en el tratamiento intrahospitalario, potencialmente disminuyendo la frecuencia de complicaciones y aumentando las tasas de supervivencia. Asimismo, el mantenimiento de un control glicémico adecuado podría ser una intervención preventiva esencial. El impacto de la DM2 en la historia natural de la COVID-19 es un campo fértil para la investigación a futuro, con implicaciones clínicas posiblemente trascendentales.

Referencias

1. del Rio C, Malani PN. COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA*. el 14 de abril de 2020;323(14):1339.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 107 [Internet]. 2020 [citado el 15 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200506covid-19-sitrep-107.pdf?sfvrsn=159c3dc_2
3. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. el 27 de marzo de 2020;S0163-4453(20):30116–X.
4. Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med*. noviembre de 2009;25(4):563–77, vii.
5. Corriere M, Rooparinesingh N, Kalyani RR. Epidemiology of diabetes and diabetes complications in the elderly: an emerging public health burden. *Curr Diab Rep*. diciembre de 2013;13(6):805–13.
6. 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. *Int J Infect Dis*. mayo de 2020;94:91–5.
7. Contreras F, Barreto N, Jiménez S, Terán L, Castillo A, García M, et al. Complicaciones Macrovasculares en Diabetes Tipo 2 Asociación con Factores de Riesgo. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2000;19(2):112–6.
8. Ramírez D, González R, Gutiérrez K, Cedeño A, Angulo M, Moliné J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y prediabetes en pacientes adultos que asisten al servicio de nutrición integral de una franquicia de servicios de salud en la ciudad de Maracay, Venezuela. *Latinoam Hipertens*. 2014;9(4):1–8.
9. Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Int*. 2011;3(1):4–7.
10. Carpio Duran AL, Duran Medina MF, Andrade Valdivieso MR, Espinoza Dunn MA, Rodas Torres WP, Abad Barrera LN, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Latinoam Hipertens*. 2018;13(4):400–15.
11. Maestre C, Tiso D’Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Int*. 2011;3(1):17–25.
12. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. marzo de 2012;16(Suppl 1):S27–36.
13. Hulme KD, Gallo LA, Short KR. Influenza Virus and Glycemic Variability in Diabetes: A Killer Combination? *Front Microbiol*. 2017;8:861.
14. Wu J, Xu F, Zhou W, Feikin DR, Lin C-Y, He X, et al. Risk factors for SARS among persons without known contact with SARS patients, Beijing, China. *Emerg Infect Dis*. febrero de 2004;10(2):210–6.
15. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. junio de 2006;23(6):623–8.
16. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. agosto de 2016;49:129–33.
17. CDC COVID-19 Response Team, CDC COVID-19 Response Team, Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, et al. 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*. el 3 de abril de 2020;69(13):382–6.
18. Akbar D. Bacterial pneumonia: comparison between diabetics and non-diabetics. *Acta Diabetol*. 2001;38:77–82.
19. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. el 7 de abril de 2020;323(13):1239.
20. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC Wkly*. 2020;2(8):113–22.
21. Battagay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch HH, Widmer AF, Neher RA. 2019–Novel Coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate – a word of caution. *Swiss Med Wkly*. el 7 de febrero de 2020;150:w20203.
22. Riccardo F, Ajelli M, Andrianou X, Bella A, Del Manso M, Fabiani M, et al. Epidemiological characteristics of COVID-19 cases in Italy and estimates of the reproductive numbers one month into the epidemic [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*;

- 2020 abr [citado el 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.08.20056861>
23. D C, M T, F R, V D, M A, P P, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *ArXiv200309320 Q-Bio [Internet]*. el 20 de marzo de 2020 [citado el 7 de mayo de 2020]; Disponible en: <http://arxiv.org/abs/2003.09320>
 24. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA [Internet]*. el 22 de abril de 2020 [citado el 16 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>
 25. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. abril de 2020;8(4):e20.
 26. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. mayo de 2020;8(5):475–81.
 27. Rudan I. A cascade of causes that led to the COVID-19 tragedy in Italy and in other European Union countries. *J Glob Health*. 2020;10(1):010335.
 28. Zhao H, Harris RJ, Ellis J, Pebody RG. Ethnicity, deprivation and mortality due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) in England during the 2009/2010 pandemic and the first post-pandemic season. *Epidemiol Infect*. diciembre de 2015;143(16):3375–83.
 29. Pareek M, Bangash MN, Pareek N, Pan D, Sze S, Minhas JS, et al. Ethnicity and COVID-19: an urgent public health research priority. *The Lancet*. mayo de 2020;395(10234):1421–2.
 30. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. abril de 2020;162:108142.
 31. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc*. julio de 2012;13(6):497–502.
 32. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care*. diciembre de 2012;35(12):2650–64.
 33. Busse PJ, Mathur SK. Age-related changes in immune function: effect on airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. octubre de 2010;126(4):690–9; quiz 700–1.
 34. Chentli F, Azzoug S, Mahgoun S. Diabetes mellitus in elderly. *Indian J Endocrinol Metab*. diciembre de 2015;19(6):744–52.
 35. Davis JW, Chung R, Juarez DT. Prevalence of comorbid conditions with aging among patients with diabetes and cardiovascular disease. *Hawaii Med J*. octubre de 2011;70(10):209–13.
 36. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. el 28 de marzo de 2020;1–3.
 37. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA*. 27 de 2017;317(24):2515–23.
 38. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin-angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr*. el 9 de abril de 2020;14(4):283–7.
 39. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. el 23 de marzo de 2020;323(18):1775–1776.
 40. Forouhi NG, Wareham NJ. *Epidemiology of diabetes*. Med Abingdon Engl UK Ed. diciembre de 2014;42(12):698–702.
 41. 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*. el 31 de marzo de 2020;e3319.
 42. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. el 30 de abril de 2020;382(18):1708–20.
 43. Schiffrin E, Flack J, Ito S, Muntner P, Webb R. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):373–4.
 44. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. mayo de 2020;8(5):506–17.
 45. 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 [Internet]*. el 13 de marzo de 2020 [citado el 16 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
 46. 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. *Lancet Lond Engl*. 28 de 2020;395(10229):1054–62.
 47. Khatib KI, Dixit SB, Joshi MM. Factors determining outcomes in adult patient undergoing mechanical ventilation: A “real-world” retrospective study in an Indian Intensive Care Unit. *Int J Crit Illn Inj Sci*. marzo de 2018;8(1):9–16.
 48. Shenoy A, Ismaili M, Bajaj M. Diabetes and covid-19: a global health challenge. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001450.
 49. 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 Diabetes Res Care*. el 27 de abril de 2020;8(1):e001343.
 50. 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. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. el 9 de abril de 2020;127:104354.
 51. 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*. el 17 de abril de 2020;14(4):395–403.
 52. Klonoff DC, Umpierrez GE. COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism*. el 7 de abril de 2020;154224.
 53. Hsu C-W. Glycemic control in critically ill patients. *World J Crit Care Med*. el 4 de febrero de 2012;1(1):31–9.
 54. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism*. el 24 de marzo de 2020;107:154216.