



Revisión

Diabetes tipo 2 como factor de riesgo de mortalidad por COVID-19 en adultos. Una revisión sistemática y meta-análisis

*Type 2 diabetes as a risk factor for mortality from COVID-19 in adults.
A systematic review and meta-analysis.*

Daniela Ceja-Rangel¹ y Víctor Manuel Mendoza-Núñez²

¹ Alumna del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

² Coordinador Académico del Diplomado de Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

RESUMEN

Introducción. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha convertido en un problema de salud pública en todo el mundo, especialmente por las altas tasas de incidencia y letalidad. En este sentido, uno de los principales factores de riesgo de mal pronóstico y mayor mortalidad por COVID-19 es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En este contexto, considerando que la COVID-19 es una enfermedad emergente, es necesario contar con una síntesis de conocimientos, los cuales deben ser actualizados y considerar diferentes criterios de análisis. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la relación de la diabetes tipo 2 como factor de riesgo de mortalidad por COVID-19 en adultos, a través de una revisión sistemática y meta-análisis. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda de estudios hasta el 15 de enero de 2022 en PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, TESIUNAM, con las siguientes palabras clave y estrategia: ("COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "CORONAVIRUS") AND ("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "DM2") AND ("Mortality" OR "risk" OR "predisposition" OR "Morbidity") acorde con recomendaciones de PRISMA. Para el meta-análisis se utilizó el software RevMan v5.4. **Resultados.** Se encontraron 779 estudios, de los cuales, 13 cumplieron con los criterios de elegibilidad para la revisión sistemática y meta-análisis. Se encontró que la DM2 es un factor de riesgo significativo de muerte por COVID-19 (OR= 2.57, IC 95 %: 1.15 – 5.74, p=0.02). Asimismo, después de realizar un análisis de sensibilidad el riesgo se incrementó a una OR= 3.21 (IC 95 %: 1.59 – 6.50, p =0.001). **Conclusión.** La diabetes mellitus tipo 2, constituye un factor de riesgo de letalidad, clínicamente significativo, lo cual debe ser considerado, para un tratamiento diferenciado.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV 2, coronavirus, diabetes mellitus tipo 2, letalidad, revisión sistemática.

ABSTRACT

Introduction. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become a public health problem worldwide, especially due to high incidence and lethality rates. In this regard, one of the risk factors for poor prognosis and higher mortality due to COVID-19 is type 2 diabetes mellitus (DM2). In this context, considering that COVID-19 is an emerging disease, it is necessary to have a synthesis of knowledge, which should be updated and consider different analysis criteria. **Objective.** To present a synthesis of knowledge on the relationship of type 2 diabetes as a risk factor for COVID-19 mortality in adults, through a systematic review and meta-analysis. **Method.** A search for studies was conducted until January 15, 2022 in PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, TESIUNAM, with the following keywords and strategy: ("COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "CORONAVIRUS") AND ("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "DM2") AND ("Mortality" OR "risk" OR "predisposition" OR "Morbidity") according to PRISMA recommendations For the meta-analysis RevMan v5 software was used 4. **Results.** DM2 was found to be a significant risk factor for death from COVID-19 (OR= 2.57, 95% CI: 1.15 – 5.74, p=0.02). Likewise, after performing a sensitivity analysis, the risk increased to an OR= 3.21 (95% CI: 1.59 – 6.50, p =0.001). **Conclusion.** Type 2 diabetes mellitus constitutes a clinically significant risk factor for lethality, which should be considered for a differentiated treatment.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV 2, coronavirus, type 2 diabetes mellitus, case fatality, systematic review.

Correspondencia: Víctor Manuel Mendoza-Núñez

E.mail: mendovic@unam.mx

Artículo recibido: 3 de mayo de 2022

Artículo aceptado: 7 de julio de 2022

Ceja-Rangel D, Mendoza-Núñez VM. Diabetes tipo 2 como factor de riesgo de mortalidad por COVID-19 en adultos. Una revisión sistemática y meta-análisis. *CyRS*. 2022; 4(2): 11-30. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.2.2>



INTRODUCCIÓN

El coronavirus SARS-CoV-2 es el agente que causa la enfermedad denominada COVID-19, esta enfermedad fue detectada por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y posteriormente se extendió por todo el mundo, provocando millones de contagios y muertes. SARS-CoV-2 es un virus que contiene un genoma de ARN de cadena sencilla. En los seres humanos, la ruta principal de transmisión del SARS-CoV-2 es a través de gotitas respiratorias portadoras de virus. Por lo general, los pacientes con COVID-19 desarrollan síntomas entre cinco y seis días después de la infección.¹⁻³

La sintomatología clínica de la COVID-19 es diversa, integrando el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), edema pulmonar, neumonía, lesión renal aguda (LRA) e insuficiencia orgánica múltiple; no obstante, gran parte de los individuos muestran signos leves o se encuentran sin estos.⁴

Los casos graves infectados por SARS-CoV-2 progresan a síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple, que conducen a la muerte en algunos pacientes. En este sentido, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la segunda comorbilidad más frecuente, después de la enfermedad cardiovascular, de pacientes adultos hospitalizados que murieron por COVID-19 en Wuhan, China.⁵

La DM2 es una enfermedad caracterizada por hiperglicemia, debido a una falta o disminución relativa en la secreción de insulina por las células beta del páncreas. La fisiopatología se caracteriza por un proceso complejo de alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, como resultado de la disminución y resistencia de insulina.⁶ La DM2 frecuentemente se asocia con obesidad, incrementado la resistencia a la insulina, acompañada de un proceso inflamatorio crónico y estrés oxidante. La sintomatología clásica de la DM2 es la presencia de poliuria, polidipsia, pérdida de peso, deshidratación y, en algunos casos cetoacidosis como inicio de la enfermedad, a lo cual hay que agregar el rápido deterioro del estado general, que requiere el uso de insulina como tratamien-

to inicial a fin de revertir dicho deterioro, aunque algunos pacientes pueden cursar asintomáticos en la etapa incipiente de la enfermedad.⁷

Un número creciente de estudios ha demostrado que la DM2 es un factor de riesgo significativo para la letalidad de una amplia gama de infecciones, incluyendo la COVID-19. Al respecto, existen varias publicaciones que revelan que la DM2 es una de las comorbilidades más frecuente vinculada con la letalidad por COVID-19 en adultos,⁸ pero no existen revisiones sistemáticas y metaanálisis que permitan precisar la magnitud del riesgo de letalidad en pacientes con la COVID-19 asociado a DM2.

En este marco, el propósito de este estudio es presentar una síntesis del conocimiento sobre la relación de la DM2 como factor de riesgo de mortalidad en pacientes adultos con COVID-19, a través de una revisión sistemática y metaanálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática, acorde con la metodología establecida por PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis) (Apéndice A).

La pregunta de investigación se formuló conforme al acrónimo PEO, (Población, exposición, y resultado), donde: P, pacientes adultos diagnosticados con COVID-19; E, diabetes mellitus tipo 2; O, mayor mortalidad. La búsqueda de artículos se realizó en las siguientes plataformas de artículos científicos: *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *LILACS*, *SciELO*, *TESIUNAM*, con las siguientes palabras clave y estrategia: (“COVID-19” OR “SARS-CoV-2” OR “CORONAVIRUS”) AND (“Diabetes Mellitus, Type 2” OR “DM2”) AND (“Mortality” OR “risk” OR “preposition” OR “Morbidity”) se seleccionaron estudios publicados hasta el 15 de enero de 2022.

Criterios y Selección de Estudios

Se incluyeron estudios en español e inglés, en los cuales, se comparó la mortalidad por COVID-19 según la presencia o ausencia de DM2,

estudios de cohorte y transversales analíticos, estudios que reportaran mortalidad en pacientes con DM2 ingresados al hospital por COVID-19.

Se excluyeron del estudio los artículos de casos clínicos, estudios cualitativos, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y meta-análisis, cartas al editor.

Proceso de Selección de Estudios

Todos los estudios fueron analizados considerando los siguientes datos: 1) autores, 2) año de publicación, 3) población de estudio, 4) tamaño de la muestra, 4) tipo, de diabetes, mortalidad en pacientes con COVID-19 y 5) resultados.

Evaluación de Resultados

Esta revisión sistemática, se enfocó en el análisis de la tasa de mortalidad en pacientes con COVID-19 con DM2.

Para esta evaluación, se consideró el total de pacientes que ingresaron a hospitalización por COVID-19 reportados en todos los estudios, de esa población, se tomó en cuenta la prevalencia de diabetes tipo 2, y se comparó el total de muertes asociado a DM2 versus el total de muertes de quienes no tenían dicha comorbilidad.

Riesgo de Sesgos

Se utilizó la escala de *Newcastle-Ottawa* (NOS) para evaluar la calidad de los estudios de casos y controles (Cuadro 1).

Análisis Estadístico

Se llevó a cabo un meta-análisis de la frecuencia de mortalidad por COVID-19 en los grupos de pacientes con y sin DM2, para estimar razón de momios, "odds ratio" y "hazard ratio" (RM, OR, HR) en los estudios trasversales analíticos y riesgo relativo en los de cohorte (RR), considerando riesgo cuando $OR > 1$, y que el intervalo de confianza no incluyera el "1", $p < 0.05$, para lo cual se utilizó el software RevMan v5.4 de la colaboración Cochrane.

RESULTADOS

Siguiendo la estrategia de búsqueda antes señalada, se encontraron 779 estudios, en *PubMed* ($n=200$); *Scopus* ($n=444$); *Web of Science* ($n=72$); *LILACS* ($n=10$); *Cochrane* ($n=46$); *SciELO* ($n=7$). Después de eliminar duplicados, se revisó el título y resumen de 684 estudios, de los cuales se excluyeron 650, por lo que 34 fueron analizados de texto completo y 21 no cumplieron con los criterios de elegibilidad (Apendice B), por lo que fueron incluidos 13 estudios en la revisión sistemática y meta-análisis (Figura 1).

Características de los Estudios

El número total de pacientes con COVID-19 de los 13 estudios analizados suma $n=2,871,249$, con muestras desde $n=174$ hasta $n=61,414,470$, con edad promedio de 63 ± 3 años, el 56% eran hombres y 44% mujeres. En ocho de los artículos revisados, se observó que la DM2 es un factor de riesgo de letalidad en pacientes con COVID-19 tras ingreso hospitalario.^{11,14-19,22} En cinco estudios, además de la mortalidad asociada a DM2, se reportaron otras complicaciones, entre las que resaltan enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades cardiovasculares (Cuadro 2).^{12,13,20,22,23}

Prevalencia de DM2 en pacientes con COVID-19, sexo y edad.

En el cuadro 2, se muestra la evidencia de la DM2 como factor de riesgo para la mortalidad en pacientes diagnosticados con COVID-19, la edad de los pacientes corresponde a la edad adulta, respecto al sexo, los hombres fueron los más afectados. En cuanto a la prevalencia, en el estudio de Barron *et al.* (2020), se reportó que el 1.5% de los pacientes con COVID-19 padecía DM2, con edad media de 60 años, y el 55.9% eran hombres y 44.1% mujeres,¹¹ esto debido a que se trataba de un estudio transversal analítico. En dos estudios se portaron prevalencias menor al 40% y mayor al 30%.^{15,21} Asimismo, en cuatro estudios se reportó una prevalencia mayor al 20% y menor al 25%.^{15,19,21,24} Por otro lado, en cinco de los estudios revisados, se reportó una prevalencia menor al 20% pero mayor al 10%.^{1,14,16,18,20}



Cuadro 1. Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios

Estudio	Selección			Comparabilidad		Desenlace (Outcome)		TOTAL	
	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Comprobación de la exposición	Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio	Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	Evaluación del resultado	¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados?		Adecuación del seguimiento de cohortes
Barron <i>et al.</i> (2020)	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Khalili <i>et al.</i> (2021)	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Guo <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	1	1	0	1	7
Zhu <i>et al.</i> (2020)	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Vargas <i>et al.</i> (2021)	1	1	0	1	1	1	1	1	7
Wang <i>et al.</i> (2020)	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Acharya <i>et al.</i> (2020)	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Al-Ozairi <i>et al.</i> (2021)	0	1	1	1	2	1	0	1	7

Cuadro 1. Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios

Estudio	Selección				Comparabilidad		Desenlace (Outcome)		TOTAL
	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Comprobación de la exposición	Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio	Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	Evaluación del resultado	¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados?	Adecuación del seguimiento de cohortes	
Dennis <i>et al.</i> (2021)	0	1	1	1	2	1	1	1	8
Zhang <i>et al.</i> (2020)	0	1	1	1	2	1	1	1	8
Grasselli <i>et al.</i> (2020)	0	1	1	1	2	1	1	1	8
Seiglie <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Kim <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	1	1	0	1	8

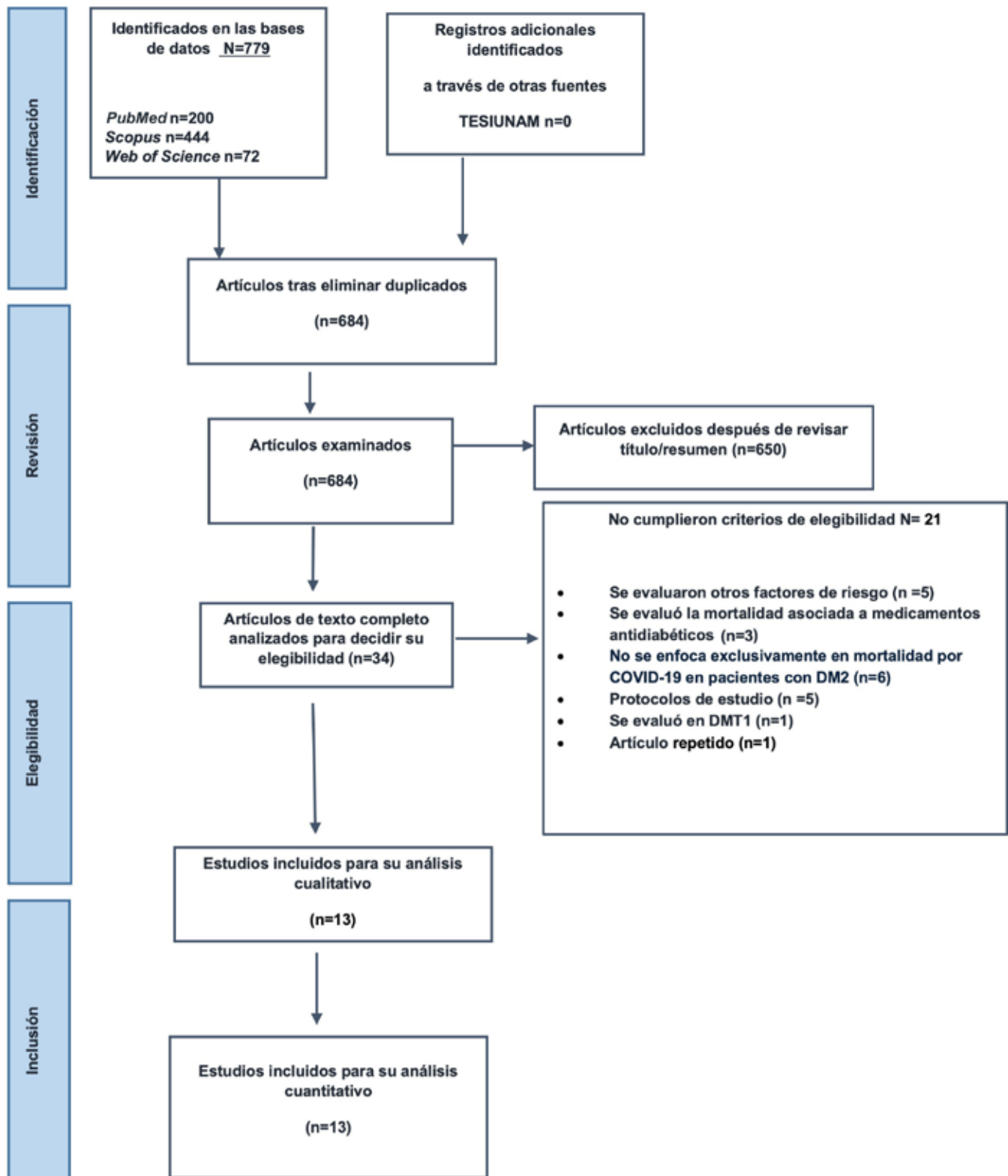


Figura 1. Diagrama de flujo de estudios incluidos en la revisión sistemática.

Cuadro 2. Evidencia de estudio de DM2 como factor de riesgo para la mortalidad en pacientes diagnosticados con Covid-19.

Autor	Diseño del estudio	País	Pacientes COVID-19	Pacientes con DM2	Edad (años)	Sexo	Total, de muertes	Mortalidad con DM2	Razón de posibilidades (OR, HR, RR) (IC95%)
Barron <i>et al.</i> (2020) ¹¹	Transversal analítico (población total)	Inglaterra	61,414,470	2,864,670	39 ≤ 80	M: 1601045 F: 1263615	23,698	7434 (0.26%)	OR= 2.03 (IC95 %, 1.97–2.09)
Khalili <i>et al.</i> (2021) ¹³	Cohorte prospectivo	Irán	254	127	65 ± 12	M: 71 F: 56	29	29 (22.8%)	RR= 1.53 [IC 95%, 0.90, 2.58]
Guo <i>et al.</i> (2020) ¹⁵	Cohorte retrospectivo	China	174	37	55 a 69	M: 20 F: 17	9	4 (16.5 %)	RR= 2.96 [IC 95%, 0.84, 10.48]
Zhu <i>et al.</i> (2020) ¹⁶	Cohorte retrospectivo y multicéntrico	China	7,337	952	18 a 75	M: 510 F: 442	246	74 (7.8%)	RR= 2.90 (IC 95 %, 2.21–3.81)
Vargas-Vázquez <i>et al.</i> (2021) ¹⁷	Cohorte prospectiva	México	317	159	47 a 64	M: 76 F: 33	81	52 (32.7%)	HR= 1.65(IC95%, 1.320–2.073)
Wang <i>et al.</i> (2020) ¹	Cohorte retrospectivo	China	663	67	60 a 74	M: 42 F: 25	25	3 (4.5%)	RR=3.27 (IC 95%,1.02-9)
Acharya <i>et al.</i> (2020) ¹⁸	Transversal analítico	Corea del Sur	324	55	69.8 ± 13.5	M: 20 F: 35	24	11 (20%)	OR=0.892 (IC95%, 0.351–2.265)
Al-Ozairi <i>et al.</i> (2021) ¹⁹	Cohorte retrospectivo	Kuwait	5333	668	58.8 ± 13.4	M: 507 F: 161	244	131 (19.6%)	OR= 1.70 (IC 95%, 1.23- 2.34)

Abreviaturas: OR, odds ratio, HR, hazard ratio, RR, riesgo relativo, IC, intervalo de confianza



Cuadro 2. Evidencia de estudio de DM2 como factor de riesgo para la mortalidad en pacientes diagnosticados con Covid-19.

Autor	Diseño del estudio	País	Pacientes COVID-19	Pacientes con DM2	Edad (años)	Sexo	Total, de muertes	Mortalidad con DM2	Razón de posibilidades (OR, HR, RR) (IC95%)
Dennis <i>et al.</i> (2021) ²⁰	Cohorte retrospectivo	Inglaterra	19,256	3524	67 ± 14.1	M: 2281 F: 1243	5,077	1223 (34.7%)	HR= 1.23 (IC95%, 1.14-1.32)
Zhang <i>et al.</i> (2020) ²¹	Cohorte retrospectivo	China	258	63	57 a 71	M: 38 F: 25	15	7 (11.1%)	HR = 3.64 (IC95 %, 1.09-12.21)
Grasselli <i>et al.</i> (2020) ²²	Cohorte retrospectivo	Italia	3988	514	56 a 69	M: 411 F: 103	1926	99 (19.3%)	HR= 1.18 (IC 95%, 1.01-1.39)
Seiglie <i>et al.</i> (2020) ²³	Cohorte retrospectivo	Estados Unidos	450	178	66.7 ± 14.2	M: 110 F: 68	49	28 (15.9%)	OR= 2.02 (IC95%, 1.01-4.03)
Kim <i>et al.</i> (2020) ²⁴	Transversal analítico	Corea del sur	1082	235	68.3 ± 11.9	M: 106 F: 129	85	44 (18.7%)	OR= 2.40 (IC95%, 1.38 a 4.15)

Abreviaturas: OR, odds ratio, HR, hazard ratio, RR, riesgo relativo, IC, intervalo de confianza

DM2 como Factor de Riesgo de Muerte por COVID-19

En un estudio de población total en Inglaterra,¹¹ se evaluaron los riesgos de muerte hospitalaria por COVID-19, de la población total, el 4.7% de los pacientes tenía el diagnóstico de DM 2 y reportó una letalidad por COVID-19 de RM= 2.03 (IC95%, 1.97–2.09, $p < 0.05$). En otro estudio realizado en China,¹⁴ se llevó a cabo una comparación de riesgo de fallecimiento por COVID-19 en sujetos con DM2, observando una HR =2.90 (IC95%, 2.21–3.81; $p < 0.001$). Por otra parte, en estudios realizados en distintos países, coinciden que la DM2 está asociada significativamente con la mortalidad hospitalaria por COVID-19.^{1,15-22}

Mortalidad en pacientes con DM2 diagnosticados con COVID-19

En el estudio llevado a cabo por Barron *et al.* (2020), en el que se incluyó a toda la población de Inglaterra, para evaluar los riesgos de muerte hospitalaria por COVID-19, los resultados de este análisis nacional muestran que la diabetes tipo 1 y tipo 2 se asociaron de forma independiente con un aumento significativo de las probabilidades de muerte, del total de pacientes que ingresaron al hospital por COVID-19, 2,864,670 de personas tenían DM2, de las cuales fallecieron 7434 pacientes, obteniendo una tasa de mortalidad del 0.26%.¹¹ Asimismo, en Corea del Sur se realizó un estudio de 324 pacientes, 55 (16.97%) tenían DM2, en este estudio, la tasa de mortalidad fue mucho mayor entre las personas con DM2 (20.0% vs. 4.8 %, $p < 0.001$).¹⁸ De igual manera, en un estudio cohorte retrospectivo que utilizó datos de un hospital central que atendió a todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 en Kuwait, reportaron a 668 pacientes con DM2, de los cuales fallecieron 131 (19.6%) a causa de la infección por SARS-CoV-2.¹⁷ En Inglaterra, se observó que los pacientes con DM2, tenían más probabilidades de morir, ya que de los 3,524 pacientes hospitalizados por COVID-19, fallecieron 1223 (34.7%).¹⁸ Asimismo, en una investigación en China, se revisó retrospectivamente a 258 pacientes hospitalizados consecutivamente con COVID-19 con

o sin DM2, de los 258 pacientes hospitalizados, 63 padecían DM2 y de esos, fallecieron siete pacientes (11.1 % vs. a 4.1 %, $p < 0.05$) siendo mayor la mortalidad por COVID-19 en pacientes con DM2.¹⁹ Por otro lado, en un estudio en Italia, se incluyeron a 514 pacientes críticos con COVID-19 y con DM2 preexistente, se registraron 99 fallecimientos, reportando una mortalidad del 19.3%, se considera la DM2 como un elemento de riesgo en muerte por COVID-19.²⁰ Asimismo, con información del registro de datos COVID-19 del Hospital General de Massachusetts (MGH), se encontró que la proporción de defunciones era mayor en los pacientes con DM2, frente a los pacientes sin diabetes, (15.9 % vs. 7.9 %, $P < 0.01$).²¹ En otro estudio realizado en Corea del Sur, se comparó la mortalidad por COVID-19 de pacientes con y sin DM2, se encontró que los pacientes con DM2 tenían mayor mortalidad (OR = 2.4, IC95%, 1.38-4.11, $p < 0.05$).²²

Por otro lado, se revisaron otros estudios que igualmente consideran que la DM2 es un factor de riesgo para la muerte por infección de COVID-19; sin embargo, reportaron que no encuentran asociación entre la DM2 y la muerte por COVID-19, tal es el caso del estudio de Khalili *et al.* (2021), realizado en Irán, en el que se llevó a cabo la comparación de dos grupos de pacientes, con y sin DM2 que ingresaron al hospital por COVID-19 y se observó que la mortalidad fue mayor en el grupo con DM2 (22.8% vs. 15.0%) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.109$).¹² Asimismo, en otro estudio realizado en China, se señala que la DM2 debe considerarse como un factor de riesgo para mal pronóstico de COVID-19, sin embargo, la mortalidad en este estudio, tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas (10.8%; $p = 0.185$).¹³ En otra investigación, también realizada en China, se observó que, durante el período de seguimiento de 28 días a partir de la admisión, la tasa de mortalidad hospitalaria en los sujetos de estudio fue significativamente mayor en pacientes con DM2 preexistente en relación con las personas no diabéticas (7.8 % vs. 2.7 %; $p < 0,001$).¹⁴ En este mismo orden de ideas, en otro estudio también realizado en China, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la



mortalidad en pacientes con y sin DM2 (4.5 % frente a 3.7 %; $p = 0.732$).¹

Meta-análisis

En la Figura 2, se muestra el meta-análisis con un total de 61,453,906 pacientes, 58,582,657 con diagnóstico previo de DM2 y 2,870,735 sin DM2. Entre los pacientes con DM2, 22,388 (0.035 %) fallecieron a causa de COVID-19 grave en comparación con 9,131 (0.038%) de los pacientes sin DM2, OR= 2.57 (IC 95 %: 1.15 – 5.74, $p=0.02$); $I^2 = 100\%$.

Análisis de sensibilidad

En la Figura 2.a. presenta el análisis de sensibilidad excluyendo el estudio de Graselli *et al.* (2020), obteniendo un OR= 3.21 (IC95%, 1.59 – 6.50, $p=0.001$) con una $I^2 = 99\%$. Este estudio se excluyó, debido a que el objetivo principal era evaluar los factores de riesgo independientes asociados con la mortalidad de pacientes con COVID-19 que requieren tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos, y aunque en el estudio uno de los factores de riesgo era la DM2, también se consideraron otros factores como cardiopatías, hipertensión etc., por lo que los datos registrados no eran propiamente comparables entre dos grupos (con DM2 o sin DM2). De esta manera, se puede observar que existe una fuerte correlación entre la DM2 y la mortalidad por COVID-19.

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática y meta-análisis sintetiza la evidencia de la relación entre la DM2 y la mortalidad por COVID-19. Nueve de los quince estudios revisados, concluyen que la DM2, se asocia significativamente con la mortalidad hospitalaria por COVID-19. En cuanto a las complicaciones, todos los artículos llegan a la conclusión de que los pacientes que padecían DM2 tuvieron una evolución clínica con complicaciones y alta letalidad por COVID-19, independientemente de la edad o de la presencia de otras comorbilidades, sin embargo, se considera que la edad puede ser un factor que igualmente tenga relación con la letalidad por

COVID-19, pues los estudios revisados, han informado que una edad de >60 años es un predictor importante de la gravedad de la enfermedad y la mortalidad entre los pacientes diabéticos con COVID-19.^{11,16,19,22-24} Algunos estudios han reportado que los pacientes con COVID-19 de ≥ 70 años tienen mayor riesgo de complicaciones y mortalidad que los más jóvenes.^{25,26} Al respecto, en un estudio de modelado se estimó que el 20% de los pacientes de 70 años o más con COVID-19 eran graves y requerían hospitalización, mientras que solo <1% de los menores de 20 años la necesitaban tratamiento hospitalario.²⁵

Por otro lado, en cuatro de los estudios revisados, no se consideró a la DM2 factor de riesgo para la mortalidad por COVID-19, debido a que los datos son escasos para dicho análisis;^{1,13,15,21} sin embargo, señalan que esta comorbilidad es directamente relacionada con la gravedad y un mal pronóstico en la enfermedad causada por SARS-CoV-2,²³ los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 con DM2, son más graves en los pacientes con diagnóstico de DM2, y son más propensos a que progrese hacia un peor pronóstico. Por lo tanto, la DM2 podría ser considerada como un factor de riesgo para el desenlace del SARS-CoV-2, por lo que se debe prestar una atención más intensiva a los pacientes con diabetes, en caso de deterioro rápido.¹⁵

Es importante señalar que solo en uno de los artículos revisados (Khalili *et al.* 2021), se reporta que la DM2 no está asociada con un aumento estadísticamente significativo en la mortalidad por la COVID-19. Sin embargo, también coincide en que los pacientes con DM2 tenían más graves neumonía y un curso más severo de la enfermedad; estos pacientes tenían una menor saturación de oxígeno y una mayor frecuencia respiratoria al ingreso en comparación con el grupo control.¹² Por otro lado, en el estudio de Zhu *et al.* (2020), se reportaron la DM2 y el nivel de glucosa en sangre no controlado como factores de riesgo para la mortalidad en COVID-19, sin embargo, en este estudio retrospectivo, los pacientes con DM2 tenían diferentes edades, y los pacientes no fueron pareados por edad y sexo con un grupo de control de pacientes sin diabetes.¹⁴ Además, en el cuadro 2,

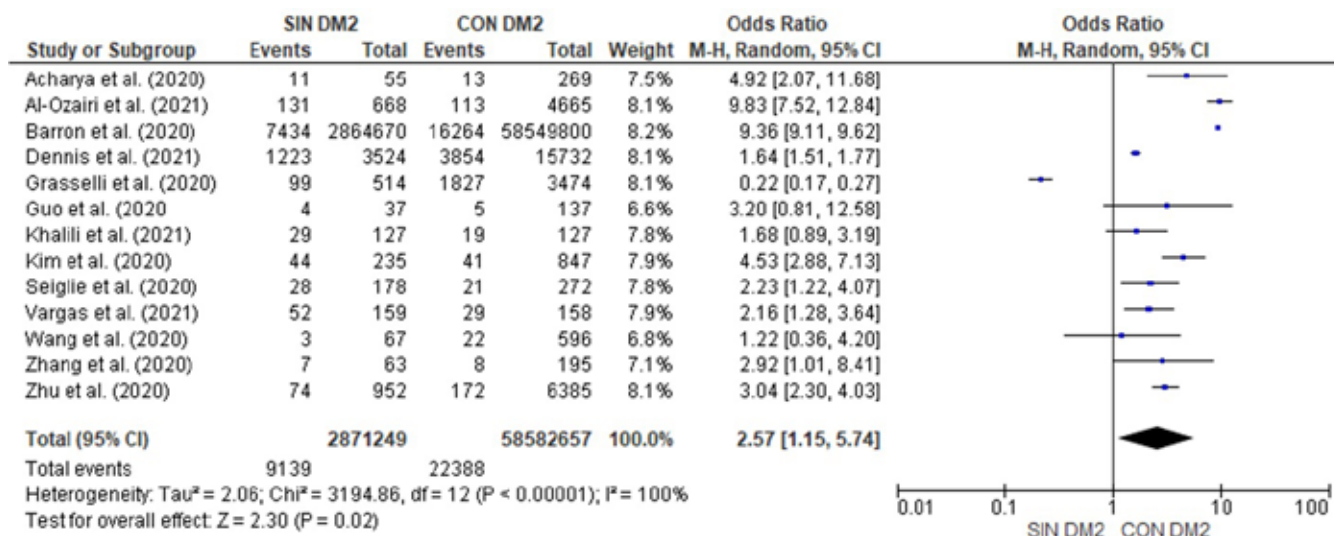


Figura 2. Metaanálisis sobre la comparación de la mortalidad en grupos con DM2 y sin DM2 entre los pacientes diagnosticados con COVID-19.

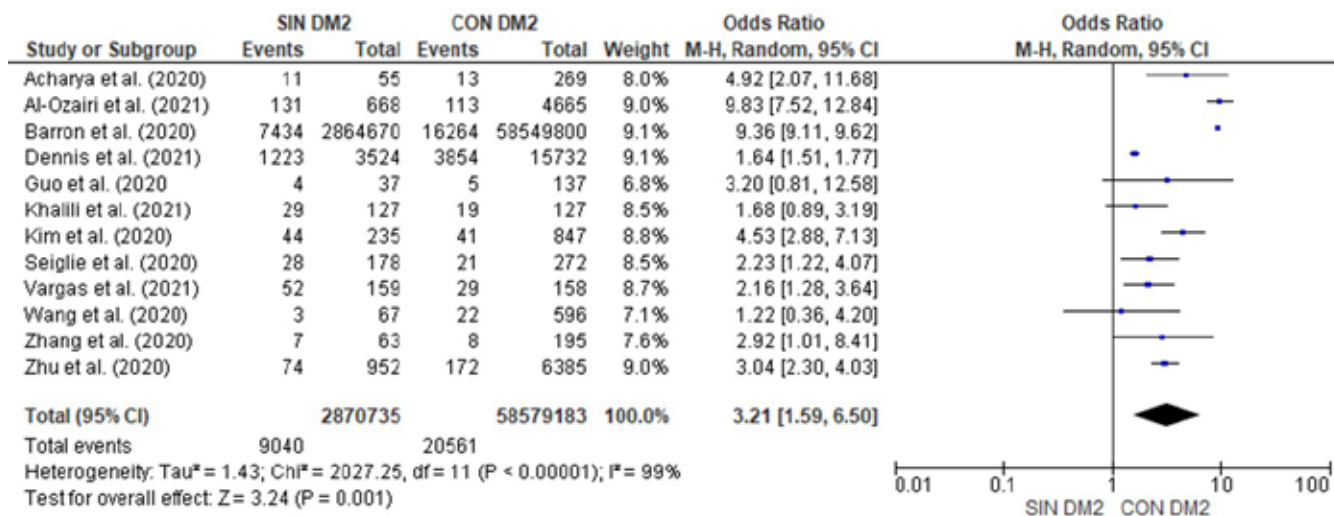


Figura 2.a. Análisis de sensibilidad excluyendo el estudio de Graselli et al. (2020).



se puede observar que los tamaños de muestra en los 2 grupos fueron considerablemente diferentes, en comparación con el estudio de Khalili *et al.* (2021), en donde los individuos con o sin diabetes están en una proporción de 1:1, sin diferencias en las distribuciones de edad y sexo tan notables.¹²

Entre las limitaciones más importantes de esta revisión sistemática y meta-análisis, es la alta heterogeneidad de los estudios. Asimismo, el protocolo no fue registrado en PROSPERO. Por tal motivo, es necesario llevar a cabo más estudios, para precisar la magnitud del riesgo de letalidad de la COVID-19 en sujetos con DM2, considerando los otros factores señalados con el envejecimiento, la polipatología y las condiciones socioculturales precarias.

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos sugieren que la DM2 es un factor de riesgo significativo de letalidad por COVID-19, concluyendo que los sujetos con DM2 tienen un riesgo de letalidad de hasta 2.4 veces, sin embargo, es necesario llevar a cabo más estudios en el que se considere un análisis multivariado.

AGRADECIMIENTOS

El estudio se llevó a cabo con el apoyo financiero de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, proyecto PAPIME PE203421. También agradecemos la asesoría metodológica de la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM.

REFERENCIAS

1. Wang X, Liu Z, Li J, Zhang J, Tian S, Lu S, et al. Impacts of type 2 diabetes on disease severity, therapeutic effect, and mortality of patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):4219–4229.

2. Khalili S, Moradi O, Kharazmi AB, Raoufi M, Sistanizad M, Shariat M. Comparison of mortality rate and severity of pulmonary involvement in Coronavirus disease-2019 adult patients with and without type 2 diabetes: A cohort study. *Can J Diabetes.* 2022;45(6):524–530.

3. Lim S, Bae JH, Kwon H-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11–30.

4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513.

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 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242.

6. Estrada Vaillant A, Hernández Hernández R, Izada Carnesoltas L T, González Gil A, Quiñones Cabrera D, Cabrera Dorta T. Características clínico-epidemiológicas de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el Policlínico Milanes. Municipio Matanzas. *Rev Médica Electrón.* 2017;39(5):1084–1093.

7. Calagua Q M, Falen B J, Del Águila C, Lama R, Rojas M I. Características clínicas y bioquímicas de la diabetes mellitus tipo 2 (DMt2) en el Instituto Nacional de Salud del Niño. *An Fac Med (Lima, Peru: 1990).* 2012;73(2): 141–146

8. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab.* 2020;39(101044):101044. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101044.

9. Holly JMP, Biernacka K, Maskell N, Perks CM. Obesity, diabetes and COVID- 19: An infectious

disease spreading from the East collides with the consequences of an unhealthy Western lifestyle. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:582870. doi: 10.3389/fendo.2020.582870.

10. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losós M, Tugwell PL. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: The Ottawa Hospital Research Institute. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [consultado el 14 de enero de 2022].

11. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):813–822.

12. Khalili S, Moradi O, Kharazmi AB, Raoufi M, Sistanizad M, Shariat M. Comparison of mortality rate and severity of pulmonary involvement in Coronavirus disease-2019 adult patients with and without type 2 diabetes: A cohort study. *Can J Diabetes*. 2021;45(6):524–530.

13. 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;e3319. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233013/>

14. Zhu L, She Z-G, Cheng X, Qin J-J, Zhang X-J, 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.

15. Vargas-Vázquez A, Bello-Chavolla OY, Ortiz-Brizuela E, Campos-Muñoz A, Mehta R, Villanueva-Reza M, et al. Impact of undiagnosed type 2 diabetes and pre-diabetes on severity and mortality for SARS-CoV-2 infection. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002026. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002026>

16. Acharya D, Lee K, Lee DS, Lee YS, Moon S-S. Mortality rate and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients with diabetes. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(3):338. doi: 10.3390/healthcare8030338. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/8/3/338>

17. Al-Ozairi E, Brown R, Hamdan Y, Alabdullah L, Voase N, Al Kandari J, et al. Risk of mortality among inpatients with COVID-19 and type 2 diabetes: National data from Kuwait. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(4):e00287. <http://dx.doi.org/10.1002/edm2.287>

18. Dennis JM, Mateen BA, Sonabend R, Thomas NJ, Patel KA, Hattersley AT, et al. Type 2 diabetes and COVID-19-related mortality in the critical care setting: A national cohort study in England, March-July 2020. *Diabetes Care*. 2021;44(1):50–57.

19. Zhang Y, Cui Y, Shen M, Zhang J, Liu B, Dai M, et al. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;165(108227):108227. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108227.

20. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345–1355. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>

21. Seiglie J, Platt J, Cromer SJ, Bunda B, 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(12):2938–2944.

22. Kim MK, Jeon JH, Kim SW, Moon JS, Cho NH, Han E, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with moderate-to-severe Coronavirus disease 2019 infection and diabetes in Daegu, South Korea. *Diabetes Metab J*. 2020;44(4):602–613.



23. Mantovani A, Byrne CD, Zheng M-H, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(8):1236–1248.

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(3):405–413.

25. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(8):e1003–e1017. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30264-3.

26. Kang Y-J. Mortality rate of infection with COVID-19 in Korea from the perspective of underlying disease. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020;14(3):384–386.

Apéndice A.- Lista de verificación sobre el cumplimiento de criterios PRISMA 2009

Sección/ tema	Ítem #	Lista de ítems	Reportado en la página #
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	3-4
INTRODUCCIÓN			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	3
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	4
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	6-7
Criterios de admisibilidad	6	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	6-7
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	6
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	6



Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	Ítem #	Lista de ítems	Reportado en la página #
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	6
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	6
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	6-7
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	6-7
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, coeficiente de riesgos, diferencia de medias).	6-7
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	NO SE CUMPLE
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	7
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron preespecificados.	NO SE CUMPLE
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	7

Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	Ítem #	Lista de ítems	Reportado en la página #
Características de los estudios	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	8
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot.	8
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	11-12
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	-
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	-
DISCUSIÓN			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	12-15
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	12-13
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	15
FINANCIAMIENTO			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	15

Nota: el número de las páginas señaladas corresponden al del manuscrito original sometido a la revista.



Apéndice B. Estudios revisados de texto completo excluidos

Referencia	Razón de exclusión
1. Milionis C, Milioni SO. A brief analysis and hypotheses about the risk of COVID-19 for people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. <i>J Diabetes Metab Disord</i> . 2020 19(2):2035–2039.	El artículo menciona que las personas con DM2 tienen más probabilidades de desarrollar síntomas graves de COVID-19, sin embargo, no hace mención de los riesgos de mortalidad.
2. Tian Z, Heald AH, Stedman M, Fachim H, Livingston M, Gibson M, et al. Age of people with type 2 diabetes and the risk of dying following SARS-CoV-2 infection. <i>Int J Clin Pract</i> . 2021;75(8):e14053. http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.14053	Este análisis destaca el hecho de que la edad supera muchos otros factores en personas con DM2 en relación con la mortalidad por COVID-19.
3. 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. <i>Diabetes Care</i> . 2020;43(7):1382–1391.	El estudio menciona que además de la DM2, la edad avanzada y la hipertensión comórbida pueden ser factores que influyen en la muerte hospitalaria de los pacientes con diabetes infectados con SARS-CoV-2
4. Maddaloni E, D'Onofrio L, Alessandri F, Mignogna C, Leto G, Coraggio L, et al. Clinical features of patients with type 2 diabetes with and without Covid-19: A case control study (CoViDiab I). <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2020;169(108454):108454. http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108454	Todos los sujetos tenían DM2, la diferencia es que unos sí tenían COVID-19 y otros no.
5. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. <i>Clin Investig Arterioscler</i> . 2021;33(3):151–157.	Protocolo de estudio
6. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2020;8(9):782–792.	Protocolo de estudio
7. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, Smith TJ, LeSturgeon 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. <i>Diabetes Care</i> . 2021;44(2):526–532.	Cuantifica el riesgo de hospitalización relacionada con la enfermedad COVID-19 y la gravedad de la enfermedad en la diabetes tipo 1.
8. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. <i>PLoS One</i> . 2020;15(11):e0241955. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241955	Identifica factores pronósticos que puedan ser utilizados en la toma de decisiones relacionadas con el cuidado de pacientes infectados con COVID-19.
9. Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. <i>J Diabetes</i> . 2020;12(12):895–908.	Protocolo de estudio

Apéndice B. Estudios revisados de texto completo excluidos

Referencia	Razón de exclusión
10. Hadjadj S, Wargny M. Glucose-lowering treatments and COVID-19 mortality in T2DM. <i>Nat Rev Endocrinol.</i> 2021;17(7):387–388.	Se evaluó la mortalidad asociada a medicamentos antidiabéticos
11. Peña JE la, Rascón-Pacheco RA, Ascencio-Montiel I de J, González-Figueroa E, Fernández-Gárate JE, Medina-Gómez OS, et al. Hypertension, diabetes and obesity, major risk factors for death in patients with COVID-19 in Mexico. <i>Arch Med Res.</i> 2021;52(4):443–449.	No se enfoca exclusivamente en mortalidad por COVID-19 en pacientes con DM2, describe las principales características clínicas de la COVID-19 en la principal institución de seguridad social de México, así como la contribución de las comorbilidades crónicas y la fracción atribuible poblacional relacionada con ellas.
12. Lisco G, De Tullio A, Giagulli VA, Guastamacchia E, De Pergola G, Triggiani V. Hypothesized mechanisms explaining poor prognosis in type 2 diabetes patients with COVID-19: a review. <i>Endocrine.</i> 2020;70(3):441–453.	Se trata de una revisión de los principales mecanismos relevantes que posiblemente contribuyan a empeorar el curso clínico de COVID-19 en DM2.
13. Carr MJ, Wright AK, Leelarathna L, Thabit H, Milne N, Kanumilli N, et al. Impact of COVID-19 on diagnoses, monitoring, and mortality in people with type 2 diabetes in the UK. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2021;9(7):413–415.	No se enfoca exclusivamente en mortalidad por COVID-19 en pacientes con DM2
14. 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. <i>BMC Med.</i> 2020;18(1):359. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12916-020-01832-2	Se evaluó la mortalidad asociada a medicamentos antidiabéticos, se examina la asociación entre la muerte intrahospitalaria y cada fármaco hipoglucemiante domiciliario de rutina tanto individualmente como en combinación con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ingresados por COVID-19.
15. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, Bakhai C, Barron E, Holman N, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2021;9(5):293–303.	Se evaluó la mortalidad asociada a medicamentos antidiabéticos
16. Obukhov AG, Stevens BR, Prasad R, Li Calzi S, Boulton ME, Raizada MK, et al. SARS-CoV-2 infections and ACE2: Clinical outcomes linked with increased morbidity and mortality in individuals with diabetes. <i>Diabetes</i> 2020;69(9):1875–1886.	Protocolo de estudio



Apéndice B. Estudios revisados de texto completo excluidos

Referencia	Razón de exclusión
<p>17. Woolcott OO, Castilla-Bancayán JP. The effect of age on the association between diabetes and mortality in adult patients with COVID-19 in Mexico. <i>Sci Rep.</i> 2021;11(1):8386. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-88014-z</p>	<p>No se enfoca exclusivamente en mortalidad por COVID-19 en pacientes con DM2, se determina el efecto de la edad en la asociación entre diabetes y mortalidad en pacientes con COVID-19</p>
<p>18. Soeroto AY, Soetedjo NN, Purwiga A, Santoso P, Kulsum ID, Suryadinata H, et al. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Metab Syndr.</i> 2020;14(6):1897–1904.</p>	<p>Estudia la asociación y el riesgo de aumento del IMC y obesidad con un mal resultado compuesto en pacientes adultos con COVID-19.</p>
<p>19. Pinto LC, Bertoluci MC. Type 2 diabetes as a major risk factor for COVID-19 severity: a meta-analysis. <i>Arch Endocrinol Metab.</i> 2020;64(3):199–200.</p>	<p>Se evaluaron otros factores de riesgo</p>
<p>20. Kabootari M, Habibi Tirtashi R, Hasheminia M, Bozorgmanesh M, Khalili D, Akbari H, et al. Clinical features, risk factors and a prediction model for in-hospital mortality among diabetic patients infected with COVID-19: data from a referral centre in Iran. <i>Public Health.</i> 2022;202:84–92.</p>	<p>Considera otros factores a los que les atribuye el riesgo de mortalidad y no precisamente a la diabetes mellitus tipo 2, pues en este estudio toman en cuenta 11 variables, los cuales si están presentes en un paciente con DM2 se considera con mayor riesgo que si no los tienen.</p>
<p>21. Sourij H, Aziz F, Bräuer A, Ciardi C, Clodi M, Fasching P, et al. COVID-19 fatality prediction in people with diabetes and prediabetes using a simple score upon hospital admission. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2021;23(2):589–598.</p>	<p>Sus dos grupos de comparación eran diabéticos y pre diabéticos, por lo tanto, los datos no eran adecuados para este estudio, pues en el presente, se compara pacientes con DM2 y sin diabetes</p>