



Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2: desenlaces clínicos por COVID-19. Una revisión sistemática de la literatura

Type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical outcomes due to COVID-19. A systematic review of the literature

Juan Pablo Pérez Bedoya
Bacteriólogo y Laboratorista Clínico

Tesis de maestría presentada para optar al título de Magíster en Epidemiología

Directora

Paula Andrea Diaz Valencia, Doctor (PhD) en Epidémiologie et les Sciences de l'Information Biomédicale

Codirector

Noël Christopher Barengo, Doctor (PhD) en Salud Pública

Universidad de Antioquia
Facultad Nacional de Salud Pública Héctor Abad Gómez
Maestría en Epidemiología
Medellín, Antioquia, Colombia
2022

Cita	Pérez Bedoya (1)
Referencia	(1) Pérez Bedoya JP. Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2: desenlaces clínicos por COVID-19. Una revisión sistemática de la literatura [Tesis de maestría]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2022.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Maestría en Epidemiología, Cohorte XIX.

Grupo de Investigación Epidemiología.

Centro de Investigación Facultad Nacional de Salud Pública (CIFNSP).

Esta investigación se desarrolló en el marco del proyecto “Repositorio para la vigilancia de factores de riesgo de enfermedades crónicas en Colombia, el Caribe y las Américas” y cuenta con el apoyo financiero del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia—Minciencias 844 (número de subvención 111584467754). Las opiniones expresadas son de los autores y no necesariamente de Minciencias.



Biblioteca Salud Pública

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano/Director: José Pablo Escobar Vasco.

Jefe departamento: Nelson Armando Agudelo Vanegas.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Tabla de contenido

Resumen	10
Introducción	12
1 Planteamiento del problema	13
2 Justificación	17
3 Pregunta de investigación	20
4 Objetivos.....	21
3.1 Objetivo general	21
3.2 Objetivos específicos	21
5 Marco teórico.....	22
5.1 Contexto epistemológico de la medicina basada en la evidencia	22
5.2 Aspectos conceptuales de la Diabetes Mellitus	25
5.3 Estado del arte de la asociación entre la Diabetes y el COVID-19	31
6 Metodología.....	36
6.1 Tipo de estudio	36
6.2 Criterios de elegibilidad.....	36
6.2.1 Características de los estudios primarios.....	36
6.2.1.1 Diseños de los estudios	36
6.2.1.2 Población/Participantes	36
6.2.1.3 Exposición.....	37
6.2.1.4 Control/Comparador	37
6.2.1.5 Desenlace	37
6.2.2 Características del reporte	38
6.2.2.1 Tiempo	38
6.2.2.2 Estado de publicación.....	38

6.2.2.3 Idioma	38
6.3 Fuentes de información.....	39
6.3.1 Bases de datos bibliográficas electrónicas	39
6.3.1.1 Descripción operativa de las bases de datos.....	39
6.3.2 Diferente a bases de datos bibliográficas electrónicas	40
6.4 Estrategia de búsqueda	40
6.5 Registro de los estudios primarios	41
6.5.1 Gestión de datos	41
6.5.2 Proceso de selección de los estudios	41
6.5.2.1 Fase de selección	41
6.5.2.2 Fase de elegibilidad	42
6.5.3 Proceso de recolección de datos	42
6.6 Elementos de datos	43
6.6.1 Información general del artículo.....	43
6.6.2 Información metodológica del artículo.....	44
6.6.3 Resultados principales para estudios que incluyen a pacientes con Diabetes sin especificar el tipo.....	44
6.6.4 Resultados principales para estudios que incluyen a pacientes con diabetes tipo 1 y/o tipo 2.....	44
6.6.5 Sesgos y limitaciones.....	44
6.6.6 Conclusiones	45
6.7 Resultados y priorización	45
6.8 Riesgo de sesgo en estudios individuales	45
6.8.1 Criterios para la evaluación de calidad en estudios de cohorte y transversales	46
6.8.2 Criterios para la evaluación de calidad en estudios de casos y controles.....	47

6.9 Inscripción PROSPERO.....	48
6.10 Síntesis de datos	49
6.11 Análisis exploratorio ecológico.....	51
6.12 Cronograma	52
6.13 Financiación y presupuesto	53
6.14 Viabilidad del estudio	54
6.15 Contribución de los autores	54
6.16 Consideraciones éticas	55
7 Resultados.....	57
7.1 Selección de los estudios.....	57
7.2 Características de los estudios incluidos	58
7.3 Calidad metodológica de los estudios incluidos.....	60
7.4 Resultados para los estudios que evalúan a pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) y pacientes no diabéticos con COVID-19	62
7.4.1 Características de los estudios incluidos y calidad metodológica	62
7.4.2 Desenlace de mortalidad entre pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19	63
7.4.3 Desenlace de ingreso a UCI entre pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19	64
7.4.4 Desenlace de hospitalización entre pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19	65
7.4.5 Metaanálisis con Odds Ratio ajustado para los desenlaces de mortalidad, ingreso a UCI y hospitalización.....	66
7.5 Resultados para los estudios que evalúan a pacientes diabéticos tipo 1 y pacientes sin diabetes con COVID-19.....	81
7.5.1 Características de los estudios incluidos y calidad metodológica	81

7.5.2 Desenlace de mortalidad entre pacientes diabéticos tipo 1 en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19	82
7.5.3 Desenlace de ingreso a UCI entre pacientes diabéticos tipo 1 en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19	82
7.5.4 Desenlace hospitalización entre pacientes diabéticos tipo 1 en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19	83
7.5.5 Metaanálisis con Odds Ratio ajustado para los desenlaces de mortalidad, ingreso a UCI y hospitalización	83
7.6 Resultados para los estudios que evalúan a pacientes diabéticos tipo 2 y pacientes sin diabetes con COVID-19.....	87
7.6.1 Características de los estudios incluidos y calidad metodológica	87
7.6.2 Desenlace de mortalidad entre pacientes diabéticos tipo 2 en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19	88
7.6.3 Desenlace ingreso a UCI entre pacientes diabéticos tipo 2 en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19	90
7.6.4 Desenlace hospitalización entre pacientes diabéticos tipo 2 en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19	90
7.6.5 Metaanálisis con Odds Ratio ajustado para los desenlaces de mortalidad, ingreso a UCI y hospitalización	90
7.7 Resultados análisis exploratorio ecológico	100
8 Discusión	102
9 Conclusiones	106
10 Recomendaciones	107
Referencias	108
Anexos	134

Lista de tablas

Tabla 1. Evaluación del riesgo de sesgo en estudios de pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) y no diabéticos con COVID-19 (Estudios de cohorte y transversales).....	68
Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas en diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) y no diabéticos con COVID-19.....	70
Tabla 3. Desenlaces clínicos en pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) y no diabéticos con COVID-19	74
Tabla 4. Evaluación del riesgo de sesgo en estudios de pacientes diabéticos tipo 1 y no diabéticos con COVID-19 (Estudios de cohorte y transversales)	85
Tabla 5. Características sociodemográficas y clínicas en diabéticos tipo 1 y no diabéticos con COVID-19	85
Tabla 6. Desenlaces clínicos en pacientes diabéticos tipo 1 y no diabéticos con COVID-19	86
Tabla 7. Evaluación del riesgo de sesgo en estudios de pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos con COVID-19 (Estudios de cohorte y transversales)	93
Tabla 8. Características sociodemográficas y clínicas en diabéticos tipo 2 y no diabéticos con COVID-19	94
Tabla 9. Desenlaces clínicos en pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos con COVID-19	97

Lista de figuras

- Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios 58
- Figura 2.** Calidad metodológica a nivel general de los estudios incluidos en la revisión sistemática..... 61
- Figura 3.** Riesgo de sesgo en cada uno de los dominios analizados para los estudios incluidos en la revisión sistemática..... **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 4.** Calidad metodológica a nivel general de los estudios que evalúan a pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) y no diabéticos con COVID-19 67
- Figura 5.** Riesgo de sesgo en cada uno de los dominios analizados para los estudios que evalúan a pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) y no diabéticos con COVID-19 67
- Figura 6.** Metaanálisis para el desenlace de mortalidad en pacientes con diabetes (sin especificar el tipo de diabetes) y pacientes sin diabetes con COVID-19..... 80
- Figura 7.** Metaanálisis para el desenlace ingreso a UCI en pacientes con diabetes (sin especificar el tipo de diabetes) y pacientes sin diabetes con COVID-19;**¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 8.** Metaanálisis para el desenlace hospitalización en pacientes con diabetes (sin especificar el tipo de diabetes) y pacientes sin diabetes con COVID-19;**¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 9.** Calidad metodológica a nivel general de los estudios que evalúan a pacientes diabéticos tipo 1 y no diabéticos con COVID-19..... 84
- Figura 10.** Riesgo de sesgo en cada uno de los dominios analizados para los estudios que evalúan a pacientes diabéticos tipo 1 y no diabéticos con COVID-19..... **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 11.** Metaanálisis para el desenlace de mortalidad en pacientes con diabetes tipo 1 y pacientes sin diabetes con COVID-19. **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 12.** Metaanálisis para el desenlace hospitalización en pacientes con diabetes tipo 1 y pacientes sin diabetes con COVID-19. **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 13.** Calidad metodológica a nivel general de los estudios que evalúan a pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos con COVID-19 **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 14.** Riesgo de sesgo en cada uno de los dominios analizados para los estudios que evalúan a pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos con COVID-19..... **¡Error! Marcador no definido.**

Figura 15. Metaanálisis para el desenlace mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes sin diabetes con COVID-19..... 100

Figura 16. Metaanálisis para el desenlace ingreso a UCI en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes sin diabetes con COVID-19. ¡Error! Marcador no definido.

Figura 17. Coeficiente de correlación de Pearson para la relación entre variables poblacionales y la frecuencia de mortalidad en pacientes diabéticos con COVID-19. ¡Error! Marcador no definido.

Figura 18. Coeficiente de correlación de Pearson para la relación entre variables poblacionales y la frecuencia de ingreso a UCI en pacientes diabéticos con COVID-19. ¡Error! Marcador no definido.

Resumen

Introducción: La diabetes se ha asociado con un mayor riesgo de complicaciones en pacientes con COVID-19. La mayoría de los estudios no diferencian entre pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, que corresponden a dos enfermedades fisiopatológicas distintas que podrían representar diferentes grados de compromiso clínico. **Objetivo:** Identificar si existen diferencias en los resultados clínicos de pacientes con COVID-19 y diabetes (tipo 1 y tipo 2) en comparación a pacientes con COVID-19 sin diabetes. **Métodos:** Se incluyeron estudios observacionales sin restricción de región geográfica, sexo o edad, cuyo desenlace fue mortalidad, ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y hospitalización. Dos autores realizaron de forma independiente la selección, la extracción de datos y la evaluación de la calidad, y un tercer revisor resolvió las discrepancias. Los datos fueron sintetizados según las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con diabetes y sin diabetes. Se realizó metanálisis por medio del método de efectos aleatorios reportando OR con IC del 95%. **Resultados:** 94 estudios fueron incluidos para la revisión sistemática y 47 estudios para el metaanálisis. Los pacientes con diabetes presentaron mayor posibilidad de mortalidad, ingreso a UCI y hospitalización. Sin embargo, en los pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, el desenlace mortalidad e ingreso a UCI no fue estadísticamente significativo respectivamente. **Conclusión:** Existe una mayor posibilidad de desenlaces clínicos desfavorables en pacientes diabéticos con COVID-19 independientemente del tipo de diabetes. Dado que los datos según tipo de diabetes son escasos y los resultados obtenidos de los estudios son heterogéneos, es necesario realizar más investigaciones que incluyan un control adecuado de los potenciales confusores.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, tipo 1; Diabetes Mellitus, tipo 2, COVID-19, revisión sistemática.

Abstract

Introduction: Diabetes has been associated with an increased risk of complications in patients with COVID-19. Most studies do not differentiate between patients with type 1 and type 2 diabetes, which correspond to two different pathophysiological diseases that could represent different degrees of clinical compromise. **Objective:** To identify if there are differences in the clinical outcomes of patients with COVID-19 and diabetes (type 1 and type 2) compared to patients with COVID-19 without diabetes. **Methods:** Observational studies were included without restriction of geographic region, sex or age, whose outcome was mortality, admission to the intensive care unit (ICU) and hospitalization. Selection, data extraction, and quality assessment were independently performed by two authors, and discrepancies were resolved by a third reviewer. The data were synthesized according to the sociodemographic and clinical characteristics of patients with diabetes and without diabetes. Meta-analysis was performed using the random effects method, reporting OR with 95% CI. **Results:** 94 studies were included for the systematic review and 47 studies for the meta-analysis. Patients with diabetes presented a higher possibility of mortality, admission to the ICU and hospitalization. However, in patients with type 1 and type 2 diabetes, the outcome mortality and ICU admission were not statistically significant, respectively. **Conclusion:** There is a greater possibility of unfavorable clinical outcomes in diabetic patients with COVID-19 regardless of the type of diabetes. Given that the data according to type of diabetes are scarce and the results obtained from the studies are heterogeneous, it is necessary to carry out more research that includes an adequate control of the potential confounders.

Keywords: Diabetes Mellitus, type 1; Diabetes Mellitus, type 2, COVID-19, systematic review.

Introducción

Actualmente el mundo vive una de las mayores crisis de salud pública de los últimos tiempos, debido al virus SARS-CoV-2 el cual es el agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Los pacientes mayores de 60 años y aquellos que presentan enfermedades crónicas subyacentes como la diabetes mellitus, son los más afectados por la infección, asociándose con un mayor riesgo de morbilidad, complicaciones y de mortalidad. La mayoría de los estudios publicados que intentan aclarar la relación entre diabetes y COVID-19 presentan, como afirma Selvil y colaboradores, enfoques apresurados, y carecen de un diseño, conducta y análisis epidemiológico cuidadoso. Además, gran parte de las investigaciones no diferencian entre pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que corresponden a dos afecciones fisiopatológicamente distintas, que podrían representar diferentes grados de compromiso clínico y complicaciones en pacientes que desarrollan COVID-19; por lo tanto, tener presente esta diferencia, podría ayudar a definir acciones preventivas y terapéuticas con mayor especificidad y pertinencia, al tiempo que aporta claves a la mejor comprensión de la fisiopatología de los diversos tipos de diabetes con COVID-19.

Con el fin de aclarar la relación entre diabetes tipo 1, tipo 2 y COVID-19, se ha propuesto sistematizar la evidencia científica disponible, con el ánimo de generar una síntesis cualitativa, estructurada bajo los estándares internacionales de las revisiones sistemáticas de la literatura, que permita tomar decisiones clínicas y de salud pública, desde una perspectiva de medicina basada en la evidencia, articulada a los esfuerzos del cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, los cuales buscan disminuir la mortalidad por enfermedad crónica no trasmisible en un 33% para el 2030.

Por lo anterior el objetivo de esta investigación es identificar si existen diferencias en los desenlaces clínicos de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 y diabetes mellitus (a su vez diferenciada en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2) en comparación a los pacientes con COVID-19 sin diagnóstico de diabetes mellitus, en estudios primarios de tipo observacional.

1 Planteamiento del problema

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2) agente vírico causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), tiene actualmente al mundo en una crisis de salud pública desde su aparición y expansión progresiva a finales del año 2019 (1). Los primeros pacientes se notificaron por la comisión municipal de salud de Wuhan como un conglomerado de casos de neumonía atípica de origen desconocido, los cuales estaban vinculados epidemiológicamente al mercado mayorista de mariscos y animales húmedos en Wuhan, provincia de Hubei, China (2,3), tiempo después se confirmó la transmisión humana eficiente principalmente por vía respiratoria y superficies infectadas como la piel u objetos inanimados, que posteriormente puede entrar en contacto con mucosas (4–6). Según investigaciones, el virus se originó en murciélagos y se transmitió a humanos a partir de un huésped intermediario todavía desconocido, y posteriormente, por medio de análisis de genoma completo (GWAS), se logra identificar un 96,2% de homología con un coronavirus procedente de murciélago y 79,5% de similitud con el SARS-CoV responsable de la epidemia del año 2003 (7).

Debido a los alarmantes niveles de propagación de la enfermedad, su gravedad y falta de acción por los diferentes estados, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara el 11 de marzo de 2020 el brote por COVID-19 como pandemia global (8). Según datos a octubre de 2022, el mundo registra más de 630 millones de casos y supera los 6 millones de muertes reportadas (9). Sin lugar a duda la región de las Américas ha sido una de las más afectadas por la pandemia; que según datos de la OMS registra actualmente más de 179 millones de casos y más de 2 millones ochocientos mil fallecidos (10), de los cuales 64 millones de casos y más de un millón de muertes corresponde a datos de América del Sur (11).

La presentación clínica de la infección es muy heterogénea y similar a otros procesos respiratorios de origen infeccioso viral, con un periodo de incubación en promedio de 5,2 días que puede oscilar entre 2 y 14 días (12), siendo contagioso durante el periodo de incubación (13). La infección presenta un curso leve o incluso asintomático en la mayoría de los casos, pero en pacientes de edad avanzada (mayores de 60 años) y en aquellos que presentan comorbilidades crónicas asociadas, puede progresar a un

cuadro clínico más complicado como neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con compromiso hiperinflamatorio e insuficiencia multiorgánica, conllevando en algunos casos a la muerte (14).

Los factores de riesgo que incrementa la severidad y mortalidad de la enfermedad se ha reportado principalmente la edad (mayores de 60 años), el sexo, evidenciándose una mayor probabilidad de infección en hombres que mujeres, pacientes con comorbilidades subyacentes, como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, obesidad, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, entre otras (15). Es así como en un metaanálisis realizado por *Yang y colaboradores*, donde se incluyeron 1576 participantes, se encontró que las comorbilidades más prevalentes en pacientes con COVID-19 fueron hipertensión 21% (IC 95%: 13,0% a 27,2%), diabetes 9,7% (IC 95%: 7,2% a 12,2%), enfermedad cardiovascular 8,4% (IC 95%: 3,8 a 13,8), y enfermedad del sistema respiratorio 1,5% (IC 95%: 0,9% a 2,1%) (16).

Por otra parte, en un metaanálisis reportado por *Mudatsir y colaboradores*, encontraron que de estas comorbilidades, las que se asocian con un mayor riesgo de COVID-19 grave fueron, enfermedad respiratoria crónica (OR: 2,48; IC 95%: 1,44-4,27), enfermedad cardiovascular (OR: 1,70; IC 95%: 1,05-2,78), hipertensión (OR: 2,33; IC del 95%: 1,42-3,81) y diabetes mellitus (OR: 2,10; IC 95%: 1,33-3,34) (17).

Es así como en estudios se ha reportado que los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus que padecen enfermedad por COVID-19, presentan una mayor morbilidad y mortalidad en comparación con personas sin diabetes (18). Diferentes investigaciones indican que del 12% al 16% de las personas con diagnóstico de enfermedad severa por COVID-19 presentan diabetes (19), sin embargo es difícil establecer si la diabetes por si sola contribuye directamente en el aumento de estas complicaciones, debido a la alta prevalencia de comorbilidades de importancia que acompañan al paciente diabético, y que pueden actuar como potenciales factores de confusión, como son la hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y obesidad, las cuales también se relacionan con desenlaces clínicos adversos por COVID-19 (18).

En un informe de 72314 casos del centro Chino para el control y la prevención de enfermedades (CDC), se reportó una tasa general de letalidad por SARS-CoV-2 del 2,3%, pero esta se incrementaba al 7,3% en aquellos pacientes cuya comorbilidad

preexistente era diabetes (20); también en un estudio realizado por *Richardson y colaboradores* en la ciudad de Nueva York se encontró una prevalencia del 33% de diabetes en los pacientes que requirieron hospitalización por COVID-19 (21), y además, se reporta que la diabetes se asocia con más del doble de riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) (22). Estos datos son confirmados por *Gude Sampedro y colaboradores* por medio de un modelo pronóstico encontrando que los pacientes diabéticos tienen una posibilidad mayor de ser hospitalizados, ingresar a UCI y morir por COVID-19 en comparación con pacientes no diabéticos, con un OR de 1,43 (IC 95%: 1,18 – 1,73), 1,61 (IC 95%: 1,12 – 2,31) y 1,79 (IC 95%: 1,38 – 2,32) respectivamente (23). De igual forma en un metaanálisis realizado por *Shang y colaboradores* reportan tasas de infección severa y mortalidad por COVID-19 más altas en pacientes diabéticos en comparación con no diabéticos (21,4 frente a 10,6% y 28,5 frente a 13,3%, respectivamente, $p < 0,01$); así mismo los autores reportan que los pacientes con COVID-19 y diabetes tienen una posibilidad elevada de infección grave (OR = 2,38, IC del 95%: 2,05-2,78) y de mortalidad (OR = 2,21, IC del 95%: 1,83-2,66) en comparación a pacientes no diabéticos (24).

Por tal motivo la alta prevalencia de diabetes en todo el mundo hace que esta situación sea realmente preocupante a medida que se propaga la pandemia, surgen nuevas variantes de preocupación, se desconozcan los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, y no se cuente con medidas de salud pública ni terapéuticas eficaces a excepción de la vacunación y de las medidas de bioseguridad para contrarrestar los efectos del COVID-19 en los pacientes diabéticos, y poder disminuir las tasas de hospitalización, ingreso a UCI y mortalidad (25).

A pesar de que se cuenta con varios reportes y publicaciones que intentan explicar la relación existente entre diabetes y COVID-19, la mayoría carece de rigor epidemiológico en el diseño y metodología utilizada, como argumenta *Selvin y colaboradores* en una publicación para *Diabetes Care*, afirmando que, los estudios publicados presentan enfoques apresurados, y carecen de un diseño, conducta y análisis epidemiológico cuidadoso (26); además, de que la mayoría de estudios no distinguen entre diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, las cuales presentan diferencias en la historia natural y el curso clínico de la enfermedad y en sus mecanismos fisiopatológicos (27), lo

que podría implicar diferentes grados de compromiso clínico y diferencias en el riesgo de desenlaces adversos y complicaciones por COVID-19, lo que conllevaría a realizar enfoques preventivos y terapéuticos con mayor precisión y especificidad.

Por ende, en especial para el caso de la diabetes tipo 1, existe información limitada sobre las características de los pacientes y resultados clínicos que se presentan tras la confirmación y exposición a la enfermedad por COVID-19 (28), lo que resulta en un vacío en el conocimiento sobre las implicaciones de la diabetes tipo 1 en COVID-19 (29) y una posibilidad de un riesgo mayor en comparación con diabéticos tipo 2. Es así como en un estudio realizado por *Barron y colaboradores* en Reino Unido reportan un OR ajustado para mortalidad hospitalaria por COVID-19 de 3,51 (IC del 95%: 3,16 – 3,90) en personas con diabetes tipo 1 y de 2,03 (IC del 95%: 1,97 - 2,09) en personas con diabetes tipo 2 (30).

Por tal motivo el objetivo de este estudio es identificar si existen diferencias en los desenlaces clínicos de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 y diabetes mellitus (a su vez diferenciada en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2) en comparación a los pacientes con COVID-19 sin diagnóstico de diabetes mellitus, en estudios primarios de tipo observacional, con el fin de generar una síntesis cualitativa de la evidencia científica disponible en el momento, por medio de una revisión sistemática de la literatura, que permita tomar decisiones clínicas y de salud pública desde una perspectiva de medicina basada en la evidencia.

2 Justificación

Actualmente la medicina basada en la evidencia se consolida como una estrategia que busca colocar la práctica de la medicina en una base científica sólida, y por ende desarrollar una teoría coherente en la toma de decisiones clínicas. Este proceso se fundamenta en una evaluación crítica de la evidencia existente referente a un problema de interés, con el posterior desarrollo de una sistematización exhaustiva, explícita y reproducible de la literatura y generación de guías de práctica clínica (31); siempre dimensionando estos problemas de salud desde la perspectiva de la ciencia de la complejidad, para así minimizar la variabilidad y los errores que se pueden cometer cuando no se cuenta con la evidencia científica suficiente y sólida (32).

Es así como los problemas y retos que ha generado la pandemia de COVID-19 implica una mirada profunda y compleja de los fenómenos inmersos en las realidades de las poblaciones, que involucre procesos de investigación epidemiológica interdisciplinar, permitiendo rescatar la mejor evidencia científica disponible para la toma de decisiones, en especial para aquella población más susceptible. Es por ello por lo que para *Richard Horton*, la actual pandemia presenta dos categorías de enfermedades que interactúan estrechamente, la infección por el SARS-CoV-2 y la variedad de ECNT que, enmarcadas dentro de una realidad social cada vez más profundamente desigual, la convierte sin lugar a duda en una sindemia, lo que propicia el aumento de la susceptibilidad de ciertos grupos vulnerables y genera peores resultados en salud, en términos de morbilidad, complicaciones y resultados clínicos adversos (33).

Desde los primeros reportes epidemiológicos y clínicos provenientes de la ciudad de Wuhan con respecto a las características clínicas de los pacientes con COVID-19 se observa una alta frecuencia de las ECNT, y hoy en día se sabe que ciertas comorbilidades aumentan el riesgo para hospitalización, gravedad de enfermedad o muerte por COVID-19, como por ejemplo, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, diabetes, enfermedad respiratoria crónica, entre otras (34,35). Es así como *Clak y colaboradores* por medio de modelamientos epidemiológicos publicados en el *The Lancet Global Health* estiman que, una de cada cinco personas en el mundo podría tener

un mayor riesgo de COVID-19 grave, principalmente como resultado de las ECNT subyacentes (36).

Por otra parte la OMS estima que, aproximadamente el 75% de los países durante la pandemia ha reportado interrupciones en los servicios de atención regular que requieren los pacientes con ECNT, lo que podría significar un incremento en la carga de estas enfermedades en un futuro próximo (37). Por lo anterior, es de suma relevancia la investigación epidemiológica en el campo de las ECNT bajo el contexto de COVID-19, lo que significará grandes avances en la comprensión de esta interacción compleja y ayudará a definir estrategias para su mitigación y control. Enfocando más que nunca los esfuerzos en garantizar la consolidación de las directrices de la asamblea general de las Naciones Unidas en el año 2011 sobre las ECNT en donde se aprobó el plan de acción de la OMS para la prevención y el control de las ECNT 2013-2020, y además el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), entre los que se encuentra la reducción de muertes prematuras por ECNT en un 33% para el 2030 (38).

Sin lugar a duda una de las principales comorbilidades crónicas que ha transversalizado la pandemia por COVID-19 es la diabetes mellitus, en donde según estudios epidemiológicos y clínicos que incluyen análisis multivariados, la identifica como un factor de riesgo importante para hospitalización, admisión a UCI y mortalidad por COVID-19, en comparación con los pacientes no diabéticos (23). Sin embargo, la gran mayoría de estudios publicados no distinguen entre diabetes tipo 1 y tipo 2, que a pesar de compartir el mismo fenotipo hiperglucémico, los mecanismos fisiopatológicos que explican la enfermedad, desde aspectos moleculares hasta el componente clínico, son evidentemente diferentes (27). Lo anterior sumado a que los estudios publicados hasta la fecha según *Selvin y colaboradores*, reflejan enfoques apresurados y carecen de un diseño y análisis epidemiológico cuidadoso, dando como resultado una gran cantidad de literatura de calidad variable, que conllevan a una dificultad en la verdadera comprensión del papel independiente que desempeña la diabetes y la contribución de sus comorbilidades subyacentes como la obesidad, hipertensión y enfermedad cardiovascular, en los desenlaces clínicos desfavorables y complicaciones a mediano y largo plazo por COVID-19 (26).

Por todo lo anterior, se hace necesario contribuir a sistematizar la evidencia disponible en el momento, especialmente en diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y COVID-19 en comparación a los pacientes no diabéticos con COVID-19. Resaltando así el papel decisivo de la investigación epidemiológica en el marco de la pandemia, sobre todo en el campo de la epidemiología de la diabetes, en pro de garantizar una gestión y atención integral de los pacientes diabéticos, basando las decisiones en la actualización permanente de la evidencia científica, y poder impactar en la disminución de las tasas de infección, hospitalización, progresión de la enfermedad, complicaciones a mediano y largo plazo, y por su puesto en la mortalidad por COVID-19.

3 Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en los desenlaces clínicos de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 y diabetes mellitus, (a su vez diferenciada en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2), en comparación con los pacientes con COVID-19 sin diagnóstico de diabetes, en estudios primarios de tipo observacional?

Participantes/población: Pacientes con diagnóstico por laboratorio de la infección por el virus SARS-CoV-2 y enfermedad COVID-19.

Exposición: Pacientes con COVID-19 y diagnóstico concomitante de diabetes (a su vez diferenciada en diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2).

Comparador: Pacientes con COVID-19 sin diagnóstico concomitante de diabetes.

Desenlaces: Desenlaces clínicos como mortalidad, ingreso a UCI y hospitalización.

Tipos de estudios primarios: Estudios observacionales como cohorte, casos y controles y transversales.

4 Objetivos

3.1 Objetivo general

Identificar si existen diferencias en los desenlaces clínicos de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 y diabetes, (a su vez diferenciada en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2), en comparación con los pacientes con COVID-19 sin diagnóstico de diabetes, en estudios primarios de diseño observacional.

3.2 Objetivos específicos

Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con COVID-19 y diagnóstico concomitante diabetes, a nivel general y su vez diferenciada en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, en comparación a los pacientes no diabéticos con COVID-19.

Identificar la frecuencia de mortalidad, ingreso a UCI, y hospitalización, en pacientes con COVID-19 y diagnóstico concomitante de diabetes, a nivel general y a su vez, diferenciada en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, en comparación a los pacientes no diabéticos con COVID-19.

Comparar las medidas de asociación reportadas en los estudios primarios para desenlaces clínicos de mortalidad, ingreso a UCI y hospitalización de los pacientes con COVID-19 y diagnóstico concomitante de diabetes, a nivel general y a su vez, diferenciada en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, en comparación a los pacientes no diabéticos con COVID-19.

Explorar mediante un análisis ecológico la relación entre indicadores poblacionales relacionados con la asistencia sanitaria, y la frecuencia de los desenlaces clínicos de la población diabética con COVID-19 reportados en los estudios.

5 Marco teórico

La contextualización del marco teórico inicia con una breve descripción del panorama epistemológico de la investigación biomédica y específicamente del paradigma de la medicina basada en la evidencia. Posteriormente, se ejemplifica los aspectos pragmáticos de las revisiones sistemáticas de la literatura, como método científico que busca generar una comprensión actualizada y completa de la evidencia de investigación científica para la toma de decisiones. Luego, se explora por medio de una revisión narrativa los conceptos relevantes de la diabetes, de la enfermedad COVID-19 y de su respectiva correlación básico/clínica entre estas dos entidades, resaltando los principales aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos y las implicaciones clínicas y en salud pública, que conllevan a plantear el fundamento de la presente investigación.

5.1 Contexto epistemológico de la medicina basada en la evidencia

Desde la era de Hipócrates, la práctica de la medicina ha estado permeada por diferentes corrientes, y es gracias a las observaciones rigurosas, que se ha logrado cada vez más, sobre todo en los últimos 300 años, que las decisiones tomadas durante la práctica clínica se sustenten en evidencia empírica científicamente confiable (31).

Esta evidencia empírica tiene su fundamento ontológico, epistemológico y axiológico desde un paradigma netamente positivista o también llamado empírico-analítico, el cual se preocupa por la búsqueda de la verdad por medio del método experimental, y acepta el conocimiento generado, solo de aquel que provenga de teorías respaldadas mediante la aplicación rigurosa y estandarizada del método científico, es decir, su fundamentación se basa en el análisis de los hechos reales verificados por la experiencia, donde solo existe una realidad, la cual puede entenderse, identificarse y medirse, libre de las experiencias y valores subjetivos de los individuos, centrando sus resultados en la observación racional (39–41).

Por ello, el paradigma positivista se enmarca en un modelo hipotético-deductivo de la ciencia, en donde a través de teorías preexistentes se establece una hipótesis comprobable, luego se diseña una metodología que en la gran mayoría de los casos es

de enfoque cuantitativo y, por último, se ejecuta el protocolo de investigación basado en la experimentación (39); para así completar un proceso circular que termina fortaleciendo, refinando o generando nuevas hipótesis (42). Por tal razón se puede identificar que los orígenes que dan luz a esta corriente de pensamiento se encuentra en la física newtoniana, el mecanicismo geométrico cartesiano y el empirismo británico, gracias a los importantes aportes provenientes del círculo de Viena, así como del filósofo y matemático francés Auguste Comte y de John Stuart Mill, el cual en su texto *System of Logic* expone las principales lógicas que sustentan la corriente del positivismo (39,43,44).

Como anteriormente se expuso, uno de los principales enfoques de investigación que soportan la corriente positivista es el cuantitativo, el cual, según *Sampieri*, se orienta a probar teorías o hipótesis evaluando el efecto de variables que son predefinidas, exactas y concretas; se aplica a un gran número de casos con el fin de extrapolar los resultados, más no, de entender a profundidad el fenómeno y son direccionados desde sus inicios (45,46). Sin embargo, indiscutiblemente uno de los factores indispensables a la hora de realizar investigación médica y científica bajo el paradigma positivista y el enfoque cuantitativo es poder tomar las decisiones indicadas basadas en la observación y la aplicación rigurosa y convincente de los métodos válidos para confiar en los resultados, otorgando a los pacientes las mejores alternativas durante su proceso salud-enfermedad. Es por ello por lo que, a menudo los profesionales de la salud dependen de la acumulación de muchas pruebas de diferentes estudios individuales para basar sus decisiones y poder responder uno de los mayores interrogantes que se suscita en la atención habitual *¿Ha habido otros estudios sobre el mismo tema? Y si es así, ¿Qué han demostrado sus resultados? ¿Han establecido un patrón cuando la validez científica del estudio y la precisión de los métodos estadísticos se tienen en cuenta?* (47).

A raíz de este dilema David Sackett, David Eddy y Archie Cochrane en las décadas de 1970 y 1980 proponen la necesidad de que la profesión médica implemente procesos rigurosos para examinar y fortalecer más de cerca la base científica de la práctica empírica de la medicina, y así establecieron las reglas probatorias iniciales para orientar las decisiones clínicas (31,48). Posteriormente el Doctor Gordon Guyatt profesor de Epidemiología Clínica y Bioestadística añade el termino *medicina basada en la evidencia* para representar un nuevo paradigma en la práctica médica el cual se fundamenta en la

educación a los médicos de primera línea para evaluar la credibilidad y la calidad de la evidencia de los estudios clínicos, comprender los resultados y determinar la mejor manera de aplicarlos a su práctica diaria (31,49), integrándose así cada vez más este nuevo enfoque en los programas médicos de todo el mundo (50).

Posteriormente hace más de 20 años la unión de la evaluación crítica de la evidencia, el desarrollo de revisiones sistemáticas y de guías de práctica clínica configuran las tres principales dimensiones actuales de la medicina basada en la evidencia con el fin de desarrollar una teoría coherente de la toma de decisiones en relación con otras disciplinas de la ciencia de la decisión. Una revisión sistemática de la literatura se puede definir como la aplicación de estrategias científicas que limitan el sesgo mediante la integración sistemática, la evaluación crítica de la evidencia y la síntesis de todos los estudios relevantes sobre un tema específico por medio de una búsqueda explícita, exhaustiva y reproducible en relación a una pregunta en particular (51). El proceso de elaboración de una revisión sistemática incluye en primer lugar la formulación de la pregunta de investigación clara y concisa que contenga definida la población, la intervención o exposición, el comparador y los desenlaces; posteriormente especificar los criterios de elegibilidad que incluye las características de los estudios primarios y las características del reporte acompañada de la estrategia de búsqueda de la literatura. Posteriormente al conducir la búsqueda se realiza dos filtros uno dirigido a la selección de los potenciales estudios primarios por medio de la lectura de título y resumen, y en un segundo momento la elegibilidad de los estudios por medio de la lectura de texto completo, y por último evaluar el riesgo de sesgo y extraer los datos. Cuando la revisión sistemática de la literatura va acompañada de metaanálisis se genera adicionalmente estimaciones resumidas de las medidas de asociación y sus intervalos de confianza, se busque explicaciones de heterogeneidad y por último se califica la confianza en las estimaciones del efecto (52).

Por tal motivo es de suma importancia conocer las bases filosóficas, ideológicas, ontológicas y epistemológicas de la metodología de investigación utilizada, así como la postura del propio investigador, para realizar una adecuada lectura y validación de los supuestos planteados sobre el mundo y sus fenómenos, la manera o estrategias de generar ciencia y los criterios para aplicar el conocimiento y soluciones a las

problemáticas evidenciadas (53). Es así como esta investigación planteada que busca detectar si existen diferencias en los desenlaces clínicos y complicaciones de los pacientes con COVID-19 y diagnóstico concomitante de diabetes mellitus tanto tipo 1 como tipo 2 en comparación a los pacientes sin diabetes se circunscribe bajo los paradigmas conceptuales y pragmáticos anteriormente mencionados que enmarca la medicina basada en la evidencia.

5.2 Aspectos conceptuales de la Diabetes Mellitus

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), las cuales se caracterizan por presentar un curso clínico de progresión lenta y de larga duración, ausencia o muy poca manifestación clínica inicial, imposibilidad de curación en la mayoría de casos y generalmente posibilidad de prevención y control (54), son actualmente la principal causa de muerte y discapacidad a nivel mundial, entre estas, se destacan las enfermedades cerebro cardiovasculares (ataques cardiacos y accidente cerebrovascular), cáncer, enfermedades respiratorias crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma) y la Diabetes Mellitus, siendo estos cuatro grupos los responsables de más del 80% de todas las muertes prematuras por ECNT a nivel mundial (55).

Algunas de estas enfermedades comparten factores de riesgo clásicos como consumo de tabaco, alcohol, dieta poco saludable, sedentarismo, entre otros, que conllevan al desarrollo de hipertensión arterial, obesidad, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y ciertas hiperlipidemias (54–56). También se observa como factores de riesgo emergentes un fuerte componente genético y epigenético que puede estar explicando la heterogeneidad en la susceptibilidad de los pacientes y de la presentación clínica en estas patologías crónicas. Además, la variabilidad individual e interindividual de sobrellevar estos factores de riesgo se ve condicionada por aspectos culturales, socioeconómicos y medioambientales (54). A pesar de ello, las ECNT son elementos actualmente descuidados en algunos países en términos de políticas y acciones de salud pública (57).

El manejo, control y prevención de estas enfermedades implica para los diferentes países un importante desafío, no solo para las entidades de salud, sino también para los

entes gubernamentales, debido a que las ECNT promueven el mantenimiento de la pobreza, reducen la productividad laboral y dificultan el desarrollo económico (58). Por tal motivo, la carga de mortalidad y morbilidad de estas enfermedades se concentra en países de bajos y medianos ingresos, donde vive la mayor parte de la población mundial (55,56) y se espera que para el año 2030 las ECNT representen las tres cuartas partes de la carga de morbilidad en estos países, como el caso de la región del Caribe y las Américas (58).

Según datos de la OMS, las ENCT cobran anualmente la vida de 41 millones de personas, lo que equivale al 71% de las muertes registradas, de estas, 15 millones son muertes prematuras entre 30 y 69 años. Del total de muertes, 17,9 millones se atribuye a enfermedad cerebro cardiovascular, 9,0 millones al cáncer, 3,9 millones a la enfermedad respiratoria crónica y 1,6 millones a la Diabetes Mellitus (55). Todo lo anterior, conlleva a un aumento del coste económico para el sistema de salud, haciendo que este grupo de enfermedades represente un importante problema de salud pública en el mundo. Es por esta razón, que para el año 2030 se plantea como objetivo de desarrollo sostenible (ODS), la reducción en un 33% de muertes prematuras a causa de las ECNT (59).

Una de las principales entidades crónicas es la diabetes mellitus, la cual se caracteriza por ser una afección grave y crónica que se acompaña de hiperglucemia, resultado de una producción deficiente de insulina por parte de las células β del páncreas, resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, o ambos mecanismos. Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés), se clasifica en cuatro grandes entidades: *diabetes mellitus tipo 1* (debido a la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, que generalmente conlleva a una deficiencia absoluta en la biosíntesis de insulina), *diabetes mellitus tipo 2* (se caracteriza por una pérdida progresiva en la biosíntesis y en la secreción adecuada de insulina por parte de las células β pancreáticas, en un contexto fisiopatológico de resistencia a la acción de la insulina), *diabetes gestacional* (corresponde a diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de embarazo, la cual no presentaba evidencia antes de la gestación), y *otros tipos específicos de diabetes* los cuales son debidos a otras causas (por ejemplo, monogénicas, farmacológicas, enfermedad del páncreas exocrino) (60).

La sintomatología clásica de la diabetes incluye poliuria, polidipsia, polifagia, visión borrosa, fatiga, pérdida de peso, entre otros; que puede terminar desarrollando complicaciones agudas como la cetoacidosis diabética y el coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico, o complicaciones crónicas tanto microvasculares como macrovasculares que disminuyen el pronóstico de supervivencia y comprometen la calidad de vida del paciente (61). A pesar de contar con guías de práctica clínica internacionales para el manejo de la diabetes se presenta discrepancias en el uso de biomarcadores para su diagnóstico, así como también diferencias en la definición y clasificación de la diabetes en los pacientes; esto crea un desafío a la hora de analizar constantemente su prevalencia en los diferentes países y a lo largo del tiempo, donde se dificulta determinar con exactitud el porcentaje de diagnósticos, tratamientos efectivos y presencia de complicaciones (62).

Según datos de la Federación Internacional de diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), en su última actualización del año 2021, se estima que la prevalencia de diabetes a nivel mundial en los últimos años ha tenido un aumento considerable. Actualmente hay 537 millones de personas con diabetes (1 de cada 11 adultos de 20 a 79 años) y se proyecta que para el año 2045 serán 783 millones de personas afectadas lo que equivale a un 46% de incremento a nivel mundial. Para el caso de América del Sur y Central, en el 2021 se cuenta con 32 millones de pacientes diabéticos y se proyecta un incremento del 50% (49 millones) para el año 2045, en donde aproximadamente el 10% del presupuesto mundial en salud se gasta en la atención de la diabetes (USD 760 mil millones) (61).

Es por ello que uno de los mayores retos en la atención de la diabetes es su diagnóstico adecuado y oportuno, hoy en día se estima que 1 de cada 2 adultos con diabetes no se diagnostica, esto equivale a un aproximado de 232 millones de personas, y 1 de cada 13 adultos (20 a 79 años) presenta intolerancia a la glucosa o un estado de prediabetes (374 millones de personas), esto conlleva a un periodo de prediagnóstico prolongado en donde al momento del diagnóstico ya los pacientes pueden estar presentando diferentes complicaciones que agravan el cuadro clínico, incrementan la morbimortalidad y aumentan el gasto en la atención de múltiples patologías crónicas (61,63).

El tipo de diabetes más prevalente a nivel mundial es la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), aproximadamente entre el 90% y 95% del total de casos registrados corresponde a este tipo de diabetes (64). Su diagnóstico es generalmente en la edad adulta, pero en los últimos años por la presentación de diferentes factores de riesgo, principalmente sobrepeso y obesidad infantil y cambios en el estilo de vida, se reporta un incremento de DM2 en edades pediátricas, en aproximadamente un 30%, es así como, la DM2 se diagnostica cada vez más en la juventud y representa del 20% al 50% de los pacientes con diabetes de inicio reciente (65). En un estudio publicado en *The Lancet* sobre las tendencias mundiales de diabetes desde 1980 al 2015 por el NCD-RisC (Risk Factor Collaboration), se evidencia que, debido al aumento global de la obesidad, los estilos de vida sedentarios, y el envejecimiento poblacional se ha cuadruplicado la incidencia y prevalencia de DMT2, aumentando más en países de bajos y medianos ingresos que en países de altos ingresos (66). En 2015, se posicionó como la sexta causa principal de discapacidad, afectando considerablemente aspectos socioeconómicos de los pacientes y costos abrumadores para el sistema de salud en un estimado de USD 825 mil millones (67).

La DMT2 se caracteriza por una resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina con una posterior disfunción y pérdida progresiva de la célula β pancreática, con consecuente disminución en la biosíntesis y secreción de insulina, presentando hasta un 50% de pérdida celular al momento del diagnóstico (68). Los principales órganos diana involucrados en la fisiopatología de la DM2 incluye el páncreas (células β y células α), hígado, musculo esquelético, riñones (aumento en la reabsorción de glucosa), cerebro, intestino delgado (deficiencia/resistencia a la incretina) y tejido adiposo (lipólisis acelerada – lipotoxicidad) (69). La historia natural de la enfermedad de la DMT2 ha sido descrita abundantemente en la literatura científica (70), en un principio existe una susceptibilidad genética individual para el desarrollo de resistencia a la acción de la insulina (RI), la cual se manifiesta en los tejidos periféricos. En el hígado, la RI se caracteriza por una sobreproducción de glucosa durante el estado basal, a pesar de la presencia de hiperinsulinemia en ayunas, y una supresión alterada de la producción de glucosa hepática en respuesta a la insulina en estados posprandiales.

En individuos con DM2 la tasa de producción de glucosa hepática aumenta en promedio aproximadamente 2.5 mg/kg por minuto, lo que equivale, en una persona de 80 kg a 25-30 g adicionales de glucosa plasmática en las noches (71), esta hiperglucemia se acompaña de niveles elevados de insulina en ayunas de 2,5 a 3 veces por encima del umbral normal, lo que indica una resistencia severa al efecto supresor de la insulina sobre la producción de glucosa hepática (69); la cual se ve además incrementada por la presencia de hiperglucagonemia y mayor sensibilidad hepática al glucagón (72), lipotoxicidad que conlleva a una mayor expresión y actividad de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y piruvato carboxilasa (73), y glucotoxicidad que conduce a una mayor actividad de glucosa 6 fosfatasa (74).

Por su parte la Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1) es un trastorno etiológico heterogéneo de origen autoinmune que se caracteriza por una destrucción crónica de las células β del páncreas con una posterior pérdida progresiva y variable de la producción endógena de insulina e hiperglucemia resultante (75). Alrededor de 1,1 millones de personas menores de 20 años presentan un diagnóstico de DMT1 y representa aproximadamente del 5% al 10% de la carga global de la diabetes, con un aumento anual reportado en los informes epidemiológicos de un 2% a un 5%, el cual presenta grandes variaciones entre las diferentes poblaciones y tendencias crecientes observadas en todos los grupos de edad durante las últimas tres décadas, incluso en regiones donde tradicionalmente reportan prevalencias bajas (76,77). Sin embargo, a pesar que la DMT1 generalmente se diagnostica en población infantil o adultos jóvenes también se puede desarrollarse a cualquier edad (78).

Según el modelo aceptado de la evolución natural de la DMT1 desarrollado por Eisenbarth en 1986 y posteriormente modificado según las nuevas investigaciones (75,79), los individuos que presentan predisposición genética con diversos grados de susceptibilidad, se exponen a lesiones desencadenantes, probablemente ambientales, que pueden ocurrir desde el entorno uterino, y que posiblemente continúen durante los primeros meses a años de vida (80), ocasionando una respuesta autoinmune crónica que favorece la disminución de la masa y función de las células β .

Es así como se puede identificar cuatro etapas dentro del mecanismo fisiopatológico de la DMT1: la etapa 0 corresponde a individuos portadores de alelos de

susceptibilidad a la diabetes tipo 1 que aún no han desarrollado autoanticuerpos, la etapa uno es la seroconversión a dos o más autoanticuerpos con normoglucemia, la etapa 2 es el daño a las células beta que causa disglucemia presintomática y por último, la etapa 3 es la DMT1 manifiesta debido a la falla de las células beta con necesidad de insulina exógena (81). Por lo tanto, la historia natural de la DMT1 se puede dividir en dos transiciones principales: en primer lugar, de autoanticuerpo negativo a persistentemente positivo, y en segundo lugar, de autoinmunidad de islotes a DMT1 clínica (82).

Sin embargo, los factores de susceptibilidad genética no explican por sí solo el incremento de la incidencia de la enfermedad, donde hasta la fecha ningún modelo genético puede explicar el espectro variable de la enfermedad y su rápido aumento en diferentes poblaciones (83). Es por tal motivo que para *Rewers M y colaboradores* una serie de factores ambientales están implicados en desencadenar la seroconversión de la DMT1 y posteriormente la progresión de la enfermedad, es decir, el diagnóstico de la diabetes clínica. Esta evidencia subyace a partir de estudios observacionales de cohortes prospectivos desde el nacimiento, que han ayudado a identificar posibles factores implicados en la generación de la autoinmunidad de los islotes y la progresión a diabetes clínicamente manifiesta. Los posibles desencadenantes incluyen infecciones especialmente por enterovirus, dieta, toxinas, el microbioma y peso al nacer así el rápido aumento de peso en los primeros años de vida, que pueden afectar a los niños en el útero, perinatalmente o durante la primera infancia, sin embargo, estos factores ambientales solo se han identificado parcialmente, unos con mayor evidencia que otros, con una gran variabilidad entre las diferentes poblaciones, en donde ninguno ha demostrado evidencia causal suficiente y por ende falta de consistencia de los resultados (84,85).

En síntesis, gracias a los nuevos avances en conocimientos fisiopatológicos de la diabetes tanto tipo 1 como tipo 2, cada vez más las investigaciones apuntan a un modelo de medicina personalizada de precisión, con el fin de mejorar la capacidad diagnóstica y pronóstica, y por ende, permitir una focalización efectiva de las opciones preventivas y terapéuticas actuales y futuras según las características particulares de los pacientes diabéticos (86). Es así como los investigadores a nivel mundial enfatizan en reconocer una amplia heterogeneidad fisiopatológica dentro y entre los diferentes tipos de diabetes,

con puntos convergentes y divergentes entre sí, que conlleva a estructurar múltiples vías diabetogénicas con diferentes grados de expresión en un mismo individuo determinando el fenotipo clínico (87).

5.3 Estado del arte de la asociación entre la Diabetes y el COVID-19

Actualmente el mundo vive una emergencia de salud pública y una de las crisis más devastadoras de los últimos años debido al nuevo Betacoronavirus denominado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2) el cual es el agente vírico responsable de la pandemia de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) declarada por la OMS el 11 de marzo de 2020 (88,89). Los primeros casos se reportaron en diciembre de 2019 por varias instalaciones de salud locales de la ciudad de Wuhan donde se informó grupos de pacientes con síntomas clínicos similares que incluían fiebre, tos, disnea y neumonía atípica de origen desconocido, vinculados epidemiológicamente a un mercado mayorista de mariscos y animales húmedos en Wuhan, provincia de Hubei, China (2). Posteriormente en los primeros meses se empezaron a identificar casos en países cercanos como Tailandia, Japón, Corea del Sur, Singapur e Irán, acompañado subsecuentemente de una rápida difusión viral por todo el mundo (90). A datos finales de 2021 según el observatorio de Johns Hopkins University se registra más de 250 millones de casos y más de 5 millones de muertes (9), de las cuales aproximadamente 98 millones de casos y 2 millones de fallecimientos corresponde a la región de las Américas (11), donde específicamente en Colombia según datos del Instituto Nacional de Salud a la fecha se reporta más de 5 millones de casos y aproximadamente 128 mil fallecimientos (91).

El espectro clínico de la enfermedad COVID-19 es amplio y variable que puede ir desde casos asintomáticos o leves hasta cuadros graves y críticos. En un estudio realizado por el CDC de China demostró que la gran mayoría de casos, es decir, aproximadamente el 81% se clasificaron como enfermedad leve (no neumonía o neumonía leve), el 14% se clasificó como enfermedad grave (disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 /min, saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$, presión parcial de oxígeno arterial a fracción de la proporción de oxígeno inspirado < 300 y/o infiltrados pulmonares)

50% dentro de 24 a 48 horas) y un 5% restante de casos desarrollaron enfermedad crítica (insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o disfunción o insuficiencia de múltiples órganos). También se identificó una tasa de letalidad global de 2,3%, sin embargo esta se incrementó en pacientes que presentaban comorbilidades médicas subyacentes siendo de un 10,5% para enfermedades cardiovasculares, 6,3% para enfermedades respiratorias crónicas, 6,0% para hipertensión y 5,6% para cáncer y 7,3% para diabetes (92).

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que la edad avanzada y las diferentes comorbilidades médicas subyacentes se comportan como factores de riesgo para desarrollar cuadros severos y críticos de COVID-19, es así como *Zhou y colaboradores* identificaron que en los pacientes no sobrevivientes por COVID-19 la hipertensión era la comorbilidad más prevalente en un 48%, seguido de diabetes en un 31% y enfermedad coronaria en un 24% siendo estadísticamente significativo en comparación a los pacientes sobrevivientes (93).

De igual forma, en un modelo pronóstico de cohorte retrospectivo basado en comorbilidades para predecir la gravedad del COVID-19 se encontró en el modelo multivariado que los predictores para el desenlace de hospitalización por COVID-19 eran años de edad OR 6,70 IC 95% (5,71 a 7,86), sexo masculino OR 1,96 IC 95% (1,77 a 2,17), insuficiencia cardíaca OR 2,08 IC 95% (1,33 a 3,24), hipertensión OR 1,26 IC 94% (1,09 a 1,45), artritis reumatoide OR 2,07 IC 95% (1,03 a 4,14), tabaquismo OR 1,44 IC 95% (1,06 a 1,94), enfermedad pulmonar obstructiva crónica OR 1,53 IC 95% (1,10 a 2,12), asma OR 2,08 IC 95% (1,57 a 2,75), obesidad OR 1,31 (1,08 a 1,58) y diabetes OR 1,43 (1,18 a 1,73). Por su parte los predictores relacionados con la admisión a UCI en los pacientes con COVID-19 fueron años de edad OR 5,44 IC 95% (3,59; 8,22), sexo masculino OR 2,77 IC 95% (2,13; 3,60), enfermedad del hígado OR 2,71 IC 95% (1,57, 4,68), obesidad OR 1,87 IC 95% (1,32; 2,65) y diabetes OR 1,61 IC 95% (1,12; 2,31); y por último los predictores relacionados con el riesgo de mortalidad fueron años de edad 20,5 (9,83; 42,6), sexo masculino 2,36 (1,93; 2,88), linfoma/leucemia 4,26 (1,63; 11,1), enfermedad isquémica del corazón 1,61 (1,20; 2,33), demencia 1,75 (1,21, 2,52), EPOC 1,70 (1,14, 2,55), enfermedad renal crónica 2,27 (1,39; 3,70) y diabetes 1,79 (1,38; 2,32) (23).

Es así como uno de los principales factores que conllevan a un peor pronóstico por COVID-19 es la diabetes mellitus. Cada vez surge mayor evidencia en los estudios epidemiológicos que demuestran la asociación entre COVID-19 y diabetes, donde los efectos generados por ambas entidades son posiblemente bidireccionales; por un lado la diabetes preexistente puede magnificar la patogenicidad del SARS-CoV-2 lo que conlleva a cuadros clínicos más críticos de COVID-19, y por otra parte, la infección por SARS-CoV-2 puede inducir diabetes de novo, que probablemente los médicos de atención primaria y los endocrinólogos podrían pasar por alto (94).

Por tal motivo los datos emergentes indican que los pacientes diabéticos con COVID-19 presentan mayor riesgo de muerte RR 1,75 IC 95% (1,27 a 2,41), admisión a UCI RR 1,88 IC 95% (1,10 a 3,23), síndrome de dificultad respiratoria aguda RR 3,07 IC 95% (1,28 a 7,36) y necesidad de ventilación mecánica invasiva RR 1,85 IC 95% (1,24 a 2,76) en comparación a los pacientes con COVID-19 no diabéticos (95). Estos resultados pueden ser explicados por mecanismos biológicos plausibles en donde la diabetes preexistente empeora la infección por SARS-CoV-2 por medio de mecanismos que incluyen alterar de la estructura y función pulmonar, alterar la función inmunológica, mejorar la expresión de ACE2, sobreactivar la señalización de mTOR e inducir los niveles de furina, estos factores junto con condiciones multifactoriales como la edad, el sexo, la etnia, las comorbilidades como hipertensión, enfermedad cardiovascular y obesidad, además del contexto del control metabólico previo y acceso a los servicios de salud incrementan la probabilidad de peores resultados dado a la sobreestimulación de un estado proinflamatorio y procoagulativo en los pacientes diabéticos con COVID-19 (94,96).

Sin embargo, la interacción entre la diabetes y el COVID-19 como se mencionó anteriormente parece ser bidireccional, debido a que se ha observado una nueva aparición de diabetes en pacientes con infección previa por SARS-CoV-2 con cuadros de cetoacidosis diabética (97,98), esto respaldado por los hallazgos de la expresión de ACE2 en el páncreas incluso con un nivel de ARN mensajero más alto en comparación con el pulmón (99), también se ha evidenciado la expresión de otros factores de entrada del virus en las células β como es el caso de TMPRSS2, NRP1 y TRFC, igualmente la infección por SARS-CoV-2 posiblemente cause daño directo y una respuesta

proinflamatoria exacerbada en los islotes pancreáticos, atenuando los niveles y la secreción de insulina pancreática e induciendo la apoptosis de las células β en los modelos experimentales (99–101).

Las investigaciones iniciales se referían principalmente a personas con diabetes a nivel general o en su defecto con diabetes tipo 2, aunque encuestas recientes han demostrado que las personas con diabetes tipo 1 también corren el riesgo de sufrir COVID-19 grave (96). Además, de que la mayoría de los estudios no distinguen entre diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, las cuales presentan diferencias en la historia natural de la enfermedad y en sus mecanismos fisiopatológicos (27). Sin embargo, cada vez son más los estudios epidemiológicos que intentan esclarecer la posible diferencia en el riesgo de desenlaces clínicos desfavorables de los pacientes diabéticos tipo 1 o tipo 2 con COVID-19 en comparación a los pacientes no diabéticos.

Por ejemplo, en un algoritmo de predicción de riesgo para estimar la probabilidad de admisión hospitalaria y mortalidad por COVID-19 basado en un estudio de cohorte poblacional, se encontró que los pacientes masculinos con DMT1 en comparación a los pacientes no diabéticos presentaron un HR de 5,84 IC 95% (3,97 a 8,60) y un HR de 3,66 IC 95% (2,90 a 4,62) para mortalidad y hospitalización por COVID-19 respectivamente. Por el contrario, los pacientes masculinos con DMT2 en comparación a los pacientes no diabéticos presentaron un HR de 4,74 IC 95% (3,34 a 6,71) y un HR de 2,57 IC 95% (2,27 a 2,91) para mortalidad y hospitalización por COVID-19 respectivamente. Por su parte las mujeres con DMT1 tuvieron un HR de 4,02 IC 95% (2,07 a 7,82) y un HR de 4,03 IC 95% (3,12 a 5,22) para los desenlaces de mortalidad y hospitalización por COVID-19 respectivamente en comparación a las mujeres no diabéticas. De igual forma las mujeres con antecedentes de DMT2 tuvieron un HR de 6,29 IC 95% (4,08 a 9,70) y un HR de 2,64 IC 95% (2,27 a 3,07) para los desenlaces de mortalidad y hospitalización por COVID-19 respectivamente en comparación a las mujeres no diabéticas (102).

Este panorama podría estar reflejando diferentes grados de compromiso clínico y diferencias en el riesgo de desenlaces clínicos por COVID-19, lo que conllevaría a realizar enfoques preventivos y terapéuticos con mayor precisión y especificidad según la evidencia científica disponible dirigidos a los pacientes con diabetes, pero a su vez diferenciando el riesgo y las estrategias en pacientes con DMT1 o DMT2. Por tal motivo,

según los estudios actuales, se hace necesario y pertinente bajo el contexto de pandemia sistematizar cualitativamente la evidencia científica disponible con el fin de identificar si existen diferencias en los desenlaces clínicos de hospitalización, ingreso a UCI y mortalidad por COVID-19 en los pacientes diabéticos y a su vez diferenciando en la medida de lo posible en DMT1 y DMT2.

6 Metodología

6.1 Tipo de estudio

La presente investigación corresponde a un estudio secundario o agregativo: Revisión sistemática de la literatura. Para garantizar la elaboración estructurada y estandarizada del protocolo de revisión sistemática según lineamientos internacionales, se adoptó las recomendaciones suministradas por la declaración PRISMA-P (**Anexo A**) (103).

6.2 Criterios de elegibilidad

6.2.1 Características de los estudios primarios

6.2.1.1 Diseños de los estudios

Se incluyó estudios de investigación original observacionales (cohorte prospectiva o retrospectiva, diseño de casos y controles y estudios transversales). Se excluyó editoriales, ensayos clínicos controlados aleatorizados, cartas al editor, reseñas, informes de caso, series de caso, revisiones narrativas o revisiones sistemáticas y metaanálisis, así como también investigaciones en el campo de las ciencias básicas basadas en modelos experimentales de laboratorio.

6.2.1.2 Población/Participantes

Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 sin restricción de región geográfica, sexo o edad. Para el diagnóstico de COVID-19 se utilizó como referencia la definición operativa de caso confirmado de la Organización Mundial de la Salud en su última actualización. Caso confirmado de infección por SARS-CoV-2 corresponde a aquella persona con Prueba de Amplificación de Ácidos Nucleicos (NAAT) positiva, independientemente de criterios clínicos O criterios epidemiológicos (104).

6.2.1.3 Exposición

Pacientes con COVID-19 y diagnóstico concomitante de diabetes mellitus no especificada o diferenciada en diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus tipo 2, sin restricción de región geográfica, sexo o edad de los pacientes.

Se utilizó como guía la definición operativa de un caso confirmado de diabetes mellitus proporcionada por la Asociación Estadounidense de Diabetes. Los criterios diagnósticos de referencia para la diabetes son glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l). El ayuno se define como ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 h o glucosa plasmática de 2 h ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante OGTT o hemoglobina A1C $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol) o en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg/dL (105).

En estudios primarios seleccionados, la identificación del estado de la diabetes se puede basar en el historial médico y los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades para la diabetes tipo 1 o tipo 2, el uso de medicamentos antidiabéticos o criterios de diagnóstico previamente definidos. Se excluyó artículos de investigación original que incluyan solamente otros tipos de diabetes como diabetes monogénica, diabetes gestacional, diabetes autoinmune latente del adulto, diabetes propensa a la cetosis, entre otras.

6.2.1.4 Control/Comparador

Pacientes con COVID-19 que no presentan diagnóstico concomitante de diabetes mellitus.

6.2.1.5 Desenlace

El criterio de valoración principal fue la mortalidad por todas las causas (según las definiciones propias de cada estudio primario) y los desenlaces secundarios fueron ingreso a UCI y hospitalización.

Estos desenlaces fueron seleccionados y priorizados debido a las recomendaciones del Clinical Characterisation and Management Working Group of the WHO Research and Development Blueprint programme, the International Forum for Acute Care Trialists, and the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium, los cuales han desarrollado un conjunto mínimo de medidas de resultado comunes para los estudios de COVID-19, que debe de incluir medidas de carga viral, medida de supervivencia de los pacientes y medidas de progresión a través del sistema de atención de la salud mediante el uso de la Escala de progresión clínica de la OMS. Debido a que en la revisión sistemática no es posible determinar con exactitud todos los desenlaces aconsejados, se priorizó los que reflejan etapas puntuales de la evolución de la enfermedad de los pacientes como hospitalización, ingreso a UCI y mortalidad (106).

6.2.2 Características del reporte

6.2.2.1 Tiempo

Se incluyó estudios primarios publicados desde del 01 de diciembre de 2019 hasta el 20 de marzo de 2022. Con actualización de la fecha de búsqueda antes de presentar el informe final. Fecha de cierre de la última búsqueda fue el 15 de agosto de 2022.

6.2.2.2 Estado de publicación

Estudios primarios publicados en revistas revisadas por pares. Se excluyó los estudios primarios que presenten un estado de publicación previo a la revisión por pares.

6.2.2.3 Idioma

Para los estudios seleccionados en la revisión sistemática no se aplicó restricción de idioma. Para idiomas de difícil acceso se utilizó herramientas de traducción en línea.

6.3 Fuentes de información

Para la construcción de una búsqueda bibliográfica eficiente e informar de manera clara y precisa la estrategia utilizada en la elaboración del informe final, se siguió las recomendaciones de la guía PRISMA-S (**Anexo B**), la cual es una extensión de la declaración PRISMA, que busca estandarizar por medio de una lista de verificación, los informes de búsqueda de literatura en revisiones sistemáticas con el fin de garantizar y conservar las características de la búsqueda de información: exhaustiva, explícita y reproducible (107).

6.3.1 Bases de datos bibliográficas electrónicas

Los artículos relevantes se identificaron mediante búsqueda electrónica aplicando la ecuación previamente desarrollada por los investigadores, y validada por un experto bibliotecólogo en evidencia científica, en las siguientes bases de datos bibliográficas electrónicas: MEDLINE, EMBASE, LILACS, OVID MEDLINE, OMS (COVID-19 Global literature on coronavirus disease) y Scopus, con fecha de publicación desde diciembre de 2019 sin restricción de idioma hasta el 15 de agosto de 2022.

6.3.1.1 Descripción operativa de las bases de datos

MEDLINE: Principal Base de datos de bibliografía médica gestionada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Los registros están indexados con los encabezados de temas médicos (MeSH) de la Biblioteca Nacional de Medicina. MEDLINE es el componente principal de PubMed, una base de datos de literatura desarrollada y mantenida por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) de la NLM. MEDLINE.

EMBASE: Es una completa base de datos de investigación biomédica de propiedad de la editorial Elsevier cuyos temas de interés se centra en publicaciones farmacológicas y de farmacovigilancia. Utiliza indexación con términos Emtree de contenido de texto completo y términos de búsqueda dedicados.

LILACS: Corresponde a una base de datos de información bibliográfica de literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud. Contiene registros de artículos de revistas con peer review, tesis y disertaciones, documentos gubernamentales, anales de congresos y libros, publicados a partir de 1982. Utiliza el DeCS – Descriptores en Ciencias de la Salud, con descriptores y sinónimos contextualizados a la región.

OVID MEDLINE: Acceso a MEDLINE por medio de la plataforma Ovid siendo Ovid la interfaz más robusta de Medline en el mercado.

OMS (COVID-19 Global literature on coronavirus disease): La literatura global citada en la base de datos COVID-19 de la OMS se actualiza diariamente a partir de búsquedas en bases de datos bibliográficas, búsquedas manuales y la adición de otros artículos científicos referidos por expertos. Esta base de datos representa una fuente multilingüe integral de literatura actual sobre el tema abarcando otras fuentes de información como Scopus, Web of Science, ScienceDirect, literatura gris, entre otras.

SCOPUS: Base de datos de Elsevier. Ofrece Citas y resúmenes de revistas científicas, libros y actas de congresos de ciencia, tecnología, medicina, ciencias sociales, artes y humanidades. Adicionalmente, presenta herramientas inteligentes para rastrear, analizar y visualizar la investigación.

6.3.2 Diferente a bases de datos bibliográficas electrónicas

Para identificar otros estudios potencialmente elegibles, se revisó las referencias de las publicaciones relevantes para realizar una búsqueda manual por medio de técnica de bola de nieve y revisión de literatura gris. Se consideró según recomendaciones de los directores, realizar nuevamente la búsqueda justo antes de los análisis finales para identificar cualquier potencial estudio adicional e incluirlo en la revisión sistemática.

6.4 Estrategia de búsqueda

Las diferentes ecuaciones de búsqueda para las fuentes de información de MEDLINE, EMBASE, LILACS, OVID, OMS (COVID-19 Global literature on coronavirus

disease) y Scopus desde 01 de diciembre de 2019 al 15 de agosto de 2022 se encuentran descritas en el **anexo C**.

6.5 Registro de los estudios primarios

6.5.1 Gestión de datos

Se utilizó el software de libre acceso Rayyan® (108) para la eliminación de estudios primarios duplicados y para la fase de selección de la revisión sistemática. Posteriormente se utilizó Microsoft® Excel® de Office 365® con licencia adquirida por la Universidad de Antioquia para administrar los registros relacionados con los artículos identificados para la fase de elegibilidad, los cuestionarios dirigidos a determinar el riesgo de sesgo en los estudios primarios y la extracción de los datos. El equipo de investigación desarrolló preguntas y formularios en función de los criterios de inclusión, exclusión y criterios de riesgo de sesgo respectivamente. Posteriormente los instrumentos fueron validados en una prueba piloto para probar y perfeccionar las preguntas de selección.

6.5.2 Proceso de selección de los estudios

6.5.2.1 Fase de selección

Para la selección de los potenciales estudios a incluir en la revisión sistemática, dos revisores (Pérez-Bedoya y Mejía Muñoz) de manera independiente y con cegamiento, evaluaron todos los títulos y resúmenes de los artículos recuperados por medio de la búsqueda sistemática y estructurada en las bases de datos priorizadas y en otras fuentes de información, para posteriormente excluir los que no se consideraron relevantes, aplicando criterios de inclusión y exclusión definidos para la fase de selección. Se resolvió el desacuerdo en primera instancia mediante la discusión y en una segunda instancia mediante un tercer revisor (Díaz-Valencia o Noel Christopher Barengo) que solucionaron las discrepancias que se fueron generando.

6.5.2.2 Fase de elegibilidad

Posteriormente a los estudios identificados en la fase de selección, se aplicó los criterios de elegibilidad por medio de la lectura de texto completo, realizado por dos revisores (Pérez-Bedoya y Mejía-Muñoz) de manera independiente y con cegamiento, aquellos que no sean tenidos en cuenta se describió el motivo de su exclusión. Se buscó información adicional de los autores del estudio cuando fue necesario para resolver dudas sobre la elegibilidad, y se resolvió el desacuerdo en primera instancia mediante la discusión y en una segunda instancia mediante un tercer revisor (Díaz-Valencia o Noel Christopher Barengo).

El proceso de identificación, Screening e inclusión de los estudios primarios es descrito en la sección de resultados por medio del diagrama de flujo recomendado por la declaración PRISMA en su última versión 2020 (109,110).

6.5.3 Proceso de recolección de datos

Se utilizó formularios estandarizados y validados para la recolección de los datos extraídos de los estudios primarios seleccionados acompañado de un manual de instrucciones detallado para especificar las preguntas orientadoras y evitar la introducción de sesgos. Dos revisores de forma independiente y por duplicado (Pérez-Bedoya y Mejía-Muñoz) extrajeron los datos de cada estudio primario elegible. Para garantizar la coherencia entre los revisores, se realizó ejercicios de calibración y prueba piloto antes de comenzar la revisión. Uno de los investigadores realizó la verificación de datos extraídos para garantizar la precisión de los registros. Los revisores resolvieron desacuerdos mediante discusión y uno de los dos árbitros (Díaz-Valencia o Noel Christopher Barengo) adjudicó mediante discusión y consenso las discrepancias presentadas.

Los datos resumidos incluyeron información sociodemográfica y clínica de la población de estudio, metodología, frecuencia y medidas de asociación de los desenlaces priorizados.

6.6 Elementos de datos

El contenido de la extracción de datos se realizó en dos momentos, en primer lugar, para los estudios primarios que comparen pacientes con COVID-19 y diagnóstico concomitante de diabetes (sin especificar tipo de diabetes) en comparación a pacientes sin diabetes mellitus, y en un segundo momento, para los estudios primarios que comparen pacientes con COVID-19 y diagnóstico concomitante de diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 en comparación con pacientes no diabéticos.

Para ambos momentos se extrajo información básica y general de los estudios incluidos, descripción de las características sociodemográficas y clínicas, además de la frecuencia y medidas de asociación de los desenlaces clínicos previamente priorizados.

Los pacientes con diagnóstico de COVID-19 se clasificarán de acuerdo con su patología diabética, específicamente en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 en la medida de lo posible según la información suministrada por los estudios primarios. Esta clasificación es pertinente debido a que en diferentes estudios se ha reportado que los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus que padecen enfermedad por COVID-19 presentan una mayor morbilidad y mortalidad en comparación con personas sin diabetes, además, se ha reportado información limitada sobre las características y resultados clínicos de los pacientes tanto con diabetes tipo 1 como con diabetes tipo 2, y que posiblemente presenten diferencias en los desenlaces de importancia para el paciente, además, probablemente los pacientes con diabetes tipo 1 presenten tasas de mortalidad más altas por COVID-19 en comparación con pacientes diabéticos tipo 2 (34).

En términos específicos se recolectó en los instrumentos los siguientes datos tanto para los estudios primarios que reporten diabetes y COVID-19 a nivel general y para aquellos que diferencien en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2:

6.6.1 Información general del artículo

Título, idioma, autor principal, filiación institucional del autor, fecha de publicación, revista, factor de impacto, palabras clave del artículo, datos autor de correspondencia, DOI, referencia formato Vancouver.

6.6.2 Información metodológica del artículo

Pregunta de investigación, objetivo general, tipo de estudio, lugar del estudio, fecha del estudio, población diana, criterios de inclusión, criterios de exclusión, población de estudio, técnica de muestreo, número de participantes, metodología, análisis estadístico utilizado, variable (s) dependiente (s), variables independientes.

6.6.3 Resultados principales para estudios que incluyen a pacientes con Diabetes sin especificar el tipo

Datos demográficos de los participantes, porcentaje de pacientes con diabetes, porcentaje de pacientes sin diabetes, porcentaje de presentación de los desenlaces en pacientes con diabetes, porcentaje de presentación de los desenlaces en pacientes sin diabetes, otros resultados de importancia, medida de asociación reportada para los desenlaces de pacientes con DM vs pacientes sin DM.

6.6.4 Resultados principales para estudios que incluyen a pacientes con diabetes tipo 1 y/o tipo 2

Datos demográficos de los participantes, porcentaje de pacientes con diabetes tipo 1, porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2, porcentaje de pacientes sin diabetes, porcentaje de presentación de los desenlaces en pacientes con diabetes tipo 1, porcentaje de presentación de los desenlaces en pacientes con diabetes tipo 2, porcentaje de presentación de los desenlaces en pacientes sin diabetes, otros resultados de importancia, medida de asociación reportada para los desenlaces de pacientes con DM (tipo 1 o tipo 2) vs pacientes sin DM.

6.6.5 Sesgos y limitaciones

Reportadas e identificadas

6.6.6 Conclusiones

Conclusiones reportadas por los autores

6.7 Resultados y priorización

El criterio de valoración principal definido es la mortalidad por todas las causas, y como desenlaces secundarios se estableció el ingreso a UCI y la hospitalización en los pacientes con COVID-19 y diagnóstico concomitante de diabetes a nivel general, y por subtipo, tanto de diabetes tipo 1 como de diabetes tipo 2, en comparación a los pacientes con COVID-19 sin diabetes. Para cada desenlace se extrajo las medidas de frecuencia del evento y las medidas de asociación reportadas.

6.8 Riesgo de sesgo en estudios individuales

Para facilitar la evaluación del posible riesgo de sesgo para cada estudio primario incluido en la revisión sistemática (evaluación crítica de la validez interna), se utilizó la herramienta de evaluación de calidad de los estudios, proporcionada por el National Institutes of Health (NIH) según el tipo de diseño, para estudios observacionales.

Se utilizó dos herramientas diferentes: una para estudios de cohortes y transversales (13 preguntas/dominios) y una para estudios de casos y controles (12 preguntas/dominios). Estas herramientas están dirigidas a detectar elementos para evaluar las posibles fallas en los métodos de estudio o la implementación, incluidas las fuentes de sesgo (por ejemplo, selección de pacientes, desempeño, deserción y detección), confusión, poder de estudio, la fuerza de causalidad en la asociación entre intervenciones y resultados, y otros factores.

Las diferentes herramientas que se utilizaron reflejan una puntuación de "1" o "0" dependiendo de la respuesta "sí" o "no", respectivamente para cada pregunta o dominio evaluado, o en su defecto la opción criterio indeterminado. En el caso de los estudios experimentales y observacionales de tipo cohorte los cuales constan de 13 dominios de evaluación de riesgo de sesgo los estudios se clasificarán como de buena calidad si

obtienen ≥ 10 puntos, de calidad regular si obtienen 8 a 9 puntos y de mala calidad si obtienen menos de 8 puntos. Por su parte en el caso de los estudios de casos y controles que constan de 12 dominios de evaluación de riesgo de sesgo los estudios se clasificarán como de buena calidad si obtuvieron ≥ 8 puntos, de calidad regular si obtuvieron de 6 a 7 puntos y de mala calidad si obtuvieron menos de 6 puntos. Sin embargo, siempre se consideró como criterio de calidad primario la discusión interna entre el equipo de investigación.

Dos investigadores de forma independiente (Pérez-Bedoya y Mejía-Muñoz) realizaron la evaluación de calidad de los estudios seleccionados utilizando las anteriores listas de verificación, y las discrepancias fueron evaluadas por un tercer revisor. Para la aplicación de las herramientas de calidad de los estudios se utilizó tablas de puntuación estandarizadas en Microsoft Excel de Office 365 previamente construidas y validadas por los investigadores.

6.8.1 Criterios para la evaluación de calidad en estudios de cohorte y transversales

- ¿La pregunta de investigación o el objetivo de este artículo se expresaron claramente?
- ¿Se especificó y definió claramente la población de estudio?
- ¿La tasa de participación de las personas elegibles fue al menos del 50%?
- ¿Se seleccionaron o reclutaron todos los sujetos de la misma población o de poblaciones similares (incluido el mismo periodo de tiempo)?
- ¿Los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio se preespecificaron y se aplicaron de manera uniforme a todos los participantes?
- ¿Se proporcionó una justificación del tamaño de la muestra, una descripción de la potencia o estimaciones de varianza y efecto?
- Para los análisis de este documento, ¿se midieron las exposiciones de interés antes de que se midieran los resultados?
- ¿Fue el plazo suficiente para que uno pudiera esperar razonablemente ver una asociación entre la exposición y el resultado si existiera?

- ¿Las medidas de exposición (variables independientes) estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera consistente en todos los participantes del estudio?
- ¿Las medidas de resultado (variables dependientes) estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron consistentemente en todos los participantes del estudio?
- ¿Los evaluadores de resultado estaban cegados al estado de exposición de los participantes?
- ¿Las pérdidas durante el seguimiento después del inicio del estudio fueron del 20% o menos?
- ¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las posibles variables de confusión clave por su impacto en la relación entre exposición(es) y resultado(s)?

6.8.2 Criterios para la evaluación de calidad en estudios de casos y controles

- ¿La pregunta de investigación o el objetivo en este documento fueron claramente establecidos y apropiados?
- ¿Se especificó y definió claramente la población de estudio?
- ¿Los autores incluyeron una justificación del tamaño de la muestra?
- ¿Se seleccionaron o reclutaron controles de la misma o similar población que dio lugar a los casos (incluido el mismo período de tiempo)?
- ¿Las definiciones, los criterios de inclusión y exclusión, los algoritmos o los procesos utilizados para identificar o seleccionar casos y controles fueron válidos, confiables y se implementaron de manera consistente en todos los participantes del estudio?
- ¿Los casos estaban claramente definidos y diferenciados de los controles?
- Si menos del 100 por ciento de los casos y / o controles elegibles fueron seleccionados para el estudio, ¿los casos y / o controles fueron seleccionados al azar entre los elegibles?
- ¿Se utilizaron controles concurrentes?

- ¿Pudieron los investigadores confirmar que la exposición / riesgo ocurrió antes del desarrollo de la condición o evento que definió a un participante como un caso?
- ¿Las medidas de exposición / riesgo estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera consistente (incluido el mismo período de tiempo) en todos los participantes del estudio?
- ¿Los evaluadores de exposición / riesgo estaban cegados al estado de caso o control de los participantes?
- ¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las posibles variables de confusión clave en los análisis? Si se utilizó el emparejamiento, ¿los investigadores tuvieron en cuenta el emparejamiento durante el análisis del estudio?

6.9 Inscripción PROSPERO

Se realizó la inscripción del protocolo de investigación propuesto en el registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas (PROSPERO) del National Institute for Health Research y el Center for Reviews and Dissemination de la University of York de Reino Unido, justo antes de proceder con el análisis exhaustivo de la evidencia, con el fin de cumplir con las directrices y recomendaciones del manual de Cochrane de 2021, el cual establece que, *“la publicación de un protocolo para una revisión que se escribe sin el conocimiento de los estudios disponibles reduce el impacto de los sesgos de los revisores, promueve la transparencia de los métodos y procesos, reduce el potencial de duplicación, permite la revisión por pares de los métodos planificados antes de que se hayan completado y ofrece una oportunidad para que el equipo de revisión planifique los recursos y la logística para llevar a cabo la revisión por sí mismo”* (111). El presente protocolo quedó registrado bajo el código CRD42021231942 el cual es de libre acceso y evidencia las diferentes actualizaciones realizadas. Además, el protocolo de investigación fue previamente publicado en revista científica (doi: 10.1371/journal.pone.0271851) con la finalidad de dar cumplimiento a la validez y veracidad del informe presentado.

Para la calidad del contenido y rigor científico en la elaboración de la revisión sistemática y de su respectivo informe final se utilizó las recomendaciones planteadas en la declaración general de PRISMA en su última actualización de 2020 (109,110), la cual

contiene las directrices que se deben de utilizar para la escritura de informes finales de revisiones sistemáticas y metaanálisis a nivel genérico de estudios que evalúan intervenciones de atención médica, con las adaptaciones pertinentes para un informe de estudios observacionales.

6.10 Síntesis de datos

Se utilizó una síntesis narrativa con tablas de resumen de acuerdo con las recomendaciones adaptadas de la guía Synthesis Without Meta-analysis (SWiM) para describir de manera estructurada los métodos utilizados y los hallazgos encontrados en los estudios primarios, así como los criterios para la agrupación de los estudios (112). La síntesis narrativa se presenta en los resultados, en dos secciones, una para pacientes con COVID-19 y diabetes (sin especificar tipo de diabetes) y otra para pacientes con COVID-19 y diabetes tipo 1 o tipo 2.

La evaluación de la heterogeneidad clínica, metodológica y estadística determinó la viabilidad del metanálisis. Se ha identificado a priori como posibles fuentes de heterogeneidad, el diseño epidemiológico utilizado, las características de la población de estudio, el lugar de realización del estudio o periodo de tiempo, el tamaño de muestra utilizado y la disponibilidad de medición y control de posibles factores confusos. Por tal razón, se establece a priori que esta gran diversidad de hallazgos dificulta la realización de un metanálisis adecuado (113). Sin embargo, se consideró factible realizar el metaanálisis por medio del modelo de efectos aleatorios por el inverso de la varianza, debido a la alta heterogeneidad entre los estudios incluidos. Esto con la finalidad de explorar por medio del análisis de subgrupos preespecificado las posibles fuentes explicativas de heterogeneidad y discutir la pertinencia de los resultados obtenidos.

Los estudios seleccionados para la síntesis cuantitativa fueron aquellos que realizaron ajustes multivariados para los desenlaces de mortalidad, ingreso a UCI y/o hospitalización. Esto con la finalidad de disminuir el posible sesgo en los estudios y proporcionar unas estimaciones más validas a partir de artículos más rigurosos metodológicamente. Las frecuencias crudas fueron utilizadas para construir el metanálisis, es decir, el número de desenlaces presentados en el grupo de exposición y

el total de participantes en el grupo de exposición, así como, el número de desenlaces presentados en el grupo de comparación y el total de participantes en el grupo de comparación. Posteriormente, también se realizó metaanálisis utilizando las medias ajustadas (Odds Ratio), tomadas de los estudios que realizaron técnicas estadísticas multivariadas (regresión logística) para los desenlaces de interés.

Se realizó la evaluación del sesgo de publicación mediante gráficos de Funnel Plot y prueba de Egger si se contaba con suficientes estudios (>10). El valor de significancia de la prueba de Egger utilizado fue de 0,1, bajo la hipótesis nula de que existe asimetría entre los estudios o, en otras palabras, establece que hay ausencia de sesgo de publicación.

La heterogeneidad estadística se evaluó mediante la prueba de X^2 y el estadístico I^2 (114). Es de recordar que, la prueba estadística de Q de Cochran se establece con un $\alpha < 0,1$ para que este sea significativo, bajo la hipótesis nula de que no existe diferencia entre los estimadores puntuales de los estudios, es decir que son homogéneos, y por su parte la hipótesis alterna, en la cual se establece que existe diferencia entre los estimadores puntuales de los estudios, es decir, son heterogéneos. Por su parte, se cuantificó la proporción de heterogeneidad con el estadístico I^2 . Se utilizó las siguientes categorías: menor de 25% baja heterogeneidad, entre 25% y 50% moderada heterogeneidad, entre 50% y 75% alta heterogeneidad, y mayor de 75% muy alta heterogeneidad. También se propone la prueba Tau^2 utilizando valores de referencia: homogéneo 0, heterogéneo leve 0,04, heterogéneo moderado entre 0,14 a 0,16, y heterogeneidad alta entre 0,36 a 0,4. Sin embargo, cada una de estas pruebas estadísticas debe de interpretarse en el contexto adecuado, debido a que ventajas y limitaciones. En el caso de la prueba de Q de Cochran su valor se aumenta con el número de estudios incluidos en el metaanálisis y con la precisión de los estudios incluidos. Por su parte el estadístico I^2 su valor no se ve afectado por el número de estudios incluidos en el metaanálisis, pero sí por la precisión de dichos estudios primarios. Por último, la prueba tau^2 no se ve afectada ni por el número de estudios ni por la presión de ellos.

Finalmente se realizó análisis de sensibilidad en cada metanálisis, con la finalidad de observar el cambio en el estimador global, en términos de dirección y magnitud del

efecto, así como en los aspectos de significancia estadística y precisión del intervalo de confianza, cada vez que fue excluido uno a uno los estudios primarios utilizados para cada metaanálisis.

Los análisis se realizaron en el software R studio en su última versión 4.2.1 por medio del paquete y librería meta (General Package for Meta-Analysis) del autor Guido Schwarzer.

6.11 Análisis exploratorio ecológico

Se realizó un análisis ecológico exploratorio de la relación entre la frecuencia de desenlaces clínicos de los pacientes diabéticos con COVID-19 y los indicadores relacionados con la dimensión asistencia sanitaria reportados durante el último periodo, en las diferentes regiones analizadas de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática. Se utilizará las bases de datos públicas abiertas del Banco Mundial (BM) (115) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (116) para extraer los indicadores poblacionales relacionados con la atención sanitaria, entre los que se encuentra priorizados, camas hospitalarias por cada 1000 personas, porcentaje de población de 65 años y más, prevalencia de diabetes de 20 a 79 años, médicos por cada 1000 personas y gasto corriente en salud como porcentaje del producto interno bruto (PIB).

A través de la prueba Shapiro Wilk se determinó si los datos cuantitativos presentan o no distribución normal bajo un valor de p de 0,05. Si los datos presentan distribución normal se procederá a realizar el análisis inferencial bivariado de dos variables cuantitativas por medio de la prueba de coeficiente de correlación de Pearson, si por el contrario las variables no se distribuyen normal se realizará los análisis a través del estadístico del coeficiente de correlación de Spearman. Así se calculará la correlación entre los indicadores seleccionados y la frecuencia de desenlaces clínicos de los pacientes diabéticos con COVID-19. Para tener en cuenta las pruebas múltiples que conducen a una tasa de descubrimiento falso o corrección por multiplicidad (FDR) (117), se utilizará la corrección de Bonferroni, en el cual un valor de $p \leq 0,01$ ($= 0,05 / 5$ indicadores) indicará un resultado estadísticamente significativo al nivel del 5%.

Igualmente se utilizó el software R y su entorno R Studio en su versión 4.2.1 para los análisis estadísticos y gráficos de dispersión correspondientes.

6.12 Cronograma

Actividad	2021					2022								
	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep
Elaboración protocolo de investigación	■	■	■											
Ajustes y correcciones protocolo de investigación				■	■									
Búsquedas preliminares				■	■									
Estandarización de ecuación de búsqueda						■	■							
Pilotaje del proceso de selección de estudios						■	■							
Búsqueda de los estudios primarios en las fuentes de información								■						
Eliminación de estudios primarios duplicados									■	■				
Escritura y envío de manuscrito de protocolo de investigación a revista revisada por pares									■	■	■			

SOPORTE TÉCNICO	Mantenimiento de computador, extras	500.000
TOTAL		13.400.000

6.14 Viabilidad del estudio

Debido a que la investigación se basa en un protocolo de revisión sistemática según los parámetros internacionales establecidos por la declaración PRISMA no incluirá datos confidenciales de los pacientes ni fuentes de datos secundarias, por lo tanto, su unidad de análisis será estudios primarios de diseño observacional. Tanto el investigador principal como los demás coinvestigadores declaran no tener conflictos de intereses.

6.15 Contribución de los autores

A continuación, se manifiesta de forma explícita la contribución realizada por cada uno de los autores en el presente protocolo de investigación de revisión sistemática de la literatura.

Juan Pablo Pérez Bedoya: Autor principal, conceptualización de la propuesta de investigación, formulación o evolución de las metas y objetivos generales de la revisión sistemática, desarrollo y diseño metodológico del protocolo de investigación bajo los estándares de la guía PRISMA-P, recopilación de datos/evidencia, responsabilidad de dirección y coordinación de la planificación y ejecución de la actividad investigadora, creación y/o presentación del trabajo publicado, específicamente redacción del borrador inicial.

Alejandro Mejía Muñoz: Conceptualización de la propuesta de investigación, formulación o evolución de las metas y objetivos generales de la revisión sistemática, desarrollo y diseño metodológico del protocolo de investigación bajo los estándares de la guía PRISMA-P, recopilación de datos/evidencia, responsabilidad de dirección y coordinación de la planificación y ejecución de la actividad investigadora, creación y/o presentación del trabajo publicado, específicamente redacción del borrador inicial.

Noël Christopher Barengo: Supervisión y responsabilidad de liderazgo para la planificación y ejecución de la actividad de investigación, incluida la tutoría externa al equipo central, verificación de la replicación/reproducibilidad general de los resultados de

la investigación, elaboración, creación y/o presentación del trabajo publicado por parte del grupo de investigación original, específicamente revisión crítica, comentario o revisión – incluyendo etapas previas o posteriores a la publicación.

Paula Andrea Diaz Valencia: Adquisición del apoyo financiero para el proyecto que da lugar a esta propuesta de investigación, Supervisión y responsabilidad de liderazgo para la planificación y ejecución de la actividad de investigación, incluida la tutoría externa al equipo central, verificación de la replicación/reproducibilidad general de los resultados de la investigación, elaboración, creación y/o presentación del trabajo publicado por parte del grupo de investigación original, específicamente revisión crítica, comentario o revisión – incluyendo etapas previas o posteriores a la publicación.

6.16 Consideraciones éticas

Con respecto a las consideraciones éticas el presente protocolo de revisión sistemática de la literatura tendrá en cuenta el Informe Belmont (118), que vela por el mantenimiento de los tres principios esenciales que son: el respeto por las personas (autonomía), la beneficencia y la justicia. A pesar de que el proyecto propuesto se cataloga como una investigación sin riesgo por tratarse de un estudio de datos secundarios, asumimos de manera responsable el manejo de la información, somos conscientes que los análisis y resultados de los estudios derivados de datos secundarios cuentan con limitaciones y algunos tipos de sesgos, y por ende, trataremos los aspectos éticos asumiendo que un mínimo riesgo puede existir y de tal manera, tomar las medidas respectivas descritas a continuación.

Con relación al respeto por las personas, al ser una investigación secundaria donde su unidad de análisis son los estudios primarios, se indagará indirectamente en los artículos científicos seleccionados sobre la aprobación formal por un comité de ética para dichas investigaciones.

En relación con el principio de beneficencia, este proyecto pone por encima el bien común, partiendo del impacto que pudiesen tener los resultados esperados para generar políticas públicas en el contexto de la pandemia por COVID-19 y al posterior desarrollo de guías de práctica clínica con la evidencia disponible hasta el momento.

Y, por último, el principio de justicia, con el cual se busca contribuir a la protección del derecho humano a la salud de las personas, con el fin de sintetizar evidencia científica actual y de calidad para la toma de decisiones en la práctica clínica y de salud pública habitual.

Así mismo se tendrá en cuenta lo dispuesto en el artículo 15 de la Constitución Política de Colombia y la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, la cual contempla los aspectos éticos en la investigación en salud y tomando como fundamento el artículo 11 de esta, clasificando el estudio como una investigación sin riesgo (119); sin embargo se logra identificar algunos puntos a considerar desde la perspectiva del equipo de investigación debido a que pueden estar expuestos a riesgos de tipo psicológico, económico y técnico-científico.

Los riesgos de tipo psicológico plantean la posibilidad de padecer estrés, ansiedad, angustia tanto en el investigador principal como en los demás coinvestigadores. Algunas de las estrategias para minimizarlo en caso de que se presente es la orientación a consulta en su IPS más cercana, atención en bienestar universitario, acompañamiento personalizado por profesionales en psicología de la facultad, entre otras acciones.

Los riesgos de tipo económico, hace referencia a la inversión económica que debe realizar el equipo de investigación para acceder a artículos de texto completo, costos de procesamiento de artículos en revistas indexadas y mantenimiento de equipos de cómputo. Para minimizar este riesgo se cuenta con recursos del proyecto de financiación del ministerio de ciencia y tecnología, además se plantea la posibilidad de gestionar y obtener recursos por medio del centro de investigación de la facultad.

Los riesgos de tipo técnico-científico se pueden presentar a causa de la pérdida de información digital como las bases de datos, copias de seguridad, y el hurto de equipos de cómputo e información que ponga en riesgo la integridad de la investigación. Para minimizar este riesgo se plantea tener copia de respaldo de las bases de datos en OneDrive gestionado por la Universidad de Antioquia. Además, por medio de la elaboración y validación de los instrumentos de recolección de información y su previo pilotaje se garantizará la idoneidad y calidad de la información recolectada.

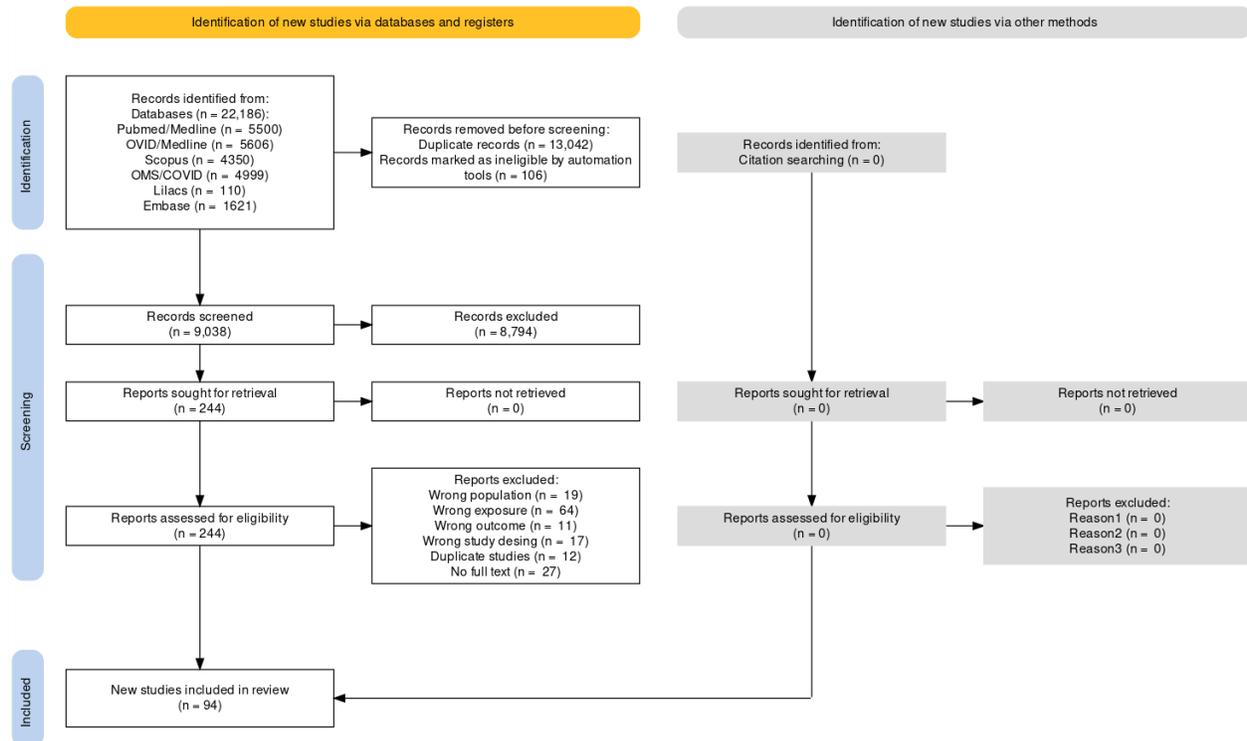
En cuanto a los demás riesgos como: físicos, biológicos, culturales, jurídicos, ambientales y otros, se considera que no existen en este estudio.

7 Resultados

7.1 Selección de los estudios

El proceso de selección de los estudios primarios se muestra detalladamente en la **Figura 1**. La estrategia de búsqueda utilizada identificó 22.186 artículos en las bases de datos bibliográficas electrónicas y cero artículos a través de la técnica de bola de nieve, al revisar las referencias relevantes de las publicaciones encontradas. Desde diciembre de 2019 al 15 de agosto de 2022 se encontró 5.500 artículos en Pubmed/Medline, 5.606 en OVID/Medline, 4.350 en Scopus, 4.999 en WHO COVID-19 Research Database, 110 en Lilacs y 1.621 en Embase. Se excluyeron un total de 13.148 artículos duplicados por medio de la herramienta del software Rayyan quedando 9.038 artículos. Tras la lectura de los títulos y resúmenes, utilizando nuevamente las opciones semiautomáticas de inclusión y exclusión de artículos del software Rayyan, se eliminaron otros 8.794 artículos donde el 60% eran diseños epidemiológicos no acordes a la pregunta de investigación, el 30% no presentaban como variable de exposición principal diabetes, o la población de estudio, o el desenlace evaluado no era de interés en esta revisión, y el 10% restante eran estudios en formato de preprint, modelos de laboratorio, guías de práctica clínica o cartas al editor.

Se incluyeron así 244 artículos preliminares para la lectura de texto completo, de los cuales se excluyeron 111 artículos debido a que la pregunta de investigación que planteaban los autores no estaba en sintonía con la presente revisión sistemática (población equivocada 19 artículos, exposición equivocada 64 artículos, desenlaces equivocados 11 artículos y diseños epidemiológicos que no eran de interés 17 artículos), adicionalmente 12 estudios estaban duplicados al ser textos idénticos, o en su defecto, utilizar la misma población de estudio en un periodo de tiempo similar, adicionalmente se excluyeron 27 artículos que no presentaban texto completo y no fue posible rastrear el informe. Por lo tanto, se incluyeron finalmente 94 artículos en esta revisión sistemática y 47 estudios se incluyeron para el metanálisis.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios

7.2 Características de los estudios incluidos

De los 94 artículos seleccionados para la presente revisión sistemática 61 corresponden a pacientes diabéticos (sin especificar el tipo de diabetes), 5 estudios presentan datos de pacientes diabéticos tipo 1 y 34 artículos reflejan información para pacientes con diabetes tipo 2. De estos 3 estudios (120–122) aportan datos tanto para diabetes tipo 1 como para diabetes tipo 2 y un estudio (123) aporta información para los tres grupos de comparación.

A nivel general 87 estudios (92,5%) fueron realizados durante el primer año de la pandemia por COVID-19 (año 2020) y 7 estudios restantes (4,5%) fueron realizados con datos del año 2020 y el año 2021. En términos del lugar de estudio, 55 artículos se realizaron con población Asiática (58,5%), 21 con población europea (22,3%), 12 estudios con población de América (12,8%), 5 artículos con población de África (5,3%) y solo un artículo del continente de Oceanía (1,1%). La frecuencia más alta de estudios incluidos se encuentra en los países de China con 19 estudios (20,2%), Irán con 10 estudios

(10,6%), Estados Unidos con 8 estudios (8,5%) y Corea del Sur e Italia cada uno con 6 estudios (6,4%).

Según el diseño epidemiológico de los artículos incluidos, 3 de ellos corresponden a estudios prospectivos (3,2%), 78 a estudios retrospectivos (82,9%) y 13 a estudios transversales (13,9%), no se encontraron estudios cuyo diseño epidemiológico fuera casos y controles. Con respecto al tipo de población incluida 14 (14,9%) artículos analizaron datos de población general con COVID-19, y por su parte, 80 (85,1%) estudios incluyeron a pacientes hospitalizados por COVID-19. El tamaño de muestra osciló entre 64 y 1.280.806 participantes, en donde 32 (34,0%) estudios tuvieron un tamaño de muestra inferior a 400 pacientes y 62 (65,6%) estudios tuvieron un tamaño de muestra igual o superior a 400 pacientes. Es así como el 28,7% de los estudios presentó un tamaño de muestra superior a 1.000 pacientes y el 17,0% superior a 10.000 participantes.

En el 76,6% de los artículos que presentaron datos para la edad de los participantes con diabetes, se encuentra una edad media o mediana igual o superior a 60 años, mientras que, para los pacientes sin diabetes, solo el 42,8% de los estudios presentaron una edad igual o superior a 60 años. Con respecto al sexo masculino, en el 70,2% de los estudios la frecuencia porcentual fue mayor en los pacientes con diabetes en comparación al grupo de pacientes no diabéticos.

En relación con las comorbilidades, el 86,2% de los estudios incluidos a nivel general reportan frecuencias absolutas y porcentuales para las diferentes comorbilidades en pacientes diabéticos y no diabéticos con COVID-19, entre las comorbilidades reportadas se encuentra hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia Cardíaca y obesidad, las cuales son relevantes desde el punto de vista de causalidad, debido a que también se relacionan, a parte de la diabetes, con desenlaces clínicos desfavorables por COVID-19.

A nivel global en los estudios incluidos el 97% reportan frecuencias absolutas y porcentuales para el desenlace de mortalidad, el 51% para el desenlace de ingreso a UCI y el 13% para el desenlace de hospitalización. Por su parte, a nivel de medidas de asociación ajustada, el 47% de los estudios incluidos reportan alguna medida de asociación multivariada para uno o varios desenlaces de interés.

7.3 Calidad metodológica de los estudios incluidos

De los 94 estudios primarios incluidos en la presente revisión sistemática 43 (46,0%) presentaron buena calidad metodológica, 38 (40,0%) estudios presentaron una regular calidad metodológica y 13 (14,0%) artículos presentaron deficiente calidad metodológica (**Figura 2**). Al evaluar cada uno de los dominios utilizados en la calificación del riesgo de sesgo se evidencia que el 100% de los artículos presentaron bajo riesgo de sesgo en las categorías de pregunta y objetivo de investigación, definición de la población de estudio, tasa de participación de al menos el 50%, selección de participantes de la misma población y pérdidas del 20% o menos. En el dominio de criterios de inclusión y exclusión el 64,8% de los estudios presentaron bajo riesgo de sesgo, el 7,4% riesgo poco claro de sesgo y el 27,6% riesgo alto de sesgo. Por su parte, en los criterios de justificación del tamaño de muestra, definición de medidas de exposición, definición de medidas de resultado y ajuste estadístico para variables de confusión el 77,6%, 11,7%, 25,5% y el 28,7% de los estudios presentaron alto riesgo de sesgo. Para los dominios, evaluación de la exposición antes del resultado y adecuado tiempo de seguimiento, el 89,3% y el 30,8% presentaron bajo riesgo de sesgo. Finalmente, el 100% de los estudios en el dominio de evaluadores de resultados cegados presentaron riesgo poco claro de sesgo (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Figura 2. Calidad metodológica a nivel general de los estudios incluidos en la revisión sistemática

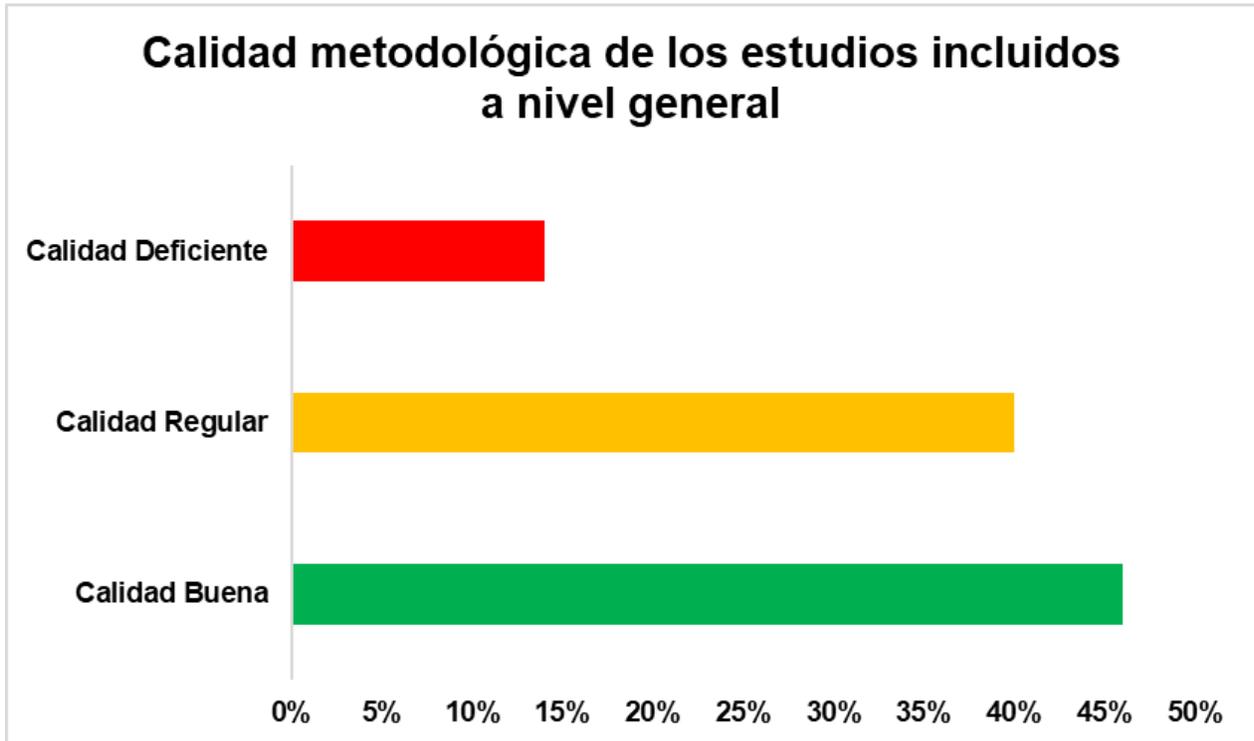
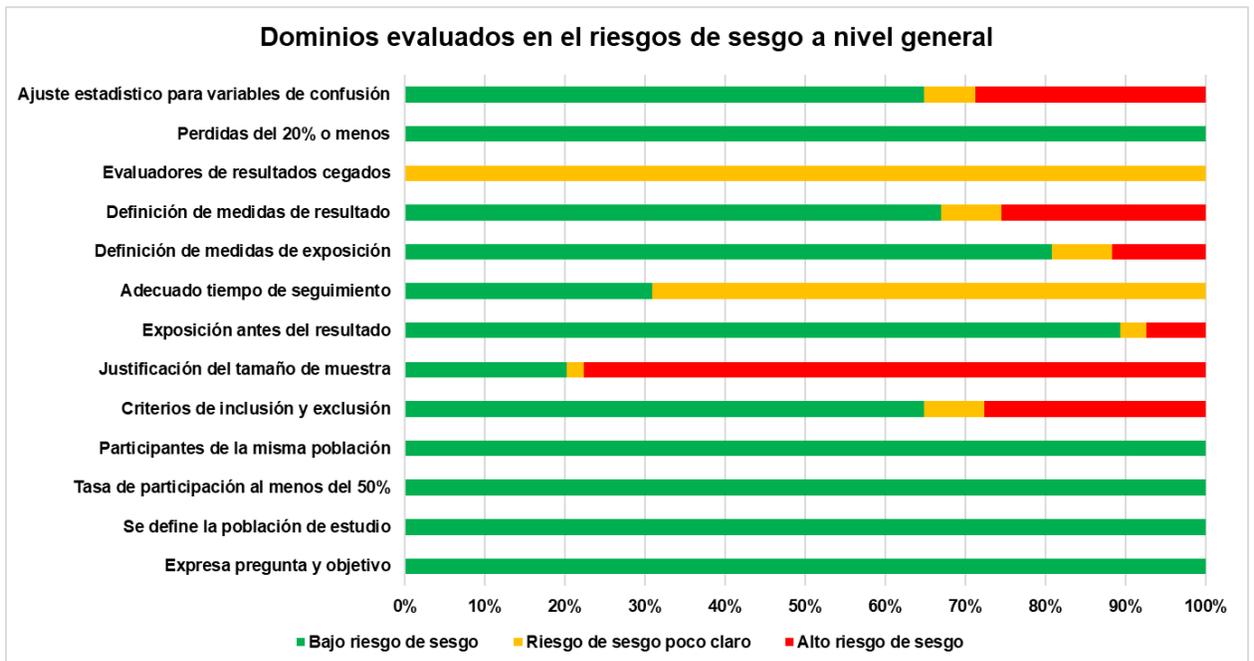


Figura 3. Riesgo de sesgo en cada uno de los dominios analizados para los estudios incluidos en la revisión sistemática.



7.4 Resultados para los estudios que evalúan a pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) y pacientes no diabéticos con COVID-19

7.4.1 Características de los estudios incluidos y calidad metodológica

Los estudios primarios incluidos para pacientes diabéticos (sin especificar el tipo de diabetes) y pacientes no diabéticos con COVID-19 fueron 61 artículos. En la **Tabla 1** se registra la evaluación del riesgo de sesgo de cada estudio primario incluido. En términos generales el 46% presentaron buena calidad metodológica, el 38% calidad metodológica regular y el 16% deficiente calidad metodológica (**Figura 4**). En la **Figura 5** se especifica la evaluación del riesgo de sesgo por cada dominio analizado. Se observa que el 100% de estudios incluidos presentan bajo riesgo de sesgo en los dominios de pregunta y objetivo, definición de población de estudio, tasa de participación de al menos 50%, selección de participantes de la misma población y pérdidas del 20% y menos. Por su parte, el 100% de los artículos presentan riesgo de sesgo poco claro en la categoría de resultados cegados a los evaluadores y el 78,6% presenta alto riesgo de sesgo en la justificación del tamaño de muestra.

Las características sociodemográficas y clínicas se presentan en la **Tabla 2**. El 90,2% de los estudios fueron realizados en el año 2020 y por su parte el 9,8% de los artículos se realizaron entre los años 2020 y 2021. Con respecto al lugar de estudio la frecuencia más alta se encuentra en China con 11 (18,0%) artículos incluidos, 8 (13,1%) estudios en Irán, 5 (8,2%) artículos en Italia, 4 (6,5%) estudios en Francia y Corea del Sur. Solo un estudio (1,6%) fue de diseño prospectivo, 10 (16,4%) transversales y 50 estudios (82,0%) presentaron un diseño retrospectivo. Con relación a la población de estudio 8 (13,1%) artículos fueron de población general con COVID-19 y 53 (86,8%) estudios con pacientes hospitalizados por COVID-19. El tamaño de muestra osciló entre 64 y 1.280.806 pacientes.

Los desenlaces clínicos en pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) y no diabéticos con COVID-19 se presentan en la **Tabla 3**. Se evidencia que el 98,3% (60 estudios) de los estudios incluidos presentaron frecuencias absolutas y porcentuales

para la mortalidad, el 55,7% (34 estudios) para el desenlace de ingreso a UCI, el 9,8% (6 estudios) para hospitalización.

7.4.2 Desenlace de mortalidad entre pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19

Al realizar el metanálisis para el desenlace de mortalidad (**Figura 6**) se obtuvo un OR de 2,62 IC 95% (2,10 a 3,28) para los pacientes con COVID-19 y diabetes (sin especificar el tipo de diabetes) en comparación a los pacientes sin diabetes con COVID-19. Se presentó una alta heterogeneidad con un valor de I^2 del 100% y un τ^2 de 0,3120. El gráfico de Funnel Plot (**Figura S1**) sugiere la presencia de sesgo de publicación para el conjunto de estudios, sin embargo, la prueba de Egger no corrobora este hallazgo con un valor de p de 0,6285, por lo tanto, hay evidencia estadística para concluir que no existe sesgo de publicación con un valor de alfa de 0,1 (**Figura S2**).

Al analizar los resultados para explorar las posibles fuentes de heterogeneidad se realizó subgrupos según el tipo de estudio, la población de estudio, el lugar de estudio y el tamaño de muestra utilizado. Para el caso del subgrupo según tipo de estudio epidemiológico se encontró un OR de 2,70 (IC 95% (2,10 a 3,47), I^2 97%, τ^2 0,3439, $p < 0,01$) para los estudios retrospectivos y un OR de 2,10 (IC 95% (1,49 a 2,94), I^2 83%, τ^2 0,0823, p de heterogeneidad $< 0,01$) para los estudios transversales con una prueba de diferencia de subgrupos $p = 0,24$ (**Figura 6**). Al analizar los resultados según población de estudio (**Figura S3**) se obtuvo un OR para mortalidad en población hospitalizada de 2,11 (IC 95% (1,76 a 2,53), I^2 84%, τ^2 1,1383, p de heterogeneidad $< 0,01$) y para población general un OR de 5,94 (IC 95% (4,60 a 7,68), I^2 96%, τ^2 0,0732, p de heterogeneidad $< 0,01$) con un valor de p para la diferencia de subgrupos $< 0,01$.

Para los resultados según lugar de estudio se obtuvo un OR de 1,83 (IC 95% (1,22 a 2,75), I^2 91%, τ^2 0,2709, p de heterogeneidad $< 0,01$) para los estudios realizados en Europa; un OR de 2,91 (IC 95% (2,21 a 3,83), I^2 92%, τ^2 0,2684, p de heterogeneidad $< 0,01$) para los artículos realizados en Asia y un OR de 2,62 (IC 95% (1,35 a 5,08), I^2 100%, τ^2 0,3167, p de heterogeneidad = 0) para los estudios realizados en la región de las Américas. Adicionalmente se obtuvo un valor de $p < 0,01$ en la prueba de diferencias

de subgrupos según lugar de estudio (**Figura S4**). Finalmente, para los estudios con un tamaño de muestra ≥ 300 participantes el OR fue de 1,99 (IC 95% (1,58 a 2,50), I^2 83%, τ^2 0,1755, p de heterogeneidad $< 0,01$); para los estudios de base poblacional el OR fue de 4,31 (IC 95% (2,78 a 6,68), I^2 100%, τ^2 0,3398, p de heterogeneidad = 0); y para los estudios cuyo tamaño de muestra fue inferior a 300 pacientes se obtuvo un OR de 3,17 (IC 95% (2,16 a 4,64), I^2 0%, τ^2 0, p de heterogeneidad = 0,99) con un valor de p para diferencia de subgrupos $< 0,01$ (**Figura S5**).

Se observa que el valor de la heterogeneidad fue mucho menor al analizar los resultados según tamaño de muestra utilizado y según población de estudio, lo que permite postular a estos dos subgrupos como posibles fuentes de heterogeneidad en los hallazgos obtenidos. Sin embargo, al realizar análisis de sensibilidad omitiendo uno a uno cada estudio incluido, y comparando los estimadores globales obtenidos en el metanálisis, se observa consistencia en los resultados tanto en la magnitud como en la dirección del efecto del estimador global (OR) siendo estadísticamente significativos y precisos, lo que aporta solidez a los resultados a pesar de la alta heterogeneidad evidenciada (**Figura S6**).

7.4.3 Desenlace de ingreso a UCI entre pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19

Al realizar el metanálisis para el desenlace de ingreso a UCI (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.) se obtuvo un OR de 2,63 IC 95% (1,55 a 4,47) para los pacientes con COVID-19 y diabetes (sin especificar el tipo de diabetes) en comparación a los pacientes sin diabetes con COVID-19. Se presentó una alta heterogeneidad con un valor de I^2 del 95% y un τ^2 de 0,6087. El gráfico de Funnel Plot sugiere la presencia de sesgo de publicación para el conjunto de estudios, sin embargo, se debe de interpretar con cautela debido a que el número de estudios incluidos para este desenlace fue solo de 9 artículos (**Figura S7**). No se realizó prueba estadística de Egger debido a la poca cantidad de estudios primarios incluidos.

Para explorar las posibles fuentes de heterogeneidad se realizó subgrupos según población de estudio, el lugar de estudio y el tamaño de muestra utilizado. Al analizar los

resultados según población de estudio (**Figura S8**) se obtuvo un OR para ingreso a UCI en población hospitalizada de 2,48 (IC 95% (1,21 a 5,08), I^2 96%, τ^2 0,8815, p de heterogeneidad $< 0,01$) y para población general un OR de 3,57 (IC 95% (3,45 a 3,71), I^2 0%, τ^2 0, p de heterogeneidad = 0,70) con un valor de p para la diferencia de subgrupos = 0,32.

Para los resultados según lugar de estudio se obtuvo un OR de 1,97 (IC 95% (1,16 a 3,34), I^2 87%, τ^2 0,1837, p de heterogeneidad $< 0,01$) para los estudios realizados en Europa; un OR de 3,63 (IC 95% (0,97 a 13,62), I^2 95%, τ^2 1,7349, p de heterogeneidad $< 0,01$) para los artículos realizados en Asia y un OR de 2,55 (IC 95% (1,24 a 5,22), I^2 92%, τ^2 0,2488, p de heterogeneidad $< 0,01$) para los estudios realizados en la región de las Americas con un valor de p para diferencia de subgrupos de 0,65 (**Figura S9**). Finalmente, para los estudios con un tamaño de muestra ≥ 300 participantes el OR fue de 2,31 (IC 95% (0,98 a 5,41), I^2 86%, τ^2 1,0630, p de heterogeneidad $< 0,01$) y para los estudios de base poblacional el OR fue de 3,66 (IC 95% (3,40 a 3,93), I^2 18%, τ^2 0,0016, p de heterogeneidad = 0,30) con un valor de p para diferencia de subgrupos = 0,29 (**Figura S10**).

Según los resultados del análisis por subgrupos se identifica que la heterogeneidad fue mucho menor al comparar el desenlace según tamaño de muestra, con un índice de heterogeneidad del 86% para tamaños de muestra ≥ 300 pacientes y un índice de heterogeneidad del 18% para los estudios que se realizaron a partir de datos poblacionales. Al realizar análisis de sensibilidad omitiendo uno a uno cada estudio incluido, y comparando los estimadores globales obtenidos en el metanálisis, se observa consistencia en los resultados tanto en la magnitud como en la dirección del efecto del estimador global (OR) siendo estadísticamente significativos y algunos de ellos precisos, lo que aporta solidez a los resultados a pesar de la alta heterogeneidad evidenciada (**Figura S11**).

7.4.4 Desenlace de hospitalización entre pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19

En el metanálisis para el desenlace de hospitalización (*¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.*) se obtuvo un OR de 3,70 IC 95% (1,90 a 7,21) para los pacientes con COVID-19 y diabetes (sin especificar el tipo de diabetes) en comparación a los pacientes sin diabetes con COVID-19. Se presentó una alta heterogeneidad con un valor de I^2 del 98%, un valor de τ^2 de 0,4444 y un valor de p para prueba de heterogeneidad $< 0,01$. No se realizó gráfico de Funnel Plot ni prueba estadística de Egger debido a la poca cantidad de estudios primarios incluidos para este desenlace evaluado.

Los análisis por subgrupos para explorar las posibles fuentes de heterogeneidad no se realizaron debido a que los estudios incluidos para el desenlace de hospitalización fueron todos retrospectivos y de base poblacional. Sin embargo, al analizar el gráfico de sensibilidad se conserva la magnitud y la dirección del efecto en cada resultado obtenido a pesar de que la gran mayoría son imprecisos (**Figura S12**).

7.4.5 Metaanálisis con Odds Ratio ajustado para los desenlaces de mortalidad, ingreso a UCI y hospitalización

Adicionalmente, se realizó metaanálisis con los OR ajustados de los artículos que reportaban resultados multivariados para alguno de los desenlaces, aunque sus ajustes se hayan realizado por diversos potenciales confusores. Para el desenlace de mortalidad se incluyó 13 estudios (124,125,134–136,126–133), para el desenlace de ingreso a UCI se incluyó 5 estudios (124,126,130,135,137) y para el desenlace de hospitalización se incluyó 3 estudios (128–130). Es así como se obtuvo un OR de 2,13 (IC 95% (1,69 a 2,69), I^2 82,7%, τ^2 0,1065, p de heterogeneidad $< 0,0001$) para el desenlace de mortalidad (**Figura S13**), un OR de 1,73 (IC 95% (1,55 a 1,93), I^2 0,28%, τ^2 0,0001, p de heterogeneidad 0,6692) para el desenlace de ingreso a UCI (**Figura S14**) y un OR de 2,20 (IC 95% (1,00 a 4,90), I^2 92,6%, τ^2 0,4269, p de heterogeneidad $< 0,0001$) para el desenlace de hospitalización (**Figura S15**).

Figura 4. Calidad metodológica a nivel general de los estudios que evalúan a pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) y no diabéticos con COVID-19

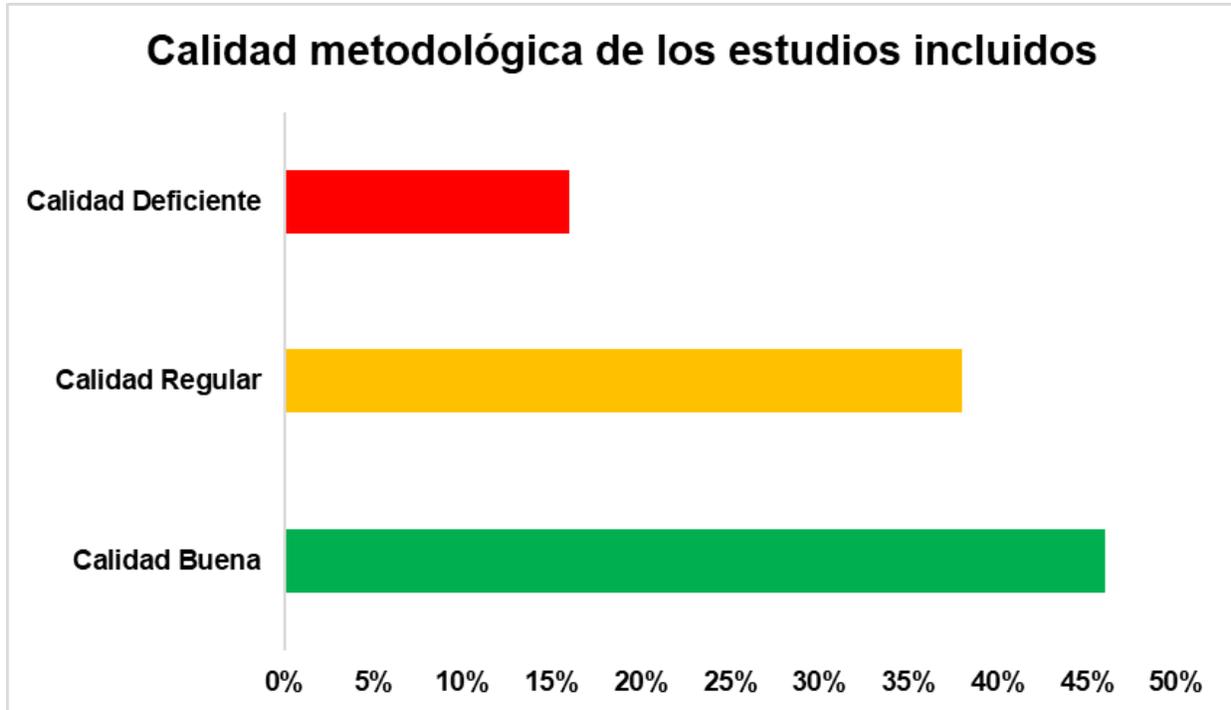


Figura 5. Riesgo de sesgo en cada uno de los dominios analizados para los estudios que evalúan a pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) y no diabéticos con

COVID-19

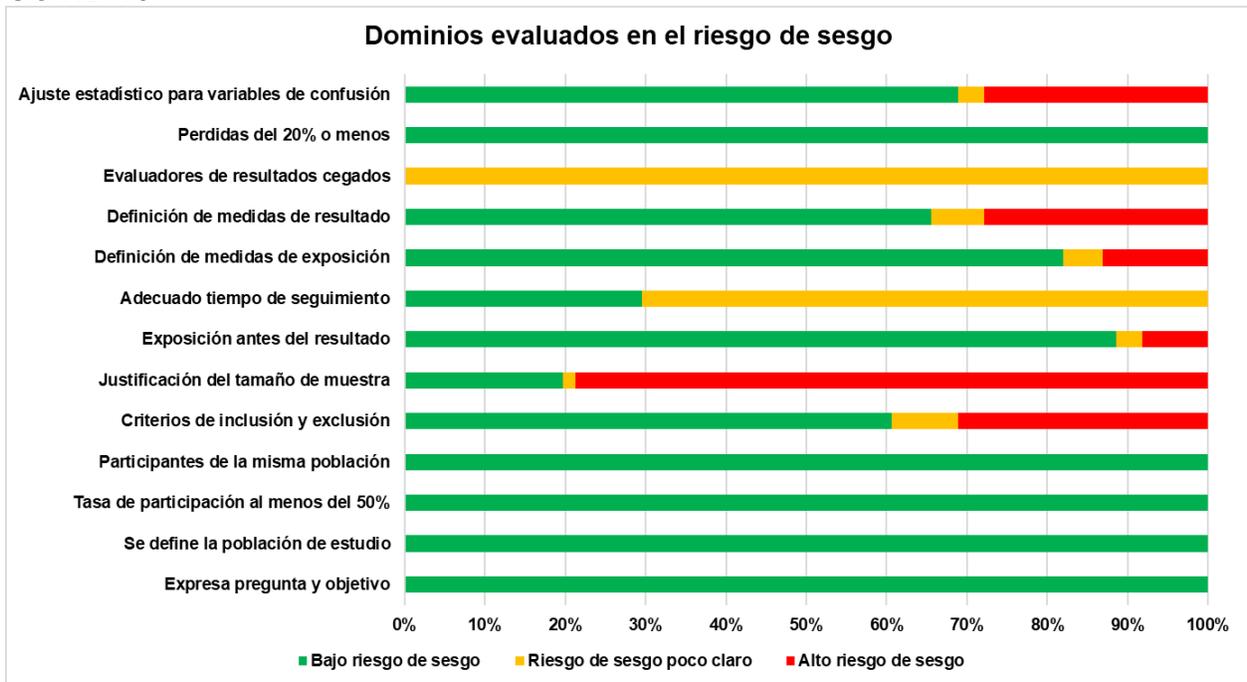


Tabla 1. Evaluación del riesgo de sesgo en estudios de pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) y no diabéticos con COVID-19 (Estudios de cohorte y transversales)

Estudio	Expresa pregunta y objetivo	Se define la población de estudio	Tasa de participación al menos del 50%	Participantes de la misma población	Criterios de inclusión y exclusión	Justificación del tamaño de muestra	Exposición antes del resultado	Adecuado tiempo de seguimiento	Definición de medidas de exposición	Definición de medidas de resultado	Evaluadores de resultados cegados	Perdidas del 20% o menos	Ajuste estadístico para variables de confusión	Resultado	Calidad
Abdallah Al-Salameh et al (137)														10/13	Buena
Mostafa Akbariqomi et al (138)														9/13	Regular
Adrian I. Espiritu et al (124)														11/13	Buena
Tamaryn Fox et al (139)														8/13	Regular
Willy Sutter et al (140)														11/13	Buena
Ayan Saha et al (141)														5/13	Deficiente
Leon Abarca et al (142)														10/13	Buena
S. Ciardullo et al (143)														7/13	Deficiente
Alexi Vasbinder et al (144)														11/13	Buena
Yan Hui et al (145)														8/13	Regular
Dante S. Harbuwono et al (146)														11/13	Buena
Emilio Ortega et al (125)														11/13	Buena
Jacqueline Seiglie et al (126)														10/13	Buena
Ambrish Mithal et al (147)														8/13	Regular
Sung-Woo Kim et al (127)														8/13	Regular
Noha M. Elemam et al (148)														8/13	Regular
Ming Lei et al (149)														9/13	Regular
Ting Guo et al (150)														7/13	Deficiente
Sun Joon Moon et al (128)														10/13	Buena
Yan Zhang et al (151)														10/13	Buena
Alessandro Sticchi et al (152)														9/13	Regular
Viny Kantroo et al (153)														9/13	Regular
Zeming Liu et al (154)														8/13	Regular
Alamin Alkundi et al (155)														7/13	Deficiente
Joel A. Dave et al (129)														12/13	Buena
Mi Kyung Kim et al (156)														8/13	Regular
Seung Min Chung et al (157)														9/13	Regular
Saloua Elamari et al (158)														9/13	Regular
Helena C. Maltezou et al (130)														12/13	Buena

Shun-Kui Luo et al (159)														9/13	Regular
Leila Mofakhar et al (160)														8/13	Regular
Yosuke Yakushiji et al (131)														10/13	Buena
Marzieh Pazoki et al (161)														8/13	Regular
Moghaddam Tabrizi et al * (132)														7/13	Deficiente
Fahad W Ahmed et al (162)														10/13	Buena
Asieh Mansour et al (133)														9/13	Regular
Yuya Nishida et al (163)														10/13	Buena
Juan Huang et al (164)														10/13	Buena
Jian Shang et al (165)														10/13	Buena
Azhar Dyusupova et al (166)														9/13	Regular
Gian Paolo Fadini et al (167)														10/13	Buena
Fatemeh Ghadamgahi et al (134)														9/13	Regular
Faisal Aziz et al (168)														10/13	Buena
Hui Long et al (169)														10/13	Buena
Santos Garces et al (170)														10/13	Buena
Bertrand Cariou et al (171)														11/13	Buena
Eduardo A. Oliveira et al (172)														11/13	Buena
Zeynep Altin et al (173)														7/13	Deficiente
Sufian Khalid et al (123)														7/13	Deficiente
Murujosa AC et al (174)														6/13	Deficiente
Abdullah M. Alguwaihes et al (175)														10/13	Buena
D.V. Belikina et al (176)														7/13	Deficiente
Enzo Bonora et al (177)														10/13	Buena
Huilin Koh et al (178)														10/13	Buena
Yu-Feng Xiao et al (179)														11/13	Buena
Ahmed Iqbal et al (180)														9/13	Regular
Mehrnoosh Zakerkish et al (135)														9/13	Regular
Shiva Borzouei et al (181)														7/13	Deficiente
Marc Diedisheim et al (182)														11/13	Buena
Achille Cernigliaro et al (183)														9/13	Regular
Guozhen Li et al (136)														9/13	Regular

Abreviaturas: Color verde (Bajo riesgo de sesgo), Color rojo (Alto riesgo de sesgo), Color amarillo (Riesgo poco claro de sesgo).

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas en diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) y no diabéticos con COVID-19

Autor / Año / Lugar de estudio	Población de estudio	Edad, años. Media \pm SD Mediana (IQR)		Sexo n (%)		Comorbilidades n (%)	
		DM	NDM	DM	NDM	DM	NDM
Abdallah Al-Salameh et al / 2020 / Amiens, Francia (137)	432 pacientes adultos hospitalizados	72 (63-83)	73 (59-84)	M: 73/115 (62,6%)	M: 165/317 (52,1%)	HTA: 91 (79,1%) ECV: 49 (42,6%) O: 37 (32,2%)	HTA: 164 (51,7%) ECV: 99 (31,2%) O: 87 (27,4%)
Mostafa Akbariqomi et al / 2020 / Teherán, Irán (138)	595 pacientes hospitalizados	54 (43-63)	56 (47-69)	M: 99/148 (66,9%)	M: 302/447 (67,6%)	HTA: 72 (48,6%) ECV: 40 (27,0%)	HTA: 100 (22,3%) ECV: 72 (16,1%)
Adrian I. Espiritu et al / 2020 / Filipinas (124)	10881 pacientes hospitalizados	61 (18)	48 (29)	F: 975/2.191 (44,5%)	F: 4.124/8.690 (47,4%)	HTA: 1.643 (74,9%) EC: 185 (8,4%)	HTA: 2.004 (23,0%) EC: 431 (4,9%)
Tamaryn Fox et al / 2020 / Filadelfia, EEUU (139)	355 pacientes adultos hospitalizados	66,4 \pm 12,6	66,0 \pm 15,4	F: 80/166 (48,0%)	F: 101/189 (53,0%)	HTA: 151 (91,0%) IC: 40 (24,0%)	HTA: 121 (64,0%) IC: 20 (11,0%)
Willy Sutter et al / 2020 / Francia (140)	2851 pacientes adultos hospitalizados	71,0 \pm 12,6	65,2 \pm 17,9	M: 421 (62,4%)	M: 1.227 (56,4%)	HTA: 530 (79,0%) ECV: 237 (35,7%)	HTA: 909 (42,0%) ECV: 376 (17,6%)
Ayan Saha et al / 2020 / Bangladesh, India (141)	168 pacientes hospitalizados	---	---	M: 74/88 (84,1%)	M: 60/80 (75,0%)	HTA: 47 (53,4%) EC: 15 (17,0%)	HTA: 22 (27,5%) EC: 13 (16,3%)
Leon Abarca et al / 2020 / México (142)	1.280.806 pacientes adultos de población general	57,4 (13,4)	41,8 (14,7)	M: 84.723/166.167 (50,9%)	M: 545.270/1.114.639 (48,9%)	---	---
S. Ciardullo et al / 2020 / Italia (143)	373 pacientes hospitalizados	74 \pm 11	71 \pm 14	M: 48/69 (69,5%)	M: 196/304 (64,4%)	HTA: 55 (82,1%) ECV: 32 (46,4%)	HTA: 182 (60,9%) ECV: 108 (35,8%)
Alexi Vasbinder et al / 2020 / Estados Unidos (144)	2044 pacientes hospitalizados	64 \pm 14	58 \pm 17	M: 408/686 (59,5%)	M: 783/1.358 (57,7%)	HTA: 557 (81,2%) EAC: 169 (24,6%) ICG: 118 (17,2%)	HTA: 620 (45,7%) EAC: 121 (8,9%) ICG: 105 (7,7%)
Yan Hui et al / 2020 / China (145)	167 pacientes hospitalizados	71,0 (59-78)	64,0 (54-69)	M: 38/55 (69,1%)	M: 71/112 (63,4%)	---	---
Dante S. Harbuwono et al / 2020 / Indonesia (146)	20.481 pacientes mayores de 15 años de población general	57 (14,5)	41 (16,6)	F: 328/705 (46,5%)	F: 9.489/19.776 (47,9%)	HTA: 356 (50,5%) EC: 168 (23,9%)	HTA: 833 (4,2%) EC: 347 (1,8%)
Emilio Ortega et al / 2020 / España (125)	2.069 pacientes adultos hospitalizados	71,7 (11,9)	66,6 (16,3)	M: 304/448 (67,9%)	M: 950/1.621 (58,6%)	HTA: 224 (50,0%) ECV: 28 (6,2%)	HTA: 427 (26,3%) ECV: 49 (3,0%)

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2: DESENLACES CLÍNICOS POR COVID-19. UNA REVISI... 72

Jacqueline Seiglie et al / 2020 / Estados Unidos (126)	450 pacientes hospitalizados	66,7 ± 14,2	61,1 ± 18,8	M: 110/178 (61,8%)	M: 149/272 (54,8%)	HTA: 134 (75,3%) O: 91 (51,4%) EC: 44 (24,7%)	HTA: 44 (24,7%) O: 100 (36,8%) EC: 47 (17,3%)
Ambrish Mithal et al / 2020 / Nueva Delhi (147)	401 pacientes adultos hospitalizados	59,8 (12,1)	47,7 (16,5)	M: 141/189 (74,6%)	M: 135/212 (63,7%)	HTA: 111 (58,7%)	HTA: 53 (25,0%)
Sung-Woo Kim et al / 2020 / Corea del Sur (127)	1019 pacientes adultos hospitalizados	68,7 ± 11,2	56,4 ± 18,0	M: 95/217 (43,8%)	M: 257/802 (32,0%)	HTA: 136 (62,7%) EC: 27 (11,1%) EVC: 22 (10,2%)	HTA: 220 (27,4%) EC: 47 (5,9%) EVC: 40 (5,0%)
Noha M. Elemam et al / 2020 / Emiratos Arabes Unidos (148)	350 pacientes hospitalizados	53,7 ± 12,7	44,6 ± 14,3	M: 93/111 (83,7%)	M: 181/239 (75,7%)	HTA: 58 (52,2%) ECV: 6 (5,7%)	HTA: 43 (17,9%) ECV: 7 (3,0%)
Ming Lei et al / 2020 / Guangdong, China (149)	288 pacientes adultos hospitalizados	62 (55-64)	47 (33-61)	F: 14/24 (58,3%)	F: 143/264 (54,2%)	HTA: 16 (66,7%) ECV: 16 (66,7%)	HTA: 68 (25,8%) ECV: 69 (26,1%)
Ting Guo et al / 2020 / Hunan, China (150)	241 pacientes hospitalizados	62 (42-76)	43 (1-84)	M: 9/19 (47,4%)	M: 113/222 (50,9%)	HTA: 12 (63,2%) EC: 3 (15,8%)	HTA: 24 (10,8%) EC: 6 (2,7%)
Sun Joon Moon et al / 2020 / Corea del Sur (128)	5.303 pacientes adultos mayores de 30 años de población general	65,4 ± 11,8	54,4 ± 14,2	M: 383/770 (49,7%)	1.660/4.537 (36,6%)	HTA: 529 (68,7%) EVC: 220 (28,6%)	HTA: 1.137 (25,1%) ECV: 415 (9,2%)
Yan Zhang et al / 2020 / Wuhan, China (151)	258 pacientes hospitalizados	65 (57-71)	64 (55-70)	M: 38/63 (60,3%)	M: 100/195 (51,3%)	HTA: 29 (46%) ECV: 15 (23,8%)	HTA: 69 (35,4%) ECV: 24 (12,3%)
Alessandro Sticchi et al / 2020 / Italia (152)	1656 pacientes hospitalizados	70,9 ± 11	66,3 ± 14	F: 80/319 (25,1%)	F: 460/1.337 (27,8%)	HTA: 241 (75,5%)	HTA: 669 (50,0%)
Viny Kantroo et al / 2020 / India (153)	1192 pacientes hospitalizados	59 (50-66)	45 (31-57)	M: 233/319 (73,0%)	M: 599/873 (68,6%)	HTA: 189 (59,2%) EAC: 43 (13,4%)	HTA: 130 (14,8%) EAC: 35 (4,0%)
Zeming Liu et al / 2020 / Wuhan, China (154)	934 pacientes hospitalizados	64,5 ± 10,0	61,6 ± 14,5	M: 66/139 (47,5%)	M: 388/795 (48,8%)	ECV: 89 (64,0%)	ECV: 275 (34,6%)
Alamin Alkundi et al / 2020 / Ashford, Reino Unido (155)	232 pacientes hospitalizados	71,4 ± 13,1	69,9 ± 17,1	M: 63/87 (72,4%)	M: 82/145 (56,6%)	HTA: 12 (35,3%) EC: 14 (77,8%)	HTA: 22 (64,7%) EC: 4 (22,2%)
Joel A. Dave et al / 2020 / Western Cape, Sudáfrica (129)	64.476 pacientes de población general	55 (46-63)	37 (29-49)	M: 3.657/9.305 (39,3%)	M: 21.012/55.171 (38,1%)	HTA: 5.161 (55,5%)	HTA: 7.462 (13,5%)
Mi Kyung Kim et al / 2020 / Daegu, Corea del Sur (156)	1082 pacientes adultos hospitalizados	68,3 ± 11,9	56,5 ± 18,0	M: 106/235 (45,1%)	M: 278/847 (32,8%)	HTA: 147 (62,6%) EC: 27 (11,5%) EVC: 24 (10,3%)	HTA: 227 (26,8%) EC: 47 (5,5%) EVC: 42 (5,0%)
Seung Min Chung et al / 2020 / Daegu, Corea del Sur (157)	110 adultos pacientes hospitalizados	66,3 ± 8,9	53,5 ± 17,9	M: 14/29 (48,3%)	M: 34/81 (42,0%)	HTA: 16 (55,2%) ECV: 5 (17,2%) EVC: 3 (10,3%)	HTA: 21 (25,9%) ECV: 5 (6,2%) EVC: 1 (1,2%)

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2: DESENLACES CLÍNICOS POR COVID-19. UNA REVISI... 73

Saloua Elamari et al / 2020 / Casablanca, Marruecos (158)	133 pacientes mayores de 15 años hospitalizados	63 (52-72)	48 (33-61)	M: 15/25 (60,0%)	M: 58/108 (53,7%)	HTA: 13 (52,0%) ECV: 8 (32,0%)	HTA: 23 (21,3%) ECV: 11 (10,2%)
Helena C. Maltezos et al / 2020 / Grecia (130)	2.624 pacientes de población general	68 (28-92)	46 (0-102)	M: 103/157 (65,6%)	M: 1.349/2467 (54,7%)	O: 7 (4,5%)	O: 34 (1,4%)
Shun-Kui Luo et al / 2020 / Hunei, China (159)	1331 pacientes adultos hospitalizados	64 (56-70)	54 (39-64)	M: 108/191 (56,5%)	M: 565/1.140 (49,6%)	HTA: 106 (55,5%) EC: 19 (9,9%) EVC: 14 (7,3%)	HTA: 244 (21,4%) EC: 40 (3,5%) EVC: 25 (2,2%)
Leila Moflakhar et al / 2020 / Juzestán, Irán (160)	16.391 pacientes de población general	59 (49-67)	37 (29-49)	M: 607/1.365 (44,5%)	M: 8.333/15.026 (55,5%)	HTA: 418 (30,6%) ECV: 266 (19,5%)	HTA: 478 (3,2%) ECV: 549 (3,7%)
Yosuke Yakushiji et al / 2020-2021 / Osaka, Japón (131)	262 pacientes mayores de 20 años hospitalizados	70 (57-77)	60 (42-72)	M: 70/92 (76,1%)	M: 114/170 (67,1%)	HTA: 58 (63,0%) EC: 12 (13,0%) EVC: 10 (10,9%)	HTA: 59 (34,7%) EC: 12 (7,1%) EVC: 11 (6,5%)
Marzieh Pazoki et al / 2020 / Teherán, Irán (161)	574 pacientes adultos hospitalizados	65,0 ± 12,1	53,2 ± 16,7	M: 99/176 (56,3%)	M: 258/398 (64,8%)	HTA: 111 (63,1%) EC: 56 (31,8%) EVC: 15 (8,5%)	HTA: 115 (28,9%) EC: 62 (15,6%) EVC: 3,0 (0,8%)
Fatemeh Moghaddam Tabrizi et al / 2020 / West Azerbaijan, Irán (132)	268 pacientes adultos hospitalizados	64 (55-72)	49 (39-62)	M: 68/127 (53,5%)	M: 75/141 (53,2%)	HTA: 75 (59,5%) EC: 49 (38,9%)	HTA: 35 (25,0%) EC: 28 (20,0%)
Fahad W Ahmed et al / 2020 / Reino Unido (162)	457 pacientes adultos hospitalizados	76 (64-85)	81 (68-87)	M: 85/140 (60,7%)	M: 185/317 (58,4%)	HTA: 78 (56,5%) EC: 67 (48,6%)	HTA: 109 (35%) EC: 105 (33,8%)
Asieh Mansour et al / 2020 / Teherán, Irán (133)	353 pacientes adultos hospitalizados	63,6 ± 13,3	60,7 ± 17,5	M: 62/111 (55,8%)	M: 141/242 (58,2%)	HTA: 64 (57,6%) EC: 39 (35,1%) EVC: 3 (2,7%)	HTA: 65 (26,8%) EC: 52 (21,4%) EVC: 5 (2,0%)
Yuya Nishida et al / 2020-2021 / Tokio, Japón (163)	393 pacientes hospitalizados	62 (13)	56 (19)	M: 62/84 (73,8%)	M: 193/309 (62,5%)	HTA: 47 (56,0%) EC: 16 (19,0%)	HTA: 89 (28,8%) EC: 29 (9,4%)
Juan Huang et al / 2020 / Wuhan, China (164)	1.443 pacientes hospitalizados	66 (58-73)	53 (37-66)	M: 131/256 (51,2%)	M: 537/1.187 (45,2%)	HTA: 174 (68,0%) EC: 61 (23,8%) EVC: 60 (23,4%)	HTA: 309 (26,0%) EC: 97 (8,2%) EVC: 81 (6,8%)
Jian Shang et al / 2020 / Wuhan, China (165)	584 pacientes hospitalizados	---	---	M: 42/84 (50,0%)	M: 235/500 (47,0%)	HTA: 53 (63,1%) ECV: 19 (22,6%)	HTA: 146 (29,2%) ECV: 43 (8,6%)
Azhar Dyusupova et al / 2020 / Kazakhsan (166)	155 pacientes hospitalizados	34 (26-47)	34 (26-47)	M: 13/31 (41,9%)	M: 70/124 (56,5%)	HTA: 14 (45,2%) EC: 2 (6,5%) EVC: 2 (6,5%)	HTA: 6 (4,8%) EC: 1 (0,8%) EVC: 1 (0,8%)

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2: DESENLACES CLÍNICOS POR COVID-19. UNA REVISI... 74

Gian Paolo Fadini et al / 2020 / Norte de Italia (167)	413 pacientes hospitalizados	69,7 ± 13,8	63,3 ± 15,5	M: 70/107 (65,4%)	M: 175/306 (57,2%)	HTA: 73 (68,2%) ECV: 27 (26,0%)	HTA: 139 (45,4%) ECV: 45 (15,3%)
Fatemeh Ghadamgahi et al / 2020 / Hamadan, Irán (134)	918 pacientes hospitalizados	65,7 ± 12,2	65,7 ± 12,2	M: 196/459 (42,7%)	M: 249/459 (54,2%)	HTA: 268 (58,0%) EC: 130 (28,0%)	HTA: 180 (39,0%) EC: 74 (16,0%)
Faisal Aziz et al / 2020-2021 / Australia (168)	40.602 pacientes mayores de 20 años hospitalizados	---	---	M: 2.859/4.971 (57,5%)	M: 18.419/35.631 (51,7%)	HTA: 3.329 (67,0%) ICC: 630 (12,7%) EVC: 378 (7,6%)	HTA: 7.209 (20,2%) ICC: 1.381 (3,9%) EVC: 8.34 (2,3%)
Hui Long et al / 2020 / Wuhan, China (169)	2.330 pacientes hospitalizados	65 (57-74)	60 (45-69)	M: 106/336 (31,5%)	M: 715/1994 (35,8%)	HTA: 197 (58,6%) EC: 52 (15,4%) ECV: 26 (7,7%)	HTA: 571 (28,6%) EC: 145 (7,2%) ECV: 80 (4,0%)
Santos Garces et al / 2020-2021 /Brasil (170)	397.600 pacientes hospitalizados	---	---	---	---	---	---
Bertrand Cariou et al / 2020 / Francia (171)	4.420 pacientes hospitalizados	69,4 ± 13,2	69,5 ± 13,2	F: 802/2.210 (36,3%)	F: 802/2.210 (36,3%)	HTA: 1.667/2.169 (76,9%) O: 621/1.576 (39,4%)	HTA: 1.043/2.169 (48,1%) O: 3.67/1.576 (23,3%)
Eduardo A. Oliveira et al / 2020-2021 / Brasil (172)	21.591 casos pediátricos hospitalizados	14 (8–18)	4 (0,8–14)	M: 146/378 (38,5%)	M: 11.016/21.212 (52,0%)	ECV: 51 (13,5%) O: 31 (8,2%)	ECV: 647 (3,1%) O: 446 (2,1%)
Zeynep Altin et al / 2020 / Tepecik, Turquía (173)	341 pacientes hospitalizados	60 (49–71)	49 (36–62)	M: 62/120 (51,6%)	M: 124/221 (56,1%)	HTA: 84 (70,5%) ECV: 30 (25,4%)	HTA: 75 (33,8%) ECV: 25 (11,6%)
Sufian Khalid et al / 2020 / Sudan del Norte (123)	400 pacientes adultos hospitalizados	---	---	---	---	---	---
Murujosa AC et al / 2020 / Buenos Aires, Argentina (174)	6009 pacientes adultos hospitalizados	66 (55-79)	47 (34-64)	M: 225/408 (55,2%)	M: 2.635/5.601 (47,1%)	HTA: 256 (62,8%) IC: 34 (8,3%) EC: 33 (8,1%)	HTA: 1.146 (20,5%) IC: 128 (2,3%) EC: 139 (2,5%)
Abdullah M. Alguwaihes et al / 2020 / Riad, Arabia Saudí (175)	439 pacientes adultos hospitalizados	---	---	---	---	---	---
D.V. Belikina et al / 2020 / Nizhny Novgorod, Rusia (176)	64 pacientes hospitalizados	---	---	---	---	---	---
Enzo Bonora et al / 2020 / Italia (177)	19.158 pacientes de población general	---	---	---	---	---	---

Huilin Koh et al / 2020 / Yishun, Singapur (178)	1.042 pacientes hospitalizados	48 ± 13	36 ± 10	M: 129/140 (92,1%)	M: 772/809 (95,4%)	---	---
Yu-Feng Xiao et al / 2020 / Wuhan, China (179)	3623 pacientes hospitalizados	66 (58-72)	61 (49-69)	M: 177/325 (54,4%)	M: 1.589/3.298 (48,1%)	ECV: 180 (55,3%)	ECV: 776 (23,5%)
Ahmed Iqbal et al / 2020 / Sheffield, Inglaterra (180)	505 pacientes hospitalizados	71,8 ± 14,9	68,6 ± 18,1	M: 96/156 (61,0%)	M: 199/349 (57,0%)	EC: 44 (28,2%) EVC: 39 (25,0%)	EC: 41 (12,0%) EVC: 53 (15,2%)
Mehrnoosh Zakerkish et al / 2020 / suroeste de Irán (135)	650 pacientes adultos hospitalizados	61 (12)	52 (17)	M: 157/325 (48,3%)	M: 194/325 (59,7%)	HTA: 174 (53,5%) EC: 80 (26,2%) EVC: 8 (3,1%)	HTA: 80 (24,6%) EC: 35 (11,7%) EVC: 4 (1,8%)
Shiva Borzouei et al / 2020-2021 / Hamadan, Irán (181)	1680 pacientes adultos hospitalizados	---	---	M: 180/420 (42,9%)	M: 711/1260 (56,4%)	HTA: 236 (56,2%) ECV: 122 (29,0%)	HTA: 368 (29,2%) ECV: 176 (14,0%)
Marc Diederheim et al / 2020 / Paris, Francia (182)	6.314 pacientes adultos hospitalizados	69 (58-79)	70 (54-83)	F: 866/2.459 (35,0%)	F: 1760/3.855 (46,0%)	HTA: 1513 (62,0%) ECV: 825 (34,0%) IC: 470 (19,0%)	HTA: 1656 (43,0%) ECV: 739 (19,0%) IC: 567 (15,0%)
Achille Cernigliaro et al / 2020 / Sicilia, Italia (183)	2.847 pacientes de población general	---	---	M: 93/172 (54,06%)	M: 1.315/2.675 (49,15%)	---	---
Guozhen Li et al / 2020 / Wuhan, China (136)	199 pacientes hospitalizados	67 (61-78)	59 (47-68)	M: 39/76 (51,3%)	M: 50/123 (40,7%)	---	---

Abreviaturas: DM: Diabetes Mellitus, NDM: Sin Diabetes Mellitus, M: Masculino, F: Femenino, HTA: Hipertensión, ECV: Enfermedad Cardiovascular, EC: Enfermedad coronaria, EVC: Enfermedad Vascular Cerebral, EAC: Enfermedad de la arteria coronaria, ICG: Insuficiencia cardiaca congestiva, IC: Insuficiencia Cardiaca, O: Obesidad.

Tabla 3. Desenlaces clínicos en pacientes diabéticos (sin especificar tipo de diabetes) y no diabéticos con COVID-19

Autor / Año / Lugar de estudio	Diseño del estudio	Total, pacientes n (%)		Mortalidad n (%)		Ingreso UCI n (%)		Hospitalización n (%)		Medida ajustada
		DM	NDM	DM	NDM	DM	NDM	DM	NDM	
Abdallah Al-Salameh et al / 2020 / Amiens, Francia (137)	Retrospectivo	115/432 (26,6%)	317/432 (79,4%)	20/115 (17,4%)	68/317 (21,5%)	40/115 (34,8%)	73/317 (23%)	---	---	M: HR 0,73 IC 95% (0,40 a 1,34) UCI: OR 2,06 (1,09 a 3,92)
Mostafa Akbariqomi et al / 2020 / Teherán, Irán (138)	Retrospectivo	148/595 (24,9%)	447/595 (75,1%)	26/148 (17,8%)	39/447 (8,7%)	---	---	---	---	---

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2: DESENLACES CLÍNICOS POR COVID-19. UNA REVISI... 76

Adrian I. Espiritu et al / 2020 / Filipinas (124)	Retrospectivo	2.191/10.881 (20,1%)	8.690 /1.0881 (79,8%)	579/2.191 (26,4%)	1123/8.690 (12,9%)	739/2.191 (33,7%)	1001/8.690 (11,5%)	---	---	M: OR 1,46 IC 95% (1,28 a 1,68) UCI: OR 1.80 IC 95% (1.59 a 2.05)
Tamaryn Fox et al / 2020 / Filadelfia, EEUU (139)	Retrospectivo	166/355 (46,7%)	189/355 (53,2%)	45/166 (27,0%)	35/189 (19,0%)	---	---	---	---	---
Willy Sutter et al / 2020 / Francia (140)	Retrospectivo	675/2.851 (23,6%)	2.176/2.851 (76,3%)	121/675 (17,9%)	236/2.176 (10,8%)	155/675 (23,0%)	392/2.176 (18,0%)	---	---	M: HR 1,29 IC 95% (0,97 a 1,69) UCI: HR 1,14 IC 95% (0,88 a 1,47)
Ayan Saha et al / 2020 / Bangladesh, India (141)	Retrospectivo	88/168 (52,3%)	80/168 (47,6%)	53/88 (60,2%)	42/80 (52,5%)	---	---	---	---	---
Leon Abarca et al / 2020 / México (142)	Retrospectivo	166.167/1.280.806 (12,9%)	1.114.639/1.280.806 (87,0%)	25.952/166.167 (26,0%)	41.464/1.114.639 (8,0%)	4.494/166.167 (4,5%)	8.596/1.114.639 (1,6%)	51.429/166.167 (51,7%)	104.677/1.114.639 (20,3%)	M: RP 1,97 IC 95% (1,94 a 2,0). H: RP 1,85 IC 95% (1,84 a 1,88). UCI: RP 1,07 IC 95% (1,03 a 1,11)
S. Ciardullo et al / 2020 / Italia (143)	Retrospectivo	69/373 (18,5%)	304/373 (81,5%)	33/69 (47,8%)	109/304 (35,9%)	13/69 (18,8%)	45/304 (14,8%)	---	---	M: RR: 1,55 IC 95% (1,05 a 2,02)
Alexi Vasbinder et al / 2020 / Estados Unidos (144)	Prospectivo	686/2.044 (33,6%)	1.358/2.044 (66,4%)	116/686 (16,9%)	172/1.358 (12,7%)	---	---	---	---	---
Yan Hui et al / 2020 / China (145)	Retrospectivo	55/167 (32,93%)	112/167 (67,07%)	44/55 (80,0%)	65/112 (58,0%)	---	---	---	---	M: HR: 2,27 IC 95% (1,15 a 4,11)
Dante S. Harbuwono et al / 2020 / Indonesia (146)	Retrospectivo	705/20.481 (3,4%)	19.776/20.481 (96,5%)	150/705 (21,2%)	548 /19.776 (2,7%)	---	---	---	---	M: RR: 1,98 IC 95% (1,57 a 2,51)
Emilio Ortega et al / 2020 / España (125)	Transversal	448/2.069 (21,6%)	1.621/2.069 (78,3%)	118/448 (26,3%)	183/1.621 (11,3%)	94/448 (21,0%)	112/1.621 (6,9%)	---	---	M: OR: 2,32 IC 95% (1,71 a 3,14)
Jacqueline Seiglie et al / 2020 / Estados Unidos (126)	Retrospectivo	178/450 (39,5%)	272/450 (60,4%)	28/178 (15,9%)	22/272 (8,2%)	75/178 (42,1%)	81/272 (29,8%)	---	---	M: OR 2,02 IC 95% (1,01 a 4,03). UCI: OR 1,59 IC 95% (1,01 a 2,52)
Ambrish Mithal et al / 2020 / Nueva Delhi, India (147)	Transversal	189/401 (47,1%)	212/401 (52,8%)	12/189 (6,3%)	3/212 (1,4%)	46/189 (24,3%)	26/212 (12,3%)	---	---	---

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2: DESENLACES CLÍNICOS POR COVID-19. UNA REVISI... 77

Sung-Woo Kim et al / 2020 / Corea del Sur (127)	Retrospectivo	217/1019 (21,3%)	802/1019 (78,7%)	39/217 (18,0%)	32/802 (4,0%)	50/217 (23,0%)	62/802 (7,7%)	---	---	M: OR 3,33 IC 95% (1,83 a 6,05)
Noha M. Elemam et al / 2020 / Emiratos Arabes Unidos (148)	Retrospectivo	111/350 (31,7%)	239/350 (68,2%)	40/111 (36,0%)	24/239 (10,0%)	48/111 (43,2%)	46/239 (19,2%)	---	---	---
Ming Lei et al / 2020 / Guangdong, China (149)	Retrospectivo	24/288 (8,3%)	264/288 (91,6%)	---	---	5/24 (20,8%)	22/264 (8,3%)	---	---	---
Ting Guo et al / 2020 / Hunan, China (150)	Retrospectivo	19/241 (7,8%)	222/241 (92,1%)	0/19 (0,0%)	2/222 (0,9%)	7/19 (36,8%)	35/222 (15,8%)	---	---	---
Sun Joon Moon et al / 2020 / Corea del Sur (128)	Retrospectivo	770/5.307 (14,5%)	4.537/5.307 (85,4%)	94/770 (12,2%)	117/4.537 (2,6%)	---	---	733/770 (95,2%)	4253/4537 (93,7%)	M: OR 2,65 IC 95% (1,89 a 3,72) H: OR 1,07 IC 95% (0,72 a 1,58)
Yan Zhang et al / 2020 / Wuhan, China (151)	Retrospectivo	63/258 (24,4%)	195/258 (75,5%)	7/63 (11,1%)	8/195 (4,1%)	---	---	---	---	M: HR 3,64 IC 95% (1,09 a 12,21)
Alessandro Sticchi et al / 2020 / Italia (152)	Retrospectivo	319/1.656 (19,3%)	1.337/1.656 (80,7%)	97/319 (30,4%)	269/1.337 (20,1%)	184/319 (57,7%)	613/1.337 (45,8%)	---	---	M: HR 1,14 IC 95% (0,86 a 1,49)
Viny Kantroo et al / 2020 / India (153)	Retrospectivo	319/1.192 (26,7%)	873/1.192 (73,2%)	34/319 (10,7%)	39/873 (4,5%)	78/319 (24,5%)	88/873 (10,1%)	---	---	---
Zeming Liu et al / 2020 / Wuhan, China (154)	Retrospectivo	139/934 (14,8%)	795/934 (85,1%)	4/139 (2,9%)	9/795 (1,1%)	---	---	---	---	M: HR 2,13 IC 95% (0,57 a 7,91)
Alamin Alkundi et al / 2020 / Ashford, Reino Unido (155)	Retrospectivo	87/232 (37,5%)	145/232 (62,5%)	40/87 (45,9%)	49/145 (33,7%)	---	---	---	---	---
Joel A. Dave et al / 2020 / Western Cape, Sudáfrica (129)	Retrospectivo	9.305/64.476 (14,4%)	55.171/64.476 (85,5%)	1.434/9.305 (15,4%)	1.559/55.171 (2,8%)	373/9.305 (4,0%)	544/55.171 (1,0%)	4181/9.305 (44,9%)	6706/55.171 (12,2%)	M: OR 3,01 IC 95% (2,76 a 3,28) H: OR 3,73 IC 95% (3,53 a 3,94)
Mi Kyung Kim et al / 2020 / Daegu, Corea del Sur (156)	Retrospectivo	235/1.082 (21,7%)	847/1.082 (78,2%)	44/235 (18,7%)	41/847 (4,8%)	57/235 (24,3%)	73/847 (8,6%)	---	---	M: HR 2,40 IC 95% (1,38 a 4,15)
Seung Min Chung et al / 2020 / Daegu, Corea del Sur (157)	Retrospectivo	29/110 (26,3%)	81/110 (73,6%)	5/29 (17,2%)	1/81 (1,2%)	8/29 (27,6%)	5/81 (6,2%)	---	---	---

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2: DESENLACES CLÍNICOS POR COVID-19. UNA REVISI... 78

Saloua Elamari et al / 2020 / Casablanca, Marruecos (158)	Retrospectivo	25/133 (18,8%)	108/133 (81,2%)	4/25 (16,0%)	10/108 (9,30%)	15/25 (60,0%)	30/108 (27,8%)	---	---	---
Helena C. Maltezou et al / 2020 / Grecia (130)	Retrospectivo	157/2.624 (5,9%)	2.467/2.624 (94,0%)	41/149 (27,5%)	136/1.817 (7,5%)	39/149 (26,2%)	176/1.817 (9,7%)	126/149 (84,5%)	916/1.817 (50,4%)	M: OR 1,66 IC 95% (1,06 a 2,59). UCI: OR 1,53 IC 95% (1,01 a 2,35). H: OR 2,69 IC 95% (1,13 a 6,41)
Shun-Kui Luo et al / 2020 / Hunei, China (159)	Retrospectivo	191/1.331 (14,3%)	1.140/1.331 (85,6%)	26/191 (13,6%)	82/1.140 (7,2%)	22/191 (11,5%)	103/1.140 (9,0%)	---	---	M: HR 0,98 IC 95% (0,62 a 1,54)
Leila Mofakhar et al / 2020 / Juzestán, Irán (160)	Retrospectivo	1.365/16.391 (8,3%)	15.026/16.391 (91,6%)	196/1.365 (14,4%)	495/15.026 (3,3%)	---	---	---	---	---
Yosuke Yakushiji et al / 2020-2021 / Osaka, Japón (131)	Retrospectivo	92/262 (35,1%)	170/262 (64,8%)	21/92 (22,8%)	13/170 (7,6%)	---	---	---	---	M: OR 1,69 IC 95% (0,57 a 5,01)
Marzieh Pazoki et al / 2020 / Teherán, Irán (161)	Retrospectivo	176/574 (30,6%)	398/574 (69,3%)	54/176 (30,7%)	50/398 (12,6%)	---	---	---	---	---
Fatemeh Moghaddam Tabrizi et al / 2020 / West Azerbaijan, Irán (132)	Transversal	127/268 (47,38%)	141/268 (52,61%)	22/127 (17,3%)	8/141 (5,7%)	---	---	---	---	M: OR 3,36 IC 95% 1,17 a 9,66)
Fahad W Ahmed et al / 2020 / Reino Unido (162)	Transversal	140/457 (30,6%)	317/457 (69,3%)	42/140 (30,0%)	101/317 (31,9%)	18/140 (12,9%)	34/317 (10,7%)	---	---	---
Asieh Mansour et al / 2020 / Teherán, Irán (133)	Retrospectivo	111/353 (31,4%)	242/353 (68,5%)	28/111 (25,2%)	63/242 (26,0%)	38/111 (34,2%)	84/242 (34,7%)	---	---	M: OR 0,822 IC 95% (0,44 a 1,53)
Yuya Nishida et al / 2020-2021 / Tokio, Japón (163)	Retrospectivo	84/393 (21,3%)	309/393 (78,6%)	4/84 (4,8%)	8/309 (2,6%)	---	---	---	---	---
Juan Huang et al / 2020 / Wuhan, China (164)	Retrospectivo	256/1.443 (17,7%)	1.187/1.443 (85,2%)	54/256 (21,1%)	83/1.187 (7,0%)	---	---	---	---	---

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2: DESENLACES CLÍNICOS POR COVID-19. UNA REVISI... 79

Jian Shang et al / 2020 / Wuhan, China (165)	Retrospectivo	84/584 (14,3%)	500/584 (85,6%)	17/84 (20,2%)	40/500 (8,0%)	9/84 (10,7%)	29/500 (5,8%)	---	---	M: HR 2,18 IC 95% (1,07 a 4,43)
Azhar Dyusupova et al / 2020 / Kazakhstan (166)	Retrospectivo	31/155 (20,0%)	124/155 (80,0%)	2/31 (6,5%)	0/124 (0,0%)	10/31 (32,3%)	7/124 (5,7%)	---	---	---
Gian Paolo Fadini et al / 2020 / Norte de Italia (167)	Retrospectivo	107/413 (25,9%)	306/413 (74,0%)	15/107 (14,0%)	33/306 (10,8%)	---	---	---	---	---
Fatemeh Ghadamgahi et al / 2020 / Hamadan, Irán (134)	Retrospectivo	459/918 (50,0%)	459/918 (50,0%)	103/459 (0,22%)	48/459 (0,11%)	166/459 (0,36%)	125/459 (0,27%)	---	---	M: OR 2,88 IC 95% (1,80 a 4,69)
Faisal Aziz et al / 2020-2021 / Australia (168)	Retrospectivo	4.971/40.602 (12,2%)	35.631/40.602 (87,8%)	937/4.971 (18,8%)	5632/35.631 (15,8%)	911/4.971 (18,3%)	5057/35.631 (14,2%)	---	---	---
Hui Long et al / 2020 / Wuhan, China (169)	Retrospectivo	336/2.330 (13,7%)	1.994/2.330 (81,5%)	84/336 (25,0%)	279/1.994 (13,9%)	23/336 (12,4%)	55/1.994 (5,2%)	---	---	M: HR: 10,41 (4,59 a 31,84)
Santos Garces et al / 2020-2021 /Brasil (170)	Transversal	102.389/397.600 (25,7%)	295.211/397.600 (74,3%)	41.776/102.389 (40,8%)	85.455/295.211 (28,4%)	---	---	---	---	M: RP 1,15 IC 95% (1,14 a 1,16)
Bertrand Cariou et al / 2020 / Francia (171)	Retrospectivo	2.210/ 4.420 (50,0%)	2.210/ 4.420 (50,0%)	444/ 2.210 (20,1%)	378/ 2.210 (17,1%)	---	---	---	---	M: HR 1,19 IC 95% (0,93, 1,53)
Eduardo A. Oliveira et al / 2020-2021 / Brasil (172)	Retrospectivo	379/21.591 (1,8%)	21.212/ 21.591 (98,2%)	57/379 (15,0%)	1604/21.212 (7,6%)	167/358 (46,6%)	5076/ 19.509 (26,0%)	---	---	---
Zeynep Altin et al / 2020 / Tepecik, Turquía (173)	Retrospectivo	120/341 (35,1%)	221/341 (64,8%)	2/120 (4,2%)	2/221 (2,8%)	---	---	---	---	---
Sufian Khalid et al / 2020 / Sudan del Norte (123)	Transversal	177/400 (44,2%)	223/400 (55,7%)	43/177 (24,3%)	21/223 (9,0%)	---	---	---	---	---
Murujosa AC et al / 2020 / Buenos Aires, Argentina (174)	Transversal	408/6.009 (6,7%)	5.601/6.009 (93,2%)	61/408 (15,0%)	336/ 5.601 (6,0%)	---	---	---	---	---
Abdullah M. Alguwaihes et al / 2020 / Riad, Arabia Saudí (175)	Retrospectivo	300/439 (68,3%)	139/439 (31,6%)	60/300 (20,5%)	17/139 (12,3%)	58/300 (19,3%)	21/139 (15,1%)	---	---	M: HR 1,2 IC 95% (0,7 a 2,3) UCI: HR 1,0 IC 95% (0,7 a 1,7)

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2: DESENLACES CLÍNICOS POR COVID-19. UNA REVISI... 80

D.V. Belikina et al / 2020 / Nizhny Novgorod, Rusia (176)	Transversal	32/64 (50,0%)	32/64 (50,0%)	1/32 (3,1%)	1/32 (3,1%)	6/32 (18,7%)	3/32 (9,3%)	---	---	---
Enzo Bonora et al / 2020 / Italia (177)	Retrospectivo	2.107/19.158 (10,99%)	17.051/19.158 (89,0%)	549/2.107 (26,0%)	1.494/17.051 (7,7%)	182/2.107 (8,6%)	621/17.051 (3,2%)	1.112/2.107 (52,7%)	4.389/17.051 (22,9%)	---
Huilin Koh et al / 2020 / Yishun, Singapur (178)	Retrospectivo	140/1.042 (13,4%)	809/1.042 (77,6%)	4/140 (2,9%)	1/809 (0,1%)	21/140 (15,0%)	5/809 (0,6%)	---	---	UCI: HR 6,15 IC 95% (1,99 a 19,05)
Yu-Feng Xiao et al / 2020 / Wuhan, China (179)	Retrospectivo	325/3.623 (8,9%)	3.298/3.623 (91,0%)	17/325 (5,2%)	79/3.298 (2,4%)	---	---	---	---	---
Ahmed Iqbal et al / 2020 / Sheffield, Inglaterra (180)	Retrospectivo	156/505 (30,8%)	349/505 (69,1%)	54/154 (35,0%)	88/348 (25,2%)	---	---	---	---	---
Mehrnoosh Zakerkish et al / 2020 / suroeste de Irán (135)	Transversal	325/650 (50,0%)	325/650 (50,0%)	57/325 (17,5%)	39/325 (12,0%)	115/325 (35,4%)	90/325 (27,7%)	---	---	M: OR 1,56 IC 95% (1,00 a 2,42) UCI: OR 1,43 IC 95% (1,02 a 1,99)
Shiva Borzouei et al / 2020-2021 / Hamadan, Irán (181)	Trasversal	420/1.680 (25,0%)	1.260/1.680 (75,0%)	85/420 (20,2%)	202/1.260 (16,0%)	---	---	---	---	---
Marc Diedisheim et al / 2020 / Paris, Francia (182)	Retrospectivo	2.459/6.314 (38,9%)	3.855/6.314 (61,0%)	637/2.459 (25,9%)	831/3.855 (21,5%)	---	---	---	---	---
Achille Cernigliaro et al / 2020 / Sicilia, Italia (183)	Retrospectivo	172/2.847 (6,0%)	2.675/2.847 (93,9%)	64/172 (37,2%)	238/2.675 (8,8%)	27/172 (15,6%)	95/2.675 (3,5%)	94/172 (54,6%)	497/2.675 (18,5%)	---
Guozhen Li et al / 2020 / Wuhan, China (136)	Retrospectivo	76/199 (38,1%)	123/199 (61,8%)	11/76 (14,5%)	7/123 (5,7%)	---	---	---	---	M: OR 10,81 (1,89 a 61,74)

Abreviaciones: DM: Diabetes Mellitus, NDM: Sin Diabetes Mellitus, M: Mortalidad, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, H: Hospitalización, OR: Odds Ratio, HR: Hazard Ratio, RR: Riesgo Relativo.

Figura 6. Metaanálisis para el desenlace de mortalidad en pacientes con diabetes (sin especificar el tipo de diabetes) y pacientes sin diabetes con COVID-19

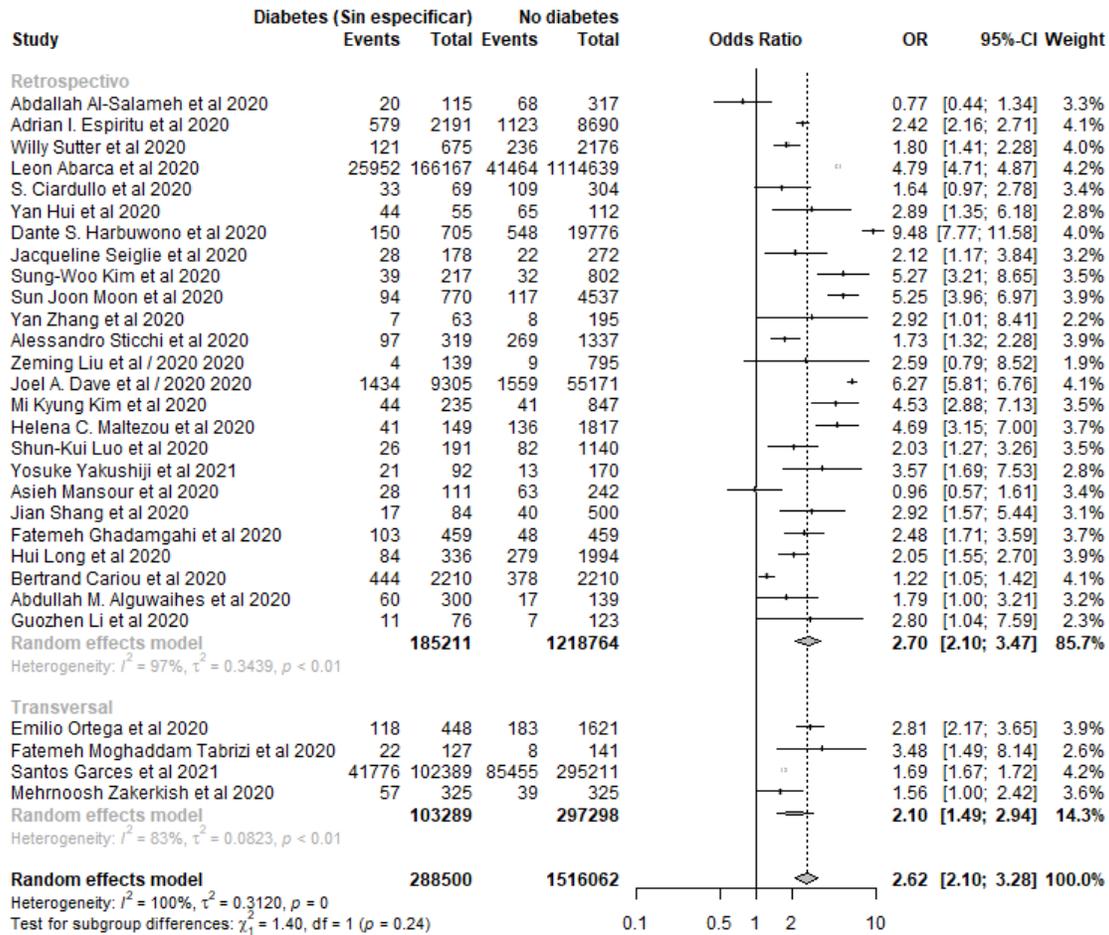


Figura 7. Metaanálisis para el desenlace ingreso a UCI en pacientes con diabetes (sin especificar el tipo de diabetes) y pacientes sin diabetes con COVID-19

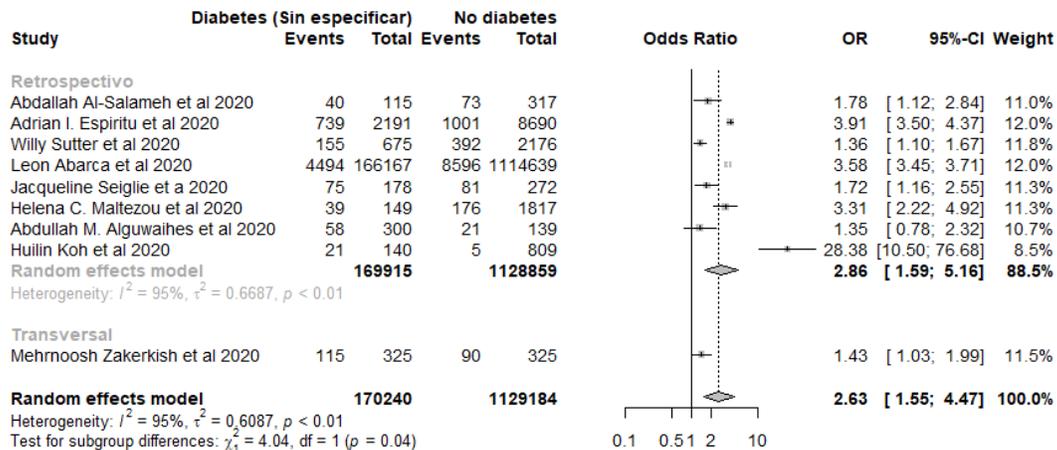
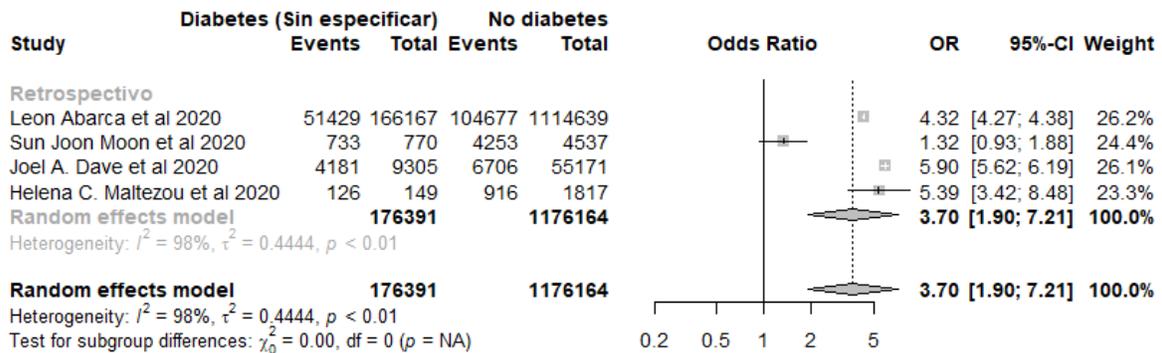


Figura 8. Metaanálisis para el desenlace hospitalización en pacientes con diabetes (sin especificar el tipo de diabetes) y pacientes sin diabetes con COVID-19



7.5 Resultados para los estudios que evalúan a pacientes diabéticos tipo 1 y pacientes sin diabetes con COVID-19

7.5.1 Características de los estudios incluidos y calidad metodológica

En la **Tabla 4** se especifica la evaluación del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios que evaluaron a pacientes con COVID-19 y diabetes tipo 1, en comparación a pacientes sin diabetes. A nivel general el 80% de los estudios reportaron buena calidad metodológica y el 20% de los artículos calidad metodológica regular, no hubo artículos con calidad metodológica deficiente (**Figura 9**). En el caso de los resultados según los dominios de riesgo de sesgo (*¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.*) se observa que el 100% de estudios incluidos presentan bajo riesgo de sesgo en los dominios de pregunta y objetivo, definición de población de estudio, tasa de participación de al menos 50%, selección de participantes de la misma población, definición de medidas de exposición y pérdidas del 20% y menos. Para los dominios justificación del tamaño de muestra el 60% de los estudios presentó alto riesgo de sesgo, y para las categorías de evaluación de la exposición antes del resultado, definición de medidas de resultado y ajuste estadístico para variables de confusión, cada uno presentó un 20% en el riesgo alto de sesgo. Adicionalmente, el 100% de los estudios presentaron riesgo poco claro de sesgo en el dominio de evaluación de resultados cegados.

Las características sociodemográficas y clínicas de los estudios incluidos se encuentran en la **Tabla 5**. Se incluyeron 5 estudios, de estos el 80% (4 estudios) se realizaron en el año 2020 y el 20% (1 estudio) entre los años 2020 y 2021. Dos estudios fueron de Estados Unidos, uno de Reino Unido, uno de Sudan del Norte y otro de Turquía. El 60% (3 estudios) recolectaron información proveniente de población general y el 40% (2 estudios) de pacientes hospitalizados. Con relación al tipo de diseño epidemiológico tres estudios fueron retrospectivos, un estudio prospectivo y otro estudio transversal.

Los desenlaces evaluados entre pacientes con diabetes tipo 1 y pacientes sin diabetes con COVID-19 se encuentra en la **Tabla 6**. El 80% (4 estudios) de los artículos presenta información para el desenlace de mortalidad, el 40% (2 estudios) para el desenlace de ingreso a UCI y el 60% (3 estudios) para el desenlace de hospitalización y cuatro estudios presentaron ajuste multivariado para potenciales confusores en algunos desenlaces. El tamaño de muestra de los estudios incluidos osciló entre 400 y 269.674 pacientes.

7.5.2 Desenlace de mortalidad entre pacientes diabéticos tipo 1 en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19

Para el desenlace de mortalidad se obtuvo un OR de 2,77 (IC 95% (0,22 a 35,33), I^2 99%, τ^2 3,3447, p de heterogeneidad < 0,01) entre los pacientes con COVID-19 y diabetes tipo 1 en comparación los pacientes sin diabetes y COVID-19 (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). Dado que solo se incluyó en el análisis a dos estudios no se realizó análisis por subgrupos ni pruebas de detección de sesgo de publicación. El análisis de sensibilidad de igual forma refleja la inconsistencia en los resultados obtenidos (**Figura S16**).

7.5.3 Desenlace de ingreso a UCI entre pacientes diabéticos tipo 1 en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19

En el caso de ingreso a UCI en pacientes con diabetes tipo 1, solamente hubo un estudio en el cual se reportó en la metodología un análisis ajustado por confusores para

el desenlace de interés. Por tal motivo, no se utilizó los datos crudos de este estudio para construir el metaanálisis.

7.5.4 Desenlace hospitalización entre pacientes diabéticos tipo 1 en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19

En el caso del desenlace de hospitalización se obtuvo un OR de 2,43 (IC 95% (1,98 a 2,98), I^2 0%, $\tau^2 < 0,0001$, p de heterogeneidad = 0,45) (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). Dado que solo se incluyó en el análisis a tres estudios no se realizó análisis por subgrupos ni pruebas de detección de sesgo de publicación. El análisis de sensibilidad de igual forma refleja consistencia de los resultados tanto en la magnitud como en la dirección del efecto, así como en la significancia estadística y en la precisión de los intervalos de confianza (**Figura S17**).

7.5.5 Metaanálisis con Odds Ratio ajustado para los desenlaces de mortalidad, ingreso a UCI y hospitalización

De igual forma se realizó metaanálisis con los OR ajustados de los artículos que reportaban resultados multivariados para alguno de los desenlaces. Para el caso de mortalidad se incluyó dos estudios (120,122) y para el desenlace de hospitalización se incluyó tres estudios (121,122,184). Para el desenlace de ingreso a UCI no se realizó metaanálisis con medidas ajustadas debido a que solo un estudio reportó OR multivariado (122). Por ende, para el desenlace de mortalidad se obtuvo un OR de 2,80 IC 95% (0,59 a 13,33) para pacientes con diabetes tipo 1 en comparación a pacientes sin diabetes con COVID-19, con un I^2 de 94,97% (**Figura S18**) y para el desenlace de hospitalización se obtuvo un OR de 2,20 IC 95% (1,55 a 3,09) con un I^2 de 37,13% (**Figura S19**).

Figura 9. Calidad metodológica a nivel general de los estudios que evalúan a pacientes diabéticos tipo 1 y no diabéticos con COVID-19

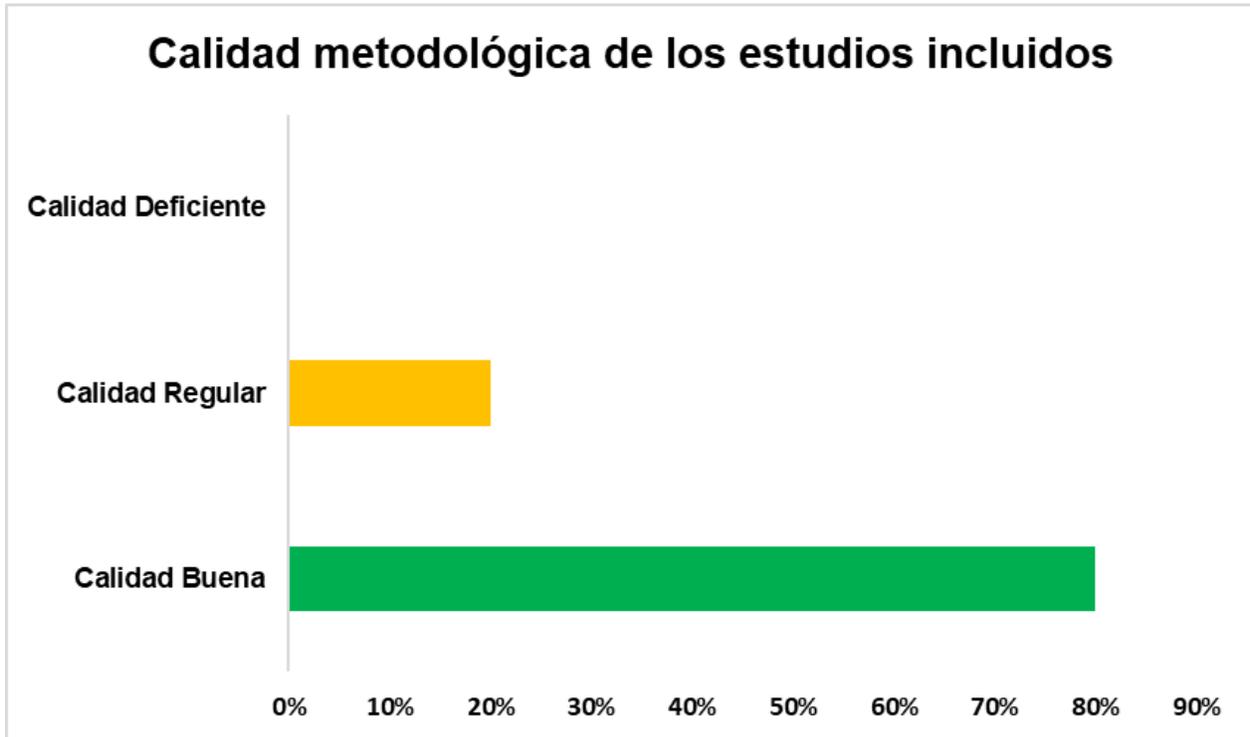


Figura 10. Riesgo de sesgo en cada uno de los dominios analizados para los estudios que evalúan a pacientes diabéticos tipo 1 y no diabéticos con COVID-19

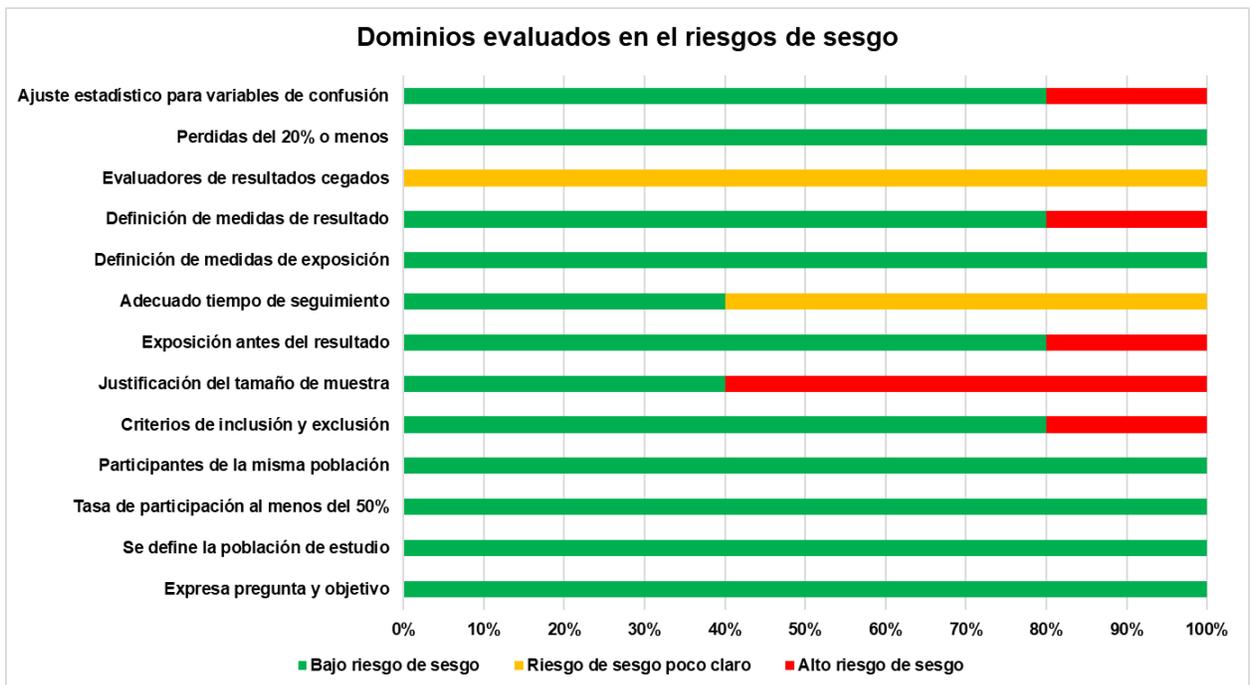


Tabla 4. Evaluación del riesgo de sesgo en estudios de pacientes diabéticos tipo 1 y no diabéticos con COVID-19 (Estudios de cohorte y transversales)

Estudio	Expresa pregunta y objetivo	Se define la población de estudio	Tasa de participación al menos del 50%	Participantes de la misma población	Criterios de inclusión y exclusión	Justificación del tamaño de muestra	Exposición antes del resultado	Adecuado tiempo de seguimiento	Definición de medidas de exposición	Definición de medidas de resultado	Evaluadores de resultados cegados	Perdidas del 20% o menos	Ajuste estadístico para variables de confusión	Resultado	Calidad
Catherine E. Barret et al (120)														10/13	Buena
Justin M. Gregory et al (27)														10/13	Buena
Adrian H. Heald et al (184)														12/13	Buena
Sufian Khalid et al (123)														7/13	Regular
Ibrahim Demirci et al (122)														11/13	Buena

Abreviaturas: Color verde (Bajo riesgo de sesgo), Color rojo (Alto riesgo de sesgo), Color amarillo (Riesgo poco claro de sesgo).

Tabla 5. Características sociodemográficas y clínicas en diabéticos tipo 1 y no diabéticos con COVID-19

Autor / Año / Lugar de estudio	Población de estudio	Edad, años. Media ± SD Mediana (IQR)		Sexo n (%)		Comorbilidades n (%)	
		DMT1	NDM	DMT1	NDM	DMT1	NDM
Catherine E. Barret et al / 2020 / Estados Unidos (120)	269.674 pacientes hospitalizados	---	----	M: 940/1.849 (50,8%)	M: 79.177/156.982 (50,4%)	HTA: 812 (43,9%) ECV: 455 (24,6%) O: 467 (25,3%)	HTA: 68.532 (43,7%) ECV: 26.210 (16,7%) O: 39.407 (25,1%)
Justin M. Gregory et al / 2020 / Estados Unidos (27)	6.451 pacientes de población general	37 (21–51)	33 (23–48)	M: 17/40 (42,5%)	M: 2.871/6.138 (46,8%)	HTA: 13 (33,0%)	HTA: 568 (9,0%)
Adrian H. Heald et al / 2020-2021 / Gran Manchester, Reino Unido (184)	3.435 pacientes de población general	39,4 (17,4)	39,0 (17,0)	---	---	HTA: 197 (22,9%)	HTA: 257 (10,0%)
Sufian Khalid et al / 2020 / Sudan del Norte (123)	400 pacientes adultos hospitalizados	---	---	---	---	---	---

Ibrahim Demirci et al / 2020 / Turquía (122)	148.749 pacientes de población general	41 (36)	38 (21)	M: 103/163 (63,2%)	M: 63.703/115.108 (55,3%)	HTA: 110 (67,5%) EAC: 65 (39,9%) O: 5 (18,5%)	HTA: 28.497 (24,8%) EAC: 9.488 (8,2%) O: 2.136 (21,0%)
--	--	---------	---------	--------------------	---------------------------	---	--

Abreviaturas: DMT1: Diabetes Mellitus Tipo 1, NDM: Sin Diabetes Mellitus, M: Masculino, F: Femenino, HTA: Hipertensión, ECV: Enfermedad Cardiovascular, EC: Enfermedad coronaria, EVC: Enfermedad Vasculat Cerebral, EAC: Enfermedad de la arteria coronaria, ICG: Insuficiencia cardiaca congestiva.

Tabla 6. Desenlaces clínicos en pacientes diabéticos tipo 1 y no diabéticos con COVID-19

Autor / Año / Lugar de estudio	Diseño del estudio	Total, pacientes n (%)		Mortalidad n (%)		Ingreso UCI n (%)		Hospitalización n (%)		Medida ajustada
		DMT1	NDM	DMT1	NDM	DMT1	NDM	DMT1	NDM	
Catherine E. Barret et al / 2020 / Estados Unidos (120)	Retrospectivo	1.849/269.674 (0,6%)	156.982/269.674 (58,2%)	177/1.849 (9,6%)	19.126/156.982 (12,2%)	---	---	---	---	M: OR 1,32 IC 95% (1,12 a 1,55)
Justin M. Gregory et al / 2020 / Estados Unidos (27)	Prospectivo	40/6.451 (0,6%)	6.138/6.451 (95,1%)	0/40 (0,0%)	28/6.138 (0,5%)	2/40 (5,0%)	37/6.138 (0,6%)	9/40 (22,5%)	435/6.138 (7,1%)	H: OR 3,90 IC 95% (1,75 a 8,69)
Adrian H. Heald et al / 2020-2021 / Gran Manchester, Reino Unido (184)	Retrospectivo	862/3.435 (25,0%)	2.573/3.435 (74,9%)	---	---	---	---	86/862 (10,0%)	120/2.573 (4,7%)	H: OR 2,3 (1,58 a 3,55)
Sufian Khalid et al / 2020 / Sudan del Norte (123)	Transversal	55/400 (13,7%)	223/400 (55,7%)	19/55 (35,8%)	21/223 (9,0%)	---	---	---	---	---
Ibrahim Demirci et al / 2020 / Turquía (122)	Retrospectivo	163/148.749 (0,1%)	115.108/148.749 (77,3%)	26/163 (16,0%)	2095/115.108 (1,8%)	31/163 (31,6%)	4371/115.108 (9,8%)	99/163 (60,7%)	44648/115.108 (38,8%)	M: OR 6,44 IC 95% (3,27 a 12,67) *UCI: OR 3,78 IC 95% (2,08 a 6,84) H: OR 1,74 IC 95% (1,21 a 2,50)

Abreviaciones: DM: Diabetes Mellitus, NDM: Sin Diabetes Mellitus, M: Mortalidad, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, H: Hospitalización, OR: Odds Ratio, HR: Hazard Ratio, RR: Riesgo Relativo. *UCI y/o Intubación.

Figura 11. Metaanálisis para el desenlace de mortalidad en pacientes con diabetes tipo 1 y pacientes sin diabetes con COVID-19.

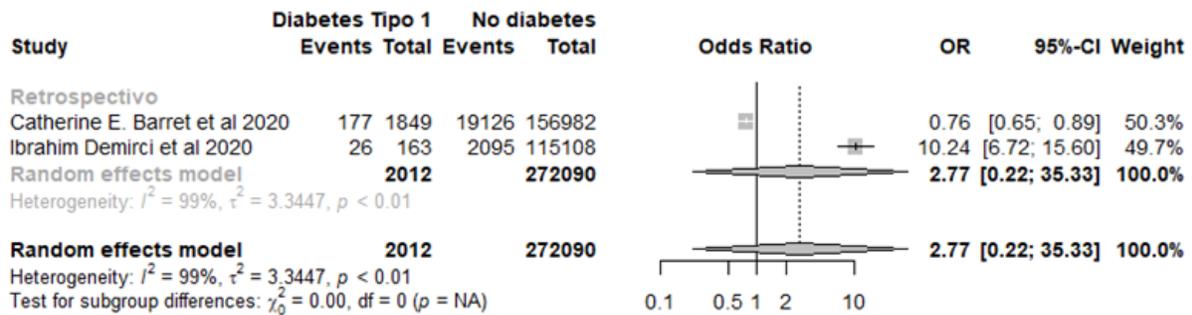
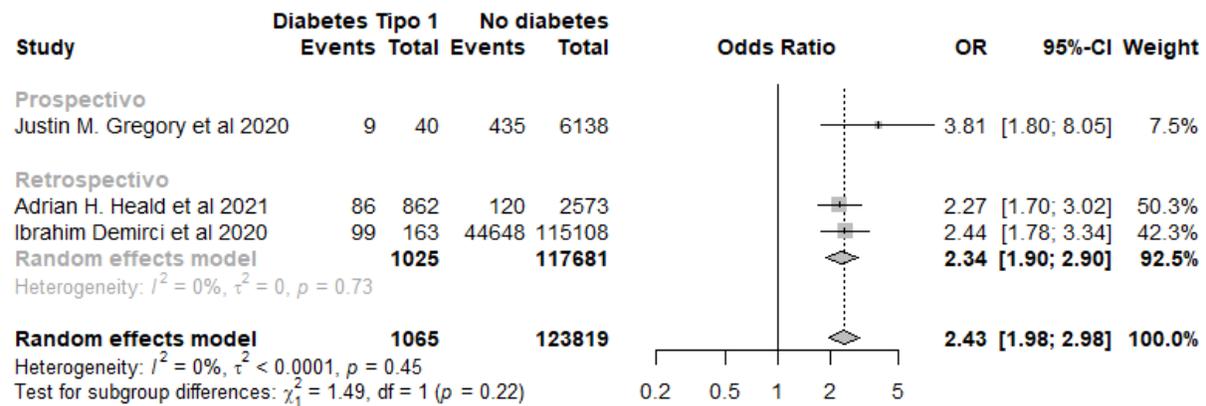


Figura 12. Metaanálisis para el desenlace hospitalización en pacientes con diabetes tipo 1 y pacientes sin diabetes con COVID-19.



7.6 Resultados para los estudios que evalúan a pacientes diabéticos tipo 2 y pacientes sin diabetes con COVID-19

7.6.1 Características de los estudios incluidos y calidad metodológica

En la **Tabla 7** se sintetiza el riesgo de sesgo en cada uno de los 34 estudios incluidos según dominios y calificación de la calidad metodológica para pacientes con diabetes tipo 2 y COVID-19. En términos globales el 46% de los estudios incluidos presentaron buena calidad metodológica, el 43% de los artículos presentaron una calidad metodológica regular y el 11% restante presentó una deficiente calidad metodológica (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). Con respecto a los dominios

evaluados en el riesgo de sesgo (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.) se encontró que los criterios de pregunta y objetivo, definición de población de estudio, tasa de participación de al menos 50%, participantes seleccionados de la misma población y registro de pérdidas del 20% o menos, presentaron en el 100% de los artículos bajo riesgo de sesgo. Por su parte el 76,4%, el 23,5% y el 32,3% de los estudios presentaron alto riesgo de sesgo en los dominios justificación del tamaño de muestra, definición de medidas de resultado y ajuste estadístico para variables de confusión respectivamente. Finalmente, el 67,6%, el 11,7% y el 100% de los artículos presentaron riesgo poco claro de sesgo en los dominios adecuado tiempo de seguimiento, definición de medidas de exposición y evaluadores de resultados cegados respectivamente.

En la **Tabla 8** se encuentra la síntesis de las características sociodemográficas y clínicas de los estudios primarios incluidos. Se evidencia que el 94,2% (32 estudios) se realizaron durante el primer año de la pandemia y el 5,8% (2 estudios) fueron realizados durante los años 2020 y 2021. Con respecto al lugar de estudio las frecuencias más altas observadas de artículos incluidos fueron en China con 8 estudios (23,5%), Estados Unidos con 5 estudios (14,7%) y Turquía con 3 estudios (8,8%). Dos estudios (5,9%) fueron de diseño prospectivo, 28 estudios (82,3%) de diseño retrospectivo y 4 estudios (11,8%) de diseño transversal. A nivel de población de estudio 6 artículos (17,6%) se realizaron en población general con COVID-19 y 28 artículos (82,4%) se realizaron en población hospitalizada con COVID-19. El tamaño de muestra de los artículos incluidos osciló entre 88 y 269.674 pacientes.

Las características de los desenlaces evaluados para los pacientes con diabetes tipo 2 en comparación a pacientes sin diabetes con COVID-19 se expresan en la

Tabla 9. En términos generales 33 estudios (97,0%) reportaron frecuencias absolutas y porcentuales para el desenlace de mortalidad, 15 artículos (44,1%) reportan resultados para el desenlace de ingreso a UCI y solo 4 artículos (11,7%) para el desenlace de hospitalización. El 44,1% (15 artículos) presentan medidas de asociación ajustada por potenciales confusores para alguno de los desenlaces evaluados.

7.6.2 Desenlace de mortalidad entre pacientes diabéticos tipo 2 en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19

Al realizar el metanálisis para el desenlace de mortalidad (**Figura 15**) se obtuvo un OR de 2,54 IC 95% (1,84 a 3,51) para los pacientes con COVID-19 y diabetes tipo 2 en comparación a los pacientes sin diabetes con COVID-19. Se presentó una alta heterogeneidad con un valor de I^2 del 93% y un τ^2 de 0,3073. El gráfico de Funnel Plot (**Figura S20**) sugiere la presencia de sesgo de publicación para el conjunto de estudios, lo cual es confirmado por medio la prueba de Egger, con un valor de p de 0,0329, por lo tanto, hay evidencia estadística para concluir que existe sesgo de publicación con un valor de alfa de 0,1 (**Figura S21**).

Al analizar los resultados para explorar las posibles fuentes de heterogeneidad se realizó subgrupos según la población de estudio, el lugar de estudio y el tamaño de muestra utilizado. Para los resultados según lugar de estudio se obtuvo un OR de 1,57 (IC 95% (1,33 a 1,86), I^2 92%, τ^2 0,0232, p de heterogeneidad < 0,01) para los estudios realizados en Europa; un OR de 2,92 (IC 95% (2,05 a 4,15), I^2 92%, τ^2 0,1747, p de heterogeneidad < 0,01) para los artículos realizados en Asia, y un OR de 4,08 (IC 95% (0,62 a 26,66), I^2 96%, τ^2 0,7688, p de heterogeneidad < 0,01) para los estudios realizados en la región de las Americas. Adicionalmente se obtuvo un valor de p < 0,01 en la prueba de diferencias de subgrupos según lugar de estudio (**Figura S22**). Al analizar los resultados según población de estudio (**Figura S23**) se obtuvo un OR para mortalidad en población hospitalizada de 2,18 (IC 95% (1,73 a 2,76), I^2 88%, τ^2 0,1121, p de heterogeneidad < 0,01) y para población general un OR de 4,07 (IC 95% (1,19 a 13,98), I^2 97%, τ^2 1,1306, p de heterogeneidad < 0,01) con un valor de p para la diferencia de subgrupos = 0,33.

Finalmente, para los estudios con un tamaño de muestra ≥ 300 participantes el OR fue de 2,39 (IC 95% (1,81 a 3,51), I^2 68%, τ^2 0,0694, p de heterogeneidad < 0,01), y para los estudios de base poblacional el OR fue de 2,63 (IC 95% (1,50 a 4,59), I^2 96%, τ^2 0,5423, p de heterogeneidad < 0,01) con un valor de p para diferencia de subgrupos = 0,77 (**Figura S24**).

Se observa que el valor de la heterogeneidad fue mucho menor al analizar los resultados según el tamaño de muestra utilizado, lo que permite postular a este subgrupo como posible fuente de heterogeneidad en los hallazgos obtenidos. Sin embargo, al realizar análisis de sensibilidad omitiendo uno a uno cada estudio incluido, y comparando los estimadores globales obtenidos en el metanálisis, se observa consistencia en los resultados tanto en la magnitud como en la dirección del efecto del estimador global (OR), siendo estadísticamente significativos y precisos, lo que aporta solidez a los resultados a pesar de la alta heterogeneidad evidenciada (**Figura S25**).

7.6.3 Desenlace ingreso a UCI entre pacientes diabéticos tipo 2 en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19

Para el desenlace de ingreso a UCI solo dos estudios reportaban en su metodología un ajuste multivariado para el desenlace de interés. Al realizar el metanálisis con las frecuencias crudas se obtuvo un OR de 1,89 (IC 95% (0,86 a 4,13), I^2 92%, τ^2 0,2932, p de heterogeneidad < 0,01) (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). No se realiza gráfico ni prueba de sesgo de publicación dada la poca cantidad de estudios incluidos. En el análisis de sensibilidad se evidencia la inconsistencia de este hallazgo (**Figura S26**).

7.6.4 Desenlace hospitalización entre pacientes diabéticos tipo 2 en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19

Para el caso del desenlace de hospitalización en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación a pacientes sin diabetes solo un estudio realizó cálculo de medidas ajustadas, por lo cual, no se disponía de datos crudos para la realización del metaanálisis.

7.6.5 Metaanálisis con Odds Ratio ajustado para los desenlaces de mortalidad, ingreso a UCI y hospitalización

De igual forma se realizó metaanálisis con los OR ajustados de los artículos que reportaban resultados multivariados para alguno de los desenlaces. Para el resultado de mortalidad se incluyó 9 estudios (121,185–192) y para el desenlace de ingreso a UCI se incluyó los OR ajustados de 3 estudios (185,191,192). En el caso del desenlace de mortalidad se obtuvo un OR de 1,43 IC 95% (1,20 a 1,69) con una heterogeneidad del 88,5% (**Figura S27**) y para el desenlace de ingreso a UCI un OR de 1,40 IC 95% (1,02 a 1,91) con una heterogeneidad del 56,1% (**Figura S28**).

Figura 13. Calidad metodológica a nivel general de los estudios que evalúan a pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos con COVID-19

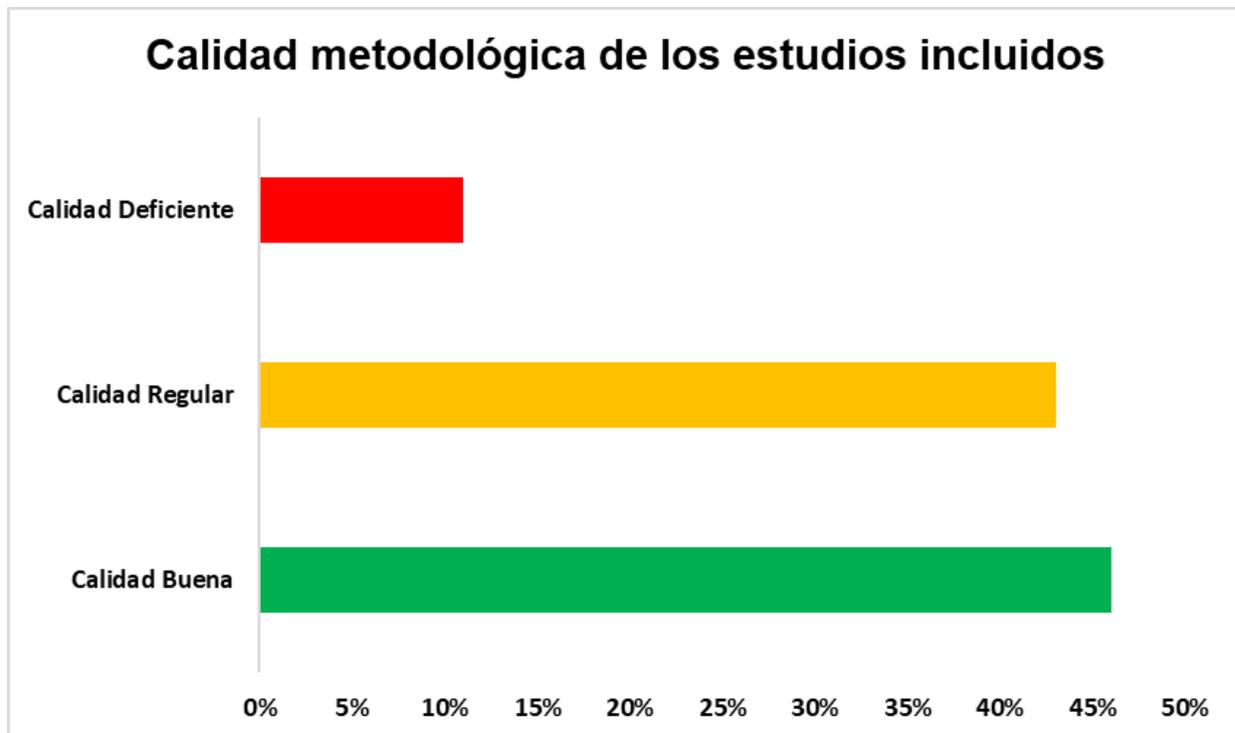


Figura 14. Riesgo de sesgo en cada uno de los dominios analizados para los estudios que evalúan a pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos con COVID-19

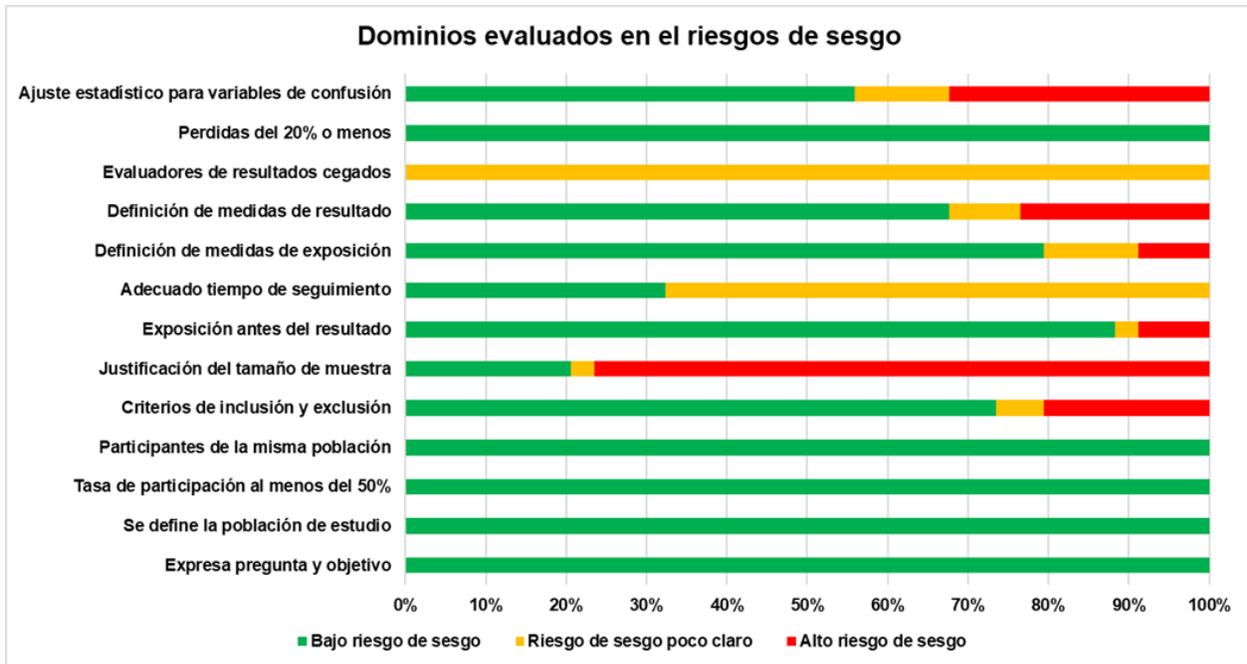


Tabla 7. Evaluación del riesgo de sesgo en estudios de pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos con COVID-19 (Estudios de cohorte y transversales)

Estudio	Expresa pregunta y objetivo	Se define la población de estudio	Tasa de participación al menos del 50%	Participantes de la misma población	Criterios de inclusión y exclusión	Justificación del tamaño de muestra	Exposición antes del resultado	Adecuado tiempo de seguimiento	Definición de medidas de exposición	Definición de medidas de resultado	Evaluadores de resultados cegados	Perdidas del 20% o menos	Ajuste estadístico para variables de confusión	Resultado	Calidad
Ji Hong You et al (185)														9/13	Regular
Pei Zhang et al (193)														8/13	Regular
Xueqi Cheng et al (186)														9/13	Regular
Alper Sonmez et al (187)														11/13	Buena
Zihui Xu et al (194)														8/13	Regular
Catherine E. Barret et al (120)														10/13	Buena
Arun Raghavan et al (188)														9/13	Regular
Shayesteh Khalili et al (195)														8/13	Regular
Xiaoyan Chen et al (196)														10/13	Buena
Ashraf Soliman et al (197)														8/13	Regular
Justin M. Gregory et al (27)														10/13	Buena
Ilhan Satman et al (198)														10/13	Buena
Yuanyuan Fu et al (199)														10/13	Buena
AliReza Estedlal et al (200)														8/13	Regular
Abdullah Alshukry et al (201)														8/13	Regular
Ekta Shrestha et al (202)														9/13	Regular
Yingyu Chen et al (203)														7/13	Deficiente
Egidia Miftode et al (204)														9/13	Regular
Jasbir Makker et al (205)														10/13	Buena
Dilaram Acharya et al (206)														7/13	Deficiente
Adrian H. Heald et al (189)														11/13	Buena
Miguel-Yanes et al (190)														11/13	Buena
Sathya Krishnasamy et al (191)														10/13	Buena
Mohammed Badedi et al (207)														9/13	Regular
Joana Nicolau et al (208)														6/13	Deficiente
Sufian Khalid et al (123)														7/13	Deficiente
John M. Dennis et al (209)														12/13	Buena
Lihua Zhu et al (210)														11/13	Buena

Marco Mirani et al (211)															10/13	Buena
Ebaa Al-Ozairi et al (192)															8/13	Regular
Ibrahim Demirci et al (122)															11/13	Buena
Zhiyang WANG et al (212)															10/13	Buena
T. Yu. Demidova et al (213)															9/13	Regular
Strongin, L. G et al (214)															9/13	Regular

Abreviaturas: Color verde (Bajo riesgo de sesgo), Color rojo (Alto riesgo de sesgo), Color amarillo (Riesgo poco claro de sesgo).

Tabla 8. Características sociodemográficas y clínicas en diabéticos tipo 2 y no diabéticos con COVID-19

Autor / Año / Lugar de estudio	Población de estudio	Edad, años. Media ± SD Mediana (IQR)		Sexo n (%)		Comorbilidades n (%)	
		DMT2	NDM	DMT2	NDM	DMT2	NDM
Ji Hong You et al / 2020 / Corea del Sur (185)	5.473 pacientes de población general	---	---	M: 279/495 (56,4%)	M: 2.160/4.978 (43,4%)	HTA: 316 (63,8%) IAM: 84 (17,0%) EVC: 106 (21,4%)	HTA: 748 (15,0%) IAM: 142 (2,9%) EVC: 226 (4,5%)
Pei Zhang et al / 2020 / Wuhan, China (193)	131 pacientes hospitalizados	68 (62–75)	67 (62–71)	M: 28/50 (56,0%)	M: 43/81 (53,1%)	HTA: 24 (48,0%) EC: 6 (12,0%) EVC: 3 (6,0%)	HTA: 27 (33,3%) EC: 9 (11,1%) EVC: 3 (3,7%)
Xueqi Cheng et al / 2020 / Xiangyang, China (186)	407 pacientes hospitalizados	56 (45–64)	47 (35–57)	M: 29/50 (54,0%)	M: 166/357 (46,5%)	HTA: 18 (36,0%) ECV: 6 (12,0%)	HTA: 47 (13,2%) ECV: 15 (4,2%)
Alper Sonmez et al / 2020 / Turquía (187)	18.426 pacientes hospitalizados	61 (17)	61 (17)	M: 3.990/9.213 (43,3%)	M: 3.990/9.213 (43,3%)	HTA: 7.948 (86,3%) O: 870 (54,8%) EC: 4.362 (47,3%)	HTA: 5.741 (62,3%) O: 344 (37,1%) EC: 2.524 (27,4%)
Zihui Xu et al / 2020 / Wuhan, China (194)	364 pacientes hospitalizados	66 (57-73)	64 (52-73)	M: 62/114 (54,4%)	M: 144/250 (57,6%)	---	---
Catherine E. Barret et al / 2020 / Estados Unidos (120)	269.674 pacientes hospitalizados	---	---	M: 59.149/ 110.843 (53,4%)	M: 79.177/ 156.982 (50,4%)	HTA: 67.233 (60,7%) O: 45.461 (41,0%) ECV: 35.335 (31,9%)	HTA: 68.532 (43,7%) O: 39.407 (25,1%) ECV: 26.210 (16,7%)
Arun Raghavan et al / 2020 / Chennai, Tamil Nadu, India (188)	845 pacientes hospitalizados	60 ± 13	51 ± 17	M: 285/423 (67,4%)	M: 268/422 (63,5%)	HTA: 247 (58,4%) EVC: 1 (0,2%) EAC: 68 (16,1%)	HTA: 105 (24,9%) ECV: 1 (0,2%) EAC: 45 (10,7%)
Shayesteh Khalili et al / 2020 / Teherán, Irán (195)	254 pacientes hospitalizados	66,3 ± 12,5	65,0 ± 12,5	M: 71/127 (55,9%)	M: 71/127 (55,9%)	HTA: 68 (53,5%) EVC: 16 (12,6%) EC: 39 (30,7%)	HTA: 41 (32,3%) EVC: 5 (3,9%) EC: 25 (19,7%)
Xiaoyan Chen et al / 2020 / Wuhan, China (196)	1.105 pacientes hospitalizados	63,4 ± 12,8	55,3 ± 14,5	M: 82/138 (59,4%)	M: 522/967 (54,0%)	HTA: 76 (55,1%) EC: 21 (15,2%)	HTA: 228 (23,6%) EC: 38 (3,9%)

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2: DESENLACES CLÍNICOS POR COVID-19. UNA REVISI... 96

Ashraf Soliman et al / 2020 / Catar (197)	299 pacientes adultos hospitalizados	52,1 ± 12,67	36,22 ± 11,43	----	---	HTA: 31 (52,5%) EC: 4 (6,7%) EVC: 3 (5,0%)	HTA: 15 (6,1%) EC: 1 (0,4%) EVC: 1 (0,4%)
Justin M. Gregory et al / 2020 / Estados Unidos (27)	6.451 pacientes de población general	58 (49–97)	33 (23–48)	M: 153/273 (56,0%)	M: 2.871/6.138 (46,8%)	HTA: 194 (71,0%)	HTA: 568 (9,0%)
Ilhan Satman et al / 2020 / Estambul, Turquía (198)	92.945 pacientes adultos de población general	53 (22)	38 (20)	M: 8965/21.180 (42,3%)	M: 39.471/71.765 (55,0%)	HTA: 14.054 (66,4%) O: 1.128 (50,2%) IC: 1.676 (7,9%) EAC: 6.205 (29,3%)	HTA: 16.328 (22,8%) O: 964 (20,5%) IC: 868 (1,2%) EAC: 4.893 (6,8%)
Yuanyuan Fu et al / 2020 / Wuhan, China (199)	382 pacientes adultos hospitalizados	68 (61–75)	60 (48–67)	M: 53/108 (49,0%)	M: 140/274 (51,0%)	HTA: 65 (60,1%) ECV: 21 (19,4%)	HTA: 79 (28,8%) ECV: 27 (9,8%)
AliReza Estedlal et al / 2020 / Provincia iraní de Fars, Irán (200)	406 pacientes adultos hospitalizados	---	---	M: 63/107 (58,9%)	M: 178/299 (59,5%)	HTA: 38 (35,5%) ECV: 28 (26,2%)	HTA: 41 (13,7%) ECV: 40 (13,4%)
Abdullah Alshukry et al / 2020 / Kuwait (201)	417 adultos pacientes hospitalizados	56,4 ± 11,6	39,5 ± 16,5	M: 93/144 (64,6%)	M: 169/273 (61,9%)	HTA: 83 (57,6%) ECV: 27 (18,8%)	HTA: 40 (14,7%) ECV: 12 (4,4%)
Ekta Shrestha et al / 2020 / Illinois, Estados Unidos (202)	147 pacientes hospitalizados	73 (59–76)	74 (58–80)	F: 30/73 (41,1%)	F: 28/74 (37,8%)	HTA: 60 (82,2%) ICC: 9 (12,3%) EAC: 10 (13,7%)	HTA: 41 (55,4%) ICC: 11 (14,9%) EAC: 9 (12,2%)
Yingyu Chen et al / 2020 / Hubei, China (203)	208 pacientes hospitalizados mayores de 45 años	65 (58–71)	62 (53–69)	F: 54/96 (56,3%)	F: 53/112 (47,3%)	HTA: 56 (58,3%) EC: 17 (17,7%) EVC: 4 (4,2%)	HTA: 35 (31,3%) EC: 9 (8,0%) EVC: 9 (8,0%)
Egidia Miftode et al / 2020 / Iasi, Rumania (204)	3985 pacientes adultos hospitalizados	---	---	---	---	HTA: 197 (31,1%) O: 155 (24,5%)	HTA: 825 (24,6%) O: 626 (18,6%)
Jasbir Makker et al / 2020 / Nueva York, Estados Unidos (205)	843 pacientes adultos hospitalizados	65,3 ± 13,9	58,6 ± 17,5	M: 368/626 (58,7%)	M: 69/107 (64,4%)	HTA: 482 (77,2%) ICC: 75 (12,0%) EAC: 97 (15,5%)	HTA: 52 (48,6%) ICC: 9 (8,4%) EAC: 6 (5,6%)
Dilaram Acharya et al / 2020 / Corea del Sur (206)	324 pacientes hospitalizados	69,8 ± 13,5	51,9 ± 21,4	M: 20/55 (36,4%)	M: 115/269 (42,8%)	HTA: 32 (58,2%) ECV: 8 (14,6%) EVC: 7 (12,7%)	HTA: 48 (17,8%) ECV: 11 (4,1%) EVC: 14 (5,2%)
Adrian H. Heald et al / 2020-2021 / Gran Manchester, Inglaterra (189)	53.390 pacientes de población general	62,9 (14,4)	62,0 (14,4)	M: 7.749/13.807 (56,1%)	M: 21.529/39.583 (54,4%)	HTA: 7.686 (55,7%)	HTA: 11.746 (29,7%)
Miguel-Yanes et al / 2020 / España (190)	203.488 pacientes mayores de 30	73,3 ± 12,5	65,9 ± 16,3	F: 18.250/45.620 (40,0%)	F: 69.726/157.868 (44,1%)	IAM: 2.767 (6,0%) ICC: 5.779 (12,6%)	IAM: 4.056 (2,5%) ICC: 10.030 (6,3%) O: 15.147 (9,5%)

	años hospitalizados					Obesidad: 8.065 (17,6%)	
Sathya Krishnasamy et al / 2020-2021 / Estados Unidos (191)	1645 pacientes adultos hospitalizados	67 (58-75)	62 (50-74)	M: 326/634 (51,0%)	M: 429/886 (48,0%)	HTA: 527 (83,0%) O: 388 (61,0%) EAC: 172 (27,0%)	HTA: 495 (56,0%) O: 421 (48,0%) EAC: 120 (14,0%)
Mohammed Badedi et al / 2020 / Jazan, Arabia Saudita (207)	412 pacientes adultos de población general	---	---	M: 56/86 (65,1%)	M: 200/326 (61,3%)	O: 32 (37,2%)	O: 66 (20,2%)
Joana Nicolau et al / 2020 / Área Mediterránea (208)	140 pacientes adultos hospitalizados	73,3 ± 12,4	53,0 ± 15,7	M: 51/90 (56,6%)	M: 26/50 (52,0%)	HTA: 75 (83,5%) O: 59 (65,9%) EC: 22 (24,2%)	HTA: 26 (52,0%) O: 20 (40,0%) EC: 5 (10,0%)
Sufian Khalid et al / 2020 / Sudan del Norte (123)	400 pacientes adultos hospitalizados	---	---	---	---	---	---
John M. Dennis et al / 2020 / Inglaterra (209)	19.256 pacientes hospitalizados	67 (14,1)	66 (17,4)	M: 2.281/3.524 (64,7%)	M: 9.292/15.732 (59,1%)	HTA: 2.218 (62,9%) EC: 834 (23,7%)	HTA: 3.439 (21,9%) EC: 1.828 (11,6%)
Lihua Zhu et al / 2020 / Hubei, China (210)	7.337 pacientes adultos hospitalizados	62 (55-68)	53 (40-63)	M: 510/952 (53,6%)	M: 2967/6385 (46,5%)	HTA: 508 (53,4%) EC: 130 (13,7%) EVC: 53 (5,6%)	HTA: 1255 (19,7%) EC: 233 (3,7%) EVC: 93 (1,5%)
Marco Mirani et al / 2020 / Milán, Italia (211)	385 pacientes hospitalizados	71 (64-78)	63 (52-74)	M: 65/90 (72,2%)	M: 193/295 (65,4%)	HTA: 69 (76,7%) O: 43 (47,8%) EVC: 15 (16,7%)	HTA: 121 (41,0%) O: 99 (33,7%) EVC: 12 (4,1%)
Ebaa Al-Ozairi et al / 2020 / Ebaa Al-Ozairi (192)	5.333 pacientes hospitalizados	---	---	---	---	---	---
Ibrahim Demirci et al / 2020 / Turquía (122)	148.749 pacientes de población general	54 (81)	38 (21)	M: 14.209/33.478 (42,4%)	M: 63.703/115.108 (55,3%)	HTA: 22.897 (68,4%) EAC: 10.778 (32,2%) O: 2.112 (49,5%)	HTA: 28.497 (24,8%) EAC: 9.488 (8,2%) O: 2.136 (21,0%)
Zhiyang WANG et al / 2020 / China (212)	88 pacientes hospitalizados	63 (58-71)	65 (51-70)	M: 29/44 (65,9%)	M: 31/44 (70,5%)	HTA: 28 (63,6%) ECV: 14 (31,8%) EVC: 5 (11,4%)	HTA: 16 (36,4%) ECV: 8 (18,2%) EVC: 4 (9,1%)
T. Yu. Demidova et al / 2020 / Moscú, Rusia (213)	1.753 pacientes hospitalizados	---	---	---	---	---	---
Strongin, L. G et al / 2020 / Rusia (214)	137 pacientes hospitalizados	63,1 ± 11,3	54,0 ± 15,5	M: 12/42 (28,6%)	M: 30/82 (36,6%)	HTA: 35 (83,3%) EC: 17 (40,5%) O: 26 (61,9%)	HTA: 41 (50%) EC: 17 (40,5%) O: 25 (30,5%)

Tabla 9. Desenlaces clínicos en pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos con COVID-19

Autor / Año / Lugar de estudio	Diseño del estudio	Total, pacientes n (%)		Mortalidad n (%)		Ingreso UCI n (%)		Hospitalización n (%)		Medida ajustada
		DMT2	NDM	DMT2	NDM	DMT2	NDM	DMT2	NDM	
Ji Hong You et al / 2020 / Corea del Sur (185)	Retros pectivo	495/5.473 (9,0%)	4.978/5.473 (91,0)	28/495 (5,7%)	56/4.978 (1,1%)	33/495 (6,7%)	121/4.978 (2,4%)	---	---	M: OR 1,90 IC 95% (1,13 a 3,21) UCI: OR 1,59 IC 95% (1,02 a 2,49)
Pei Zhang et al / 2020 / Wuhan, China (193)	Retros pectivo	50/131 (28,1%)	81/131 (61,8%)	12/50 (24,0%)	4/81 (4,9%)	---	---	---	---	---
Xueqi Cheng et al / 2020 / Xiangyang, China (186)	Retros pectivo	50/407 (12,2%)	357/407 (87,7%)	6/50 (12,0%)	7/357 (2,0%)	15/50 (30,0%)	12/357 (3,4%)	---	---	M: OR 1,46 IC 95% (1,02 a 2,07)
Alper Sonmez et al / 2020 / Turquía (187)	Retros pectivo	9.213/ 18.426	9.213/ 18.426	1250/ 9.213 (13,6%)	803/ 9.213 (8,7%)	2065/ 9.213 (22,5%)	1477/ 9.213 (16,1%)	---	---	M: OR 1,75 IC 95% (1,58 a 1,93)
Zihui Xu et al / 2020 / Wuhan, China (194)	Retros pectivo	114/364 (31,3%)	250/364 (68,6%)	27/114 (23,7%)	32/250 (12,7%)	---	---	---	---	---
Catherine E. Barret et al / 2020 / Estados Unidos (120)	Retros pectivo	110.843/ 269.674 (41,1%)	156.982/ 269.674 (58,2%)	20.540/ 110.843 (18,5%)	19.126/ 156.982 (12,2)	---	---	---	---	---
Arun Raghavan et al / 2020 / Chennai, Tamil Nadu, India (188)	Retros pectivo	423/845 (50,0%)	422/845 (49,9%)	43/423 (10,2%)	25/422 (5,9%)	80/423 (18,9%)	59/422 (14,0%)	---	---	M: OR 1,18 IC 95% (0,67 a 2,06)
Shayesteh Khalili et al / 2020 / Teherán, Irán (195)	Prospect ivo	127/254 (50,0%)	127/254 (50,0%)	29/127 (22,8%)	19/127 (15,0%)	---	---	---	---	---
Xiaoyan Chen et al / 2020 / Wuhan, China (196)	Retros pectivo	138/1.105 (12,4%)	967/1.105 (87,5%)	49/138 (35,5%)	168/967 (17,4%)	---	---	---	---	M: HR 1,47 IC 95% (1,04 a 2,08)
Ashraf Soliman et al / 2020 / Catar (197)	Retros pectivo	56/299 (18,4%)	243/299 (80,1%)	2/56 (3,5%)	0/243 (0,0%)	17/56 (30,3%)	17/243 (7%)	---	---	---
Justin M. Gregory et al / 2020 /	Prospect ivo	273/6.451 (4,2%)	6.138/6.451 (95,1%)	13/273 (4,8%)	28/6.138 (0,5%)	10/273 (3,7%)	37/6.138 (0,6%)	121/273 (44,3%)	435/ 6.138	M: OR 3,21 (IC 95% 1,54 a 6,70)

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2: DESENLACES CLÍNICOS POR COVID-19. UNA REVISI... 99

Estados Unidos (27)										(7,1%)	H: OR 3,36 IC 95% 2,49 a 4,55)
Ilhan Satman et al / 2020 / Estambul, Turquía (198)	Retrospectivo	21.180/92.945 (22,7%)	71.765/92.945 (77,2%)	1.451/21.180 (6,9%)	1131/71.765 (1,6%)	2.125/9.468 (22,5%)	2.197/15.180 (14,5%)	9.468/21.180 (44,7%)	15.180/71.765 (21,2%)	---	---
Yuanyuan Fu et al / 2020 / Wuhan, China (199)	Retrospectivo	108/382 (28,2%)	274/382 (71,7%)	16/108 (14,8%)	21/274 (7,6%)	---	---	---	---	---	---
AliReza Estedlal et al / 2020 / Provincia iraní de Fars, Irán (200)	Transversal	107/406 (26,3%)	299/406 (73,6%)	11/107 (11,3%)	18/299 (6,3%)	---	---	---	---	---	---
Abdullah Alshukry et al / 2020 / Kuwait (201)	Retrospectivo	144/417 (34,5%)	273/417 (65,4%)	24/144 (16,7%)	33/273 (12,1%)	---	---	---	---	---	---
Ekta Shrestha et al / 2020 / Illinois, Estados Unidos (202)	Retrospectivo	73/147 (49,6%)	74/147 (50,3%)	19/73 (26,0%)	22/74 (30,1%)	23/73 (31,5%)	9/74 (12,2%)	---	---	---	---
Yingyu Chen et al / 2020 / Hubei, China (203)	Retrospectivo	96/208 (46,1%)	112/208 (53,8%)	6/96 (6,3%)	3/112 (2,7%)	5/96 (5,2%)	3/112 (2,7%)	17/96 (17,7%)	21/112 (18,8%)	---	---
Egidia Miftode et al / 2020 / Iasi, Rumania (204)	Retrospectivo	634/3.985 (15,9%)	3.351/3.985 (84,0%)	91/634 (14,3%)	159/3.351 (4,7%)	---	---	---	---	---	---
Jasbir Makker et al / 2020 / Nueva York, Estados Unidos (205)	Retrospectivo	626/843 (74,25%)	107/843 (12,69%)	244/626 (38,98%)	32/107 (29,91%)	---	---	---	---	---	---
Dilaram Acharya et al / 2020 / Corea del Sur (206)	Transversal	55/324 (16,97%)	269/324 (83,02%)	11/55 (20,0%)	13/269 (4,8%)	---	---	---	---	---	---
Adrian H. Heald et al / 2020-2021 / Gran Manchester, Inglaterra (189)	Retrospectivo	13.807/53.390 (25,8%)	39.583/53.390 (74,1%)	1062/13.807 (7,7%)	2378/39.583 (6,0%)	---	---	---	---	M: OR 1,31 IC 95% (1,15 a 1,49)	---
Miguel-Yanes et al / 2020 / España (190)	Retrospectivo	45.620/203.488 (22,4%)	157.868/203.488 (77,5%)	10.886/45.620 (23,8%)	25.165/157.868 (15,9%)	4.769/45.620 (10,4%)	15.258/157.868 (9,6%)	---	---	M: OR 1,06 (1,03 a 1,10)	---
Sathya Krishnasamy et al / 2020-2021 / Estados Unidos (191)	Retrospectivo	634/1627 (38,9%)	886/1627 (54,4%)	142/634 (22,0%)	135/886 (15,0%)	249/634 (39,0%)	296/886 (33,0%)	---	---	M: OR 1,16 (0,93 a 1,45) UCI: OR 1,11 (0,88 a 1,41)	---

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2: DESENLACES CLÍNICOS POR COVID-19. UNA REVISI... 100

Mohammed Badedi et al / 2020 / Jazan, Arabia Saudita (207)	Retrospectivo	86/412 (20,8%)	326/412 (79,1%)	8/86 (9,3%)	4/326 (1,2%)	9/86 (10,5%)	16/326 (4,9%)	---	---	---
Joana Nicolau et al / 2020 / Área Mediterránea (208)	Retrospectivo	90/140 (64,2%)	50/140 (35,7%)	10/90 (11,0%)	2/50 (4,0%)	15/90 (16,5%)	4/50 (8,0%)	---	---	---
Sufian Khalid et al / 2020 / Sudan del Norte (123)	Transversal	122/400 (30,5%)	223/400 (55,7%)	23/122 (18,8%)	21/223 (9,4%)	---	---	---	---	---
John M. Dennis et al / 2020 / Inglaterra (209)	Retrospectivo	3.524/19.256 (18,3%)	15.732/19.256 (81,6%)	1.222/3.524 (34,7%)	4.011/15.732 (25,5%)	---	---	---	---	M: HR 1,27 IC 95% (1,18 a 1,36)
Lihua Zhu et al / 2020 / Hubei, China (210)	Retrospectivo	952/7337 (12,9%)	6.385/7337 (87,0%)	74/952 (7,8%)	174/6.385 (2,7%)	---	---	---	---	M: HR 1.49 IC 95% (1,13 a 1,96)
Marco Mirani et al / 2020 / Milán, Italia (211)	Retrospectivo	90/385 (23,3%)	295/385 (76,6%)	38/90 (42,3%)	64/295 (21,7%)	---	---	---	---	M: HR 1,33 IC 95% (0,88 a 2,0)
Ebaa Al-Ozairi et al / 2020 / Kuwait (192)	Retrospectivo	1.317/5.333 (24,6%)	4.016/5.333 (75,3%)	131/1.317 (9,9%)	113/4.016 (2,8%)	---	---	---	---	M: OR 1,70 (1,23 a 2,34) UCI: OR 1,78 (1,17 a 2,70)
Ibrahim Demirci et al / 2020 / Turquía (122)	Retrospectivo	33.478/148.749 (22,5%)	115.108/148.749 (77,3%)	2565/33.478 (7,7%)	2095/115.108 (1,8%)	3832/33.478 (20,6%)	4371/115.108 (9,8%)	18.621/33.478 (55,6%)	44648/115.108 (38,8%)	---
Zhiyang WANG et al / 2020 / China (212)	Retrospectivo	44/88 (50,0%)	44/88 (50,0%)	4/44 (9,1%)	1/44 (2,3%)	---	---	---	---	---
T. Yu. Demidova et al / 2020 / Moscú, Rusia (213)	Retrospectivo	311/1.753 (17,7%)	1.442/1.753 (82,2%)	50/311 (16,1%)	107/1.442 (7,4%)	---	---	---	---	---
Strongin, L. G et al / 2020 / Rusia (214)	Prospectivo	42/137 (30,6%)	82/137 (59,8%)	---	---	13/42 (30,9%)	12/82 (14,6%)	---	---	---

Abreviaciones: DMT2: Diabetes Mellitus Tipo 2, NDM: Sin Diabetes Mellitus, M: Mortalidad, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, H: Hospitalización, OR: Odds Ratio, HR: Hazard Ratio, RR: Riesgo Relativo.

Figura 15. Metaanálisis para el desenlace mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes sin diabetes con COVID-19.

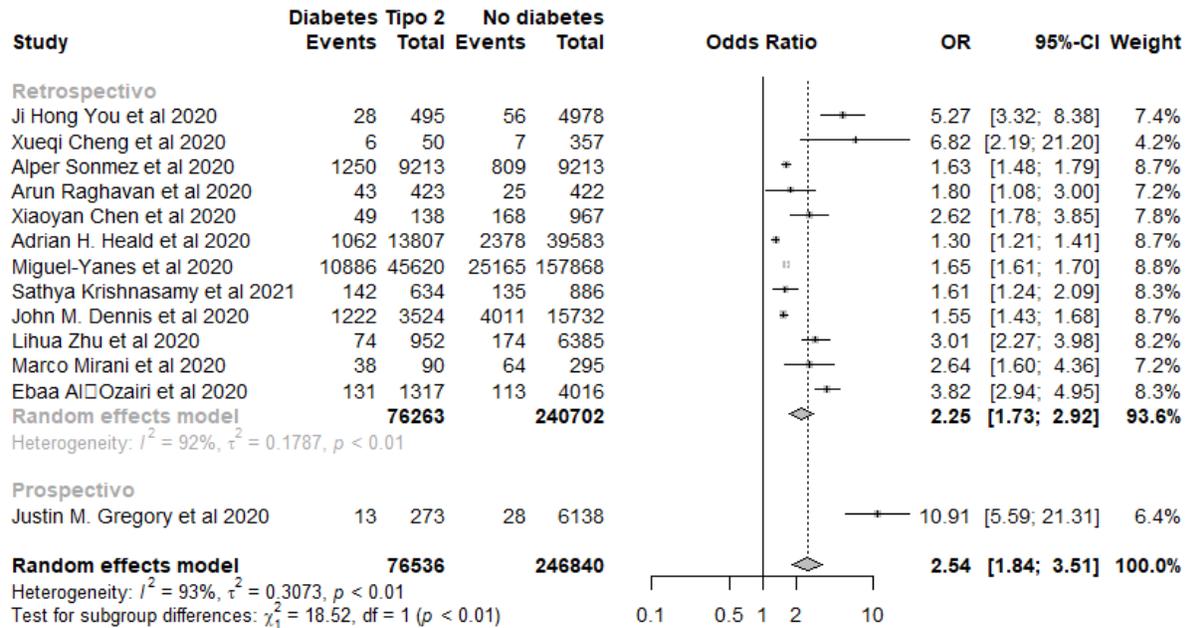
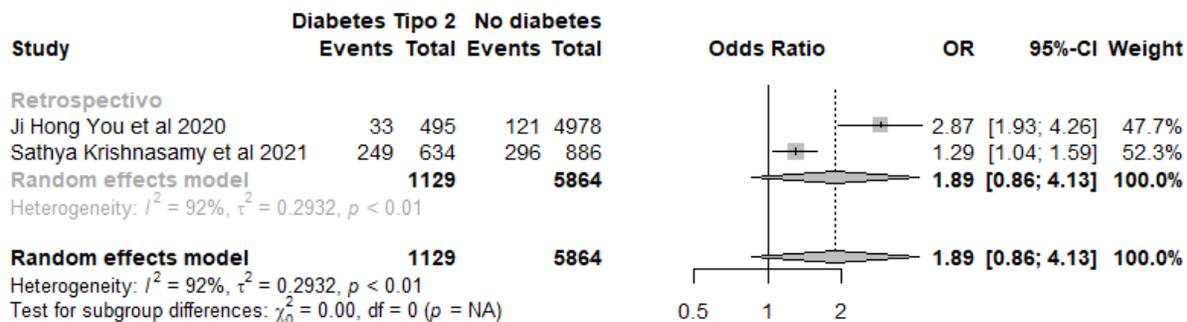


Figura 16. Metaanálisis para el desenlace ingreso a UCI en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes sin diabetes con COVID-19.



7.7 Resultados análisis exploratorio ecológico

Para analizar la relación entre la frecuencia de los desenlaces evaluados (mortalidad, hospitalización e ingreso a UCI) de los pacientes con Diabetes, utilizando los datos de la revisión sistemática, se realizó un análisis de correlación utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, debido a que la variable de respuesta presentó una distribución normal de los datos con un valor de p de la prueba de Shapiro Wilk de

0,4741 a partir de un alfa menor de 0,05. En la *¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.* se registra los resultados. Se evidencia una correlación leve negativa entre la frecuencia de mortalidad por diabetes y las camas hospitalarias por cada 1000 personas (coeficiente de correlación = -0,21, $p = 0,28$) y una correlación leve positiva entre la frecuencia de mortalidad por diabetes y la población de 65 años y más (coeficiente de correlación = 0,17, $p = 0,39$). Sin embargo, los valores de p no presentaron significancia estadística en ninguna de las correlaciones evaluadas.

En el caso del desenlace ingreso a UCI se observa una correlación leve negativa entre la frecuencia del ingreso a UCI y los médicos por cada 1000 personas (coeficiente de correlación = -0,29, $p = 0,17$). Sin embargo, de igual manera, ninguna de las variables evaluadas presentó significancia estadística (*¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.*). Para el caso de la frecuencia de hospitalización no se realizó correlación entre variables debido a los pocos datos disponibles en la revisión sistemática para este desenlace.

Figura 17. *Coeficiente de correlación de Pearson para la relación entre variables poblacionales y la frecuencia de mortalidad en pacientes diabéticos con COVID-19.*

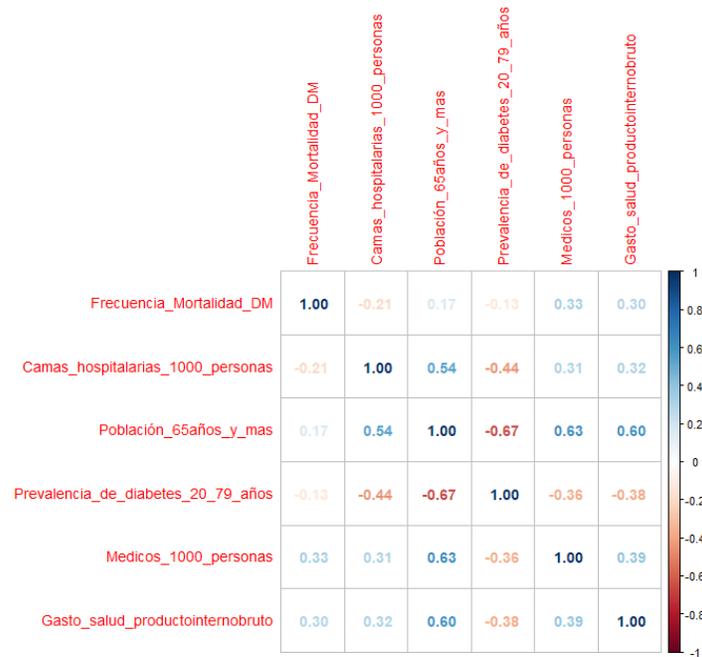
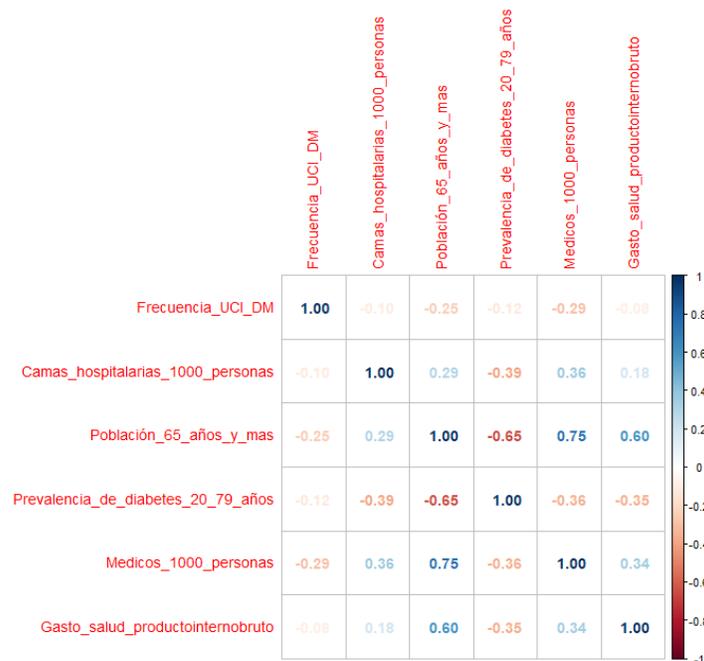


Figura 18. Coeficiente de correlación de Pearson para la relación entre variables poblacionales y la frecuencia de ingreso a UCI en pacientes diabéticos con COVID-19.



8 Discusión

Desde que se dieron a conocer los primeros informes epidemiológicos y clínicos de la ciudad de Wuhan sobre las características clínicas de los pacientes con COVID-19, se ha observado una alta frecuencia de enfermedades crónicas no transmisibles en los pacientes con COVID-19. La evidencia científica actual ha demostrado que ciertas comorbilidades aumentan el riesgo de hospitalización, gravedad de la enfermedad o muerte por COVID-19, como es el caso de la hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad respiratoria crónica, diabetes, entre otras (34). Es así como una de las principales comorbilidades crónicas que afecta el curso clínico de la enfermedad por COVID-19 es la diabetes. En diversos análisis multivariados de estudios epidemiológicos observacionales ha revelado que los pacientes diabéticos con COVID-19 presentan un mayor riesgo de hospitalización, ingreso en la UCI y mortalidad en comparación con los pacientes sin diabetes (23). Sin embargo, en la gran mayoría de estudios, no se diferencia el riesgo en los pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, los cuales pueden presentar diferentes grados de compromiso clínico.

Por esta razón, la presente revisión sistemática y metaanálisis de la literatura cobra gran relevancia desde el punto de vista clínico y de salud Pública, al considerarse una de las primeras revisiones que tiene en cuenta una actualización de los desenlaces en pacientes con diabetes (sin especificar el tipo de diabetes), pero a su vez, subclasifica los resultados en pacientes con COVID-19 con diabetes tipo 1 y pacientes con diabetes tipo 2 en comparación a pacientes sin diabetes.

Esta revisión sistemática y metaanálisis tuvo como objetivo identificar si existen diferencias en los desenlaces clínicos de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 y diabetes, (a su vez diferenciada en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2), en comparación con los pacientes con COVID-19 sin diagnóstico de diabetes, en estudios primarios de diseño observacional. Los metanálisis realizados en pacientes con diabetes (sin especificar el tipo de diabetes) sugieren una mayor posibilidad de mortalidad, ingreso a UCI y hospitalización en comparación a pacientes sin diabetes. Estos resultados concuerdan y son consistentes con la evidencia publicada desde el inicio de la pandemia. Un metanálisis reciente de pacientes hospitalizados reveló un OR de 2,44 IC 95% (1,93 a 3,09) para mortalidad y un OR de 3,39 IC 95% (2,14 a 5,37) para severidad de COVID-19 para pacientes con diabetes en comparación a pacientes no diabéticos con COVID-19. La heterogeneidad hallada entre los estudios fue alta con un valor de I^2 de 98,04%, p de heterogeneidad $< 0,0001$ (215). Adicionalmente, en otro metaanálisis se encontró un OR logarítmico para los datos agrupados para la tasa de mortalidad por todas las causas de $-0,71$ (IC del 95 %: $-1,38$ a $-0,03$) para los pacientes con COVID-19 y diabetes tipo 1 en comparación con diabetes tipo 2, con una alta heterogeneidad (I^2 98%), en donde el grupo de pacientes con diabetes tipo 1 presentaba una menor mortalidad. Sin embargo, para los desenlaces de admisión a UCI y hospitalización no se presentó diferencias estadísticamente significativas (216).

De la misma manera nuestra investigación reporta una mayor posibilidad de desenlaces clínicos adversos por COVID-19 en pacientes con diabetes, y a su vez diabetes tipo 1 y tipo 2, exceptuando el resultado de mortalidad en diabetes tipo 1 el cual fue estadísticamente no significativo, y que concuerda de cierta manera con los encontrados por los anteriores autores, a pesar que en nuestro caso el estimador global refleja una mayor posibilidad de mortalidad en comparación a pacientes no diabéticos.

De igual forma nuestros hallazgos presentan una alta heterogeneidad, la cual se evaluó por medio del análisis de diferentes subgrupos preespecificados con antelación. A partir de estos análisis por subgrupos se logra evidenciar que una de las principales fuentes de heterogeneidad fue el tamaño de muestra de los estudios primarios, en donde en la gran mayoría de desenlaces, la heterogeneidad disminuyó considerablemente.

Sin embargo, a pesar de que los hallazgos se deben de interpretar con cautela, los consideramos de gran relevancia clínica y de salud pública, principalmente por la consistencia en la magnitud y dirección del efecto en los desenlaces evaluados y, además, por la evidencia en la literatura que concuerda con nuestros hallazgos. Este aspecto de la alta heterogeneidad en los metanálisis es sustancialmente discutido en la literatura científica, especialmente la colaboración Cochrane, aconseja siempre en caso de heterogeneidad, mirar el grado de variabilidad, pero particularmente, si existe o no inconsistencia en la dirección del efecto, con la finalidad de considerar relevante los resultados del metanálisis (217). Adicionalmente, en los diversos análisis de sensibilidad evaluados se consolida un poco más la importancia de los hallazgos, al demostrar la consistencia entre las estimaciones.

Existen algunas limitaciones potenciales en la presente investigación. En primer lugar, tanto la diabetes tipo 1 como tipo 2 pueden tener términos de búsqueda clave muy diversos y es posible que se pasen por alto algunos estudios. Para minimizar esta limitación, fueron diseñadas diferentes ecuaciones de búsqueda para cada base de datos de forma exhaustiva y sensible. Además de lectura de referencias y técnica de bola de nieve como estrategia adicional. Otra limitación es que los estudios observacionales que evalúan el efecto de una intervención pueden ser susceptibles a un sesgo de confusión significativo y pueden presentar una alta heterogeneidad en los hallazgos. Para reportar estos posibles sesgos se realizó una adecuada evaluación de la calidad, con herramientas de alta sensibilidad y previamente validadas, exclusivas para cada tipo de diseño observacional. Otra limitación encontrada es la alta heterogeneidad en los resultados de los metanálisis, sin embargo, por medio de la aplicación del análisis preespecificado de subgrupos se logra identificar, en la gran mayoría de casos, las potenciales fuentes de heterogeneidad.

De igual forma la presente investigación sustenta varias fortalezas. En primer lugar, es una de las primeras revisiones sistemáticas y metanálisis que se logra encontrar en la literatura, que explora simultáneamente los desenlaces para los pacientes con diabetes a nivel general, pero a su vez, en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. En segundo lugar, los estudios identificados y seleccionados fueron aquellos cuya hipótesis de investigación era identificar la diabetes como principal factor de riesgo para desenlaces adversos por COVID-19. Y, en tercer lugar, adicionalmente a los metanálisis con frecuencias crudas para los desenlaces, se presenta otros metanálisis realizados con los OR ajustados de los estudios, con la finalidad de identificar diferencias sustanciales en la magnitud o dirección del efecto, cuando se realiza con medidas crudas o con estimadores ajustados.

Finalmente, esta investigación será de utilidad para el personal de salud, profesionales de la salud pública y epidemiólogos involucrados en la atención al paciente o en la toma de decisiones. Por lo tanto, resaltar el papel decisivo de la investigación epidemiológica en el contexto de la pandemia, especialmente en el campo de la epidemiología de la diabetes, puede mejorar el manejo y la atención integral de los pacientes diabéticos.

9 Conclusiones

Existe una mayor posibilidad de desenlaces clínicos desfavorables en pacientes diabéticos con COVID-19 independientemente del tipo de diabetes. Esto queda evidenciado en los metanálisis realizados que, a pesar de la alta heterogeneidad, conservan una misma magnitud y dirección del efecto en la gran mayoría de desenlaces evaluados.

Dado que los datos de los desenlaces de importancia para el paciente en el contexto de COVID-19 según tipo de diabetes son escasos, y los resultados obtenidos de los estudios son heterogéneos, es necesario realizar más investigaciones que incluyan un control adecuado de los potenciales confusores, en donde la hipótesis principal que direcciona los estudios sea evaluar la relación causal entre el tipo de diabetes y los resultados clínicos en COVID-19.

10 Recomendaciones

Estos resultados obtenidos reflejan la importancia de la investigación en el campo de la epidemiología de la diabetes, sobre todo desde una perspectiva sindémica de COVID-19, donde ha quedado evidenciado el impacto negativo que ha tenido la pandemia sobre los pacientes con enfermedades crónicas subyacentes.

Por tal motivo, los resultados presentados ayudan a establecer bases sólidas para construir acciones efectivas en salud pública y estrategias clínicas que permitan actuar oportunamente en estos pacientes, impactando en los desenlaces clínicos y disminuyendo indirectamente las complicaciones ocasionadas por la pandemia.

Referencias

1. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* [Internet]. 2020;87(April):281–6. Available from: doi: 10.1007/s12098-020-03263-6
2. 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 Feb 20;382(8):727–33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
3. World Health Organization (WHO). Emergencies preparedness, response. Pneumonia of unknown cause – China [Internet]. 5 January. 2020. Available from: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.
5. World Health Organization (WHO). Mission summary: WHO Field Visit to Wuhan, China 20-21 January 2020 [Internet]. 22 January. 2020. Available from: <https://www.who.int/china/news/detail/22-01-2020-field-visit-wuhan-china-jan-2020>
6. World Health Organization (WHO). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations [Internet]. 29 March. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
7. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 Mar 12;579(7798):270–3. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>

8. World Health Organization (WHO). Archived: WHO Timeline - COVID-19 [Internet]. 27 April. 2020. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
9. Johns Hopkins University & Medicine. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University [Internet]. 2020. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
10. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021. Available from: <https://covid19.who.int/>
11. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Geo-Hub COVID-19 - Information System for the Region of the Americas [Internet]. 2021. Available from: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/pages/paho-south-america-covid-19-response>
12. Sharma A, Tiwari S, Kanti M, Louis J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;(January).
13. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;24(2):1–23.
14. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(January):497–506.
15. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(5):926–9.
16. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94(April):91–5.
17. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al.

- Predictors of COVID-19 severity : a systematic review and meta-analysis [version 1 ; peer review : 2 approved]. F1000Research. 2020;2019:1–24.
18. Obukhov AG, Stevens BR, Prasad R, Calzi SL, Boulton ME, Raizada MK, et al. Sars-cov-2 infections and ace2: Clinical outcomes linked with increased morbidity and mortality in individuals with diabetes. *Diabetes*. 2020;69(9):1875–86.
 19. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;80(January):656–65.
 20. Z W, JM M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. *Jama*. 2020;2019:10.1001/jama.2020.2648.
 21. 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]*. 2020 May 26;323(20):2052. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>
 22. 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*. 2020;127(April):104354.
 23. Gude-Sampedro F, Fernández-Merino C, Ferreiro L, Lado-Baleato Ó, Espasandín-Domínguez J, Hervada X, et al. Development and validation of a prognostic model based on comorbidities to predict Covid-19 severity. A population-based study. *Int J Epidemiol*. 2020;1–11.
 24. Shang L, Shao M, Guo Q, Shi J, Zhao Y, Xiaokereti J, et al. Diabetes Mellitus is Associated with Severe Infection and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Med Res*. 2020;51(7):700–9.
 25. Mazucanti CH, Egan JM. SARS-CoV-2 disease severity and diabetes: why the connection and what is to be done? *Immun Ageing*. 2020;17(1):1–11.

26. Selvin E, Juraschek SP. Diabetes epidemiology in the covid-19 pandemic. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1690–4.
27. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, Jordan Smith T, Lestourgeon LM, Jaser SS, et al. COVID-19 severity is tripled in the diabetes community: A prospective analysis of the pandemic's impact in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(2):526–32.
28. Ebekozi OA, Noor N, Gallagher MP, Alonso GT. Type 1 diabetes and covid-19: Preliminary findings from a multicenter surveillance study in the U.S. *Diabetes Care*. 2020;43(8):e83–5.
29. Vamvini M, Lioutas VA, Middelbeek RJW. Characteristics and diabetes control in adults with type 1 diabetes admitted with covid-19 infection. *Diabetes Care*. 2020;43(10):e120–2.
30. 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. 2020;(January):19–21.
31. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*. 2017;390(10092):415–23.
32. Freddi G, Romàn-Pumar JL. Evidence-based medicine: what it can and cannot do. *Ann Ist Super Sanità*. 2011;47(4):363–72.
33. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet*. 2020;396(10255):874.
34. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. People with Certain Medical Conditions [Internet]. 2021. 2021. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html

35. World Health Organization (WHO). COVID-19 and NCDs. Information note on COVID-19 and noncommunicable diseases. [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/who-documents-detail/covid-19-and-ncds>
36. 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 Heal*. 2020;8(8):e1003–17.
37. The Lancet. COVID-19: a new lens for non-communicable diseases. *Lancet*. 2020;396(10252):649.
38. World Health Organization (WHO). From MDGs to SDGs, WHO launches new report [Internet]. 2015. 2021. Available from: <https://www.who.int/news/item/08-12-2015-from-mdgs-to-sdgs-who-launches-new-report>
39. Park YS, Konge L, Artino AR. The Positivism Paradigm of Research. *Acad Med*. 2020;95(5):690–4.
40. Zea L. “EL positivismo en México: Nacimiento, apogeo y decadencia.” Fondo de cultura económica, editor. Mexico; 2020.
41. Moulines C. La Génesis del Positivismo en su Contexto Científico. Humana GCC de G, editor. *Geocritica Cuad Críticos Geogr Humana*. 1979;
42. Ponterotto JG. Qualitative research in counseling psychology: A primer on research paradigms and philosophy of science. *ournal Couns Psychol*. 2005;52(2):126–136.
43. Corry M, Porter S, McKenna H. The redundancy of positivism as a paradigm for nursing research. *Nurs Philos*. 2019;20(1):1–10.
44. Mill JS, Mill JS. A system of logic, ratiocinative and inductive : being a connected view of the principles of evidence, and methods of scientific investigation/ by John Stuart Mill. A Syst logic, ratiocinative inductive being a Connect view Princ evidence, methods Sci Investig by John Stuart Mill. 2011;

45. Sampieri RH, Torres CPM. Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. McGRAW-HILL, editor. México; 2018. 754 p.
46. Moser A, Korstjens I. Series: Practical guidance to qualitative research. part 1: Introduction. Eur J Gen Pract. 2017;23(1):271–3.
47. Fletcher GS. Epidemiología Clínica. 6th ed. Wolters Kluwer, editor. 2020.
48. Eddy DM, Billings J. The quality of the medical evidence: Implications of care. Health Aff. 1988;7(1):19–32.
49. Group W. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. JAMA J Am Med Assoc. 1992;268(17):2420–5.
50. Maggio LA, Tannery NH, Chen HC, Cate O Ten, O'Brien B. Evidence-based medicine training in undergraduate medical education: A review and critique of the literature published 2006-2011. Acad Med. 2013;88(7):1022–8.
51. Siddaway AP, Wood AM, Hedges L V. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. Annu Rev Psychol. 2018;70(1):747–70.
52. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook D. Users Guides to the Medical Literature Essentials of evidence-based clinical practice. 3rd ed. McGraw-Hill Education, editor. 2015.
53. Cleland JA. The qualitative orientation in medical education research. Korean J Med Educ. 2017;29(2):61–71.
54. Beratarrechea A. Actualización: Las enfermedades crónicas (Primera parte). Chronic Dis [Internet]. 2010;13(2):68–73. Available from: https://www.fundacionmf.org.ar/files/enfermedades_cronicas_parte_I.pdf
55. World Health Organization (WHO). Enfermedades no transmisibles [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact->

sheets/detail/noncommunicable-diseases

56. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles [Internet]. 2021. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles>
57. World Health Organization. Preventing CHRONIC DISEASES a vital investment. World Health [Internet]. 2005;202. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Preventing+Chronic+Diseases:+A+Vital+Investment#3>
58. Nikolic IA, Stanciole AE, July MZ. Health, Nutrition and Population (HNP) Discussion Paper Chronic Emergency: Why NCDs Matter [Internet]. 2011. Available from: <https://openknowledge.worldbank.org/bitstream/handle/10986/13591/639270WP0Chron0Box0361533B00PUBLIC0.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
59. CEPAL - Naciones Unidas. La Agenda 2030 y los Objetivos de Desarrollo Sostenible: una oportunidad para América Latina y el Caribe. Objetivos, metas e indicadores mundiales [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/40155-la-agenda-2030-objetivos-desarrollo-sostenible-oportunidad-america-latina-caribe>
60. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(January):S15–33.
61. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]. 2021. Available from: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
62. Danaei G, Fahimi S, Lu Y, Zhou B, Hajifathalian K, Cesare M Di, et al. Effects of diabetes definition on global surveillance of diabetes prevalence and diagnosis: A pooled analysis of 96 population-based studies with 331 288 participants. Lancet

- Diabetes Endocrinol [Internet]. 2015;3(8):624–37. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00129-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00129-1)
63. McPhail SM. Multimorbidity in chronic disease: Impact on health care resources and costs. *Risk Manag Healthc Policy*. 2016;9:143–56.
64. Kahn CR, Ferris HA, O’neill BT. Fisiopatología de la diabetes mellitus de tipo 2 [Internet]. Williams. Tratado de endocrinología. 2021. p. 1349–70. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/>
65. Dabelea D, Mayer-davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents From 2001 to 2009. 2014;80045(17):1778–86.
66. Risk NCD, Collaboration F. Worldwide trends in diabetes since 1980 : a pooled analysis of 751 population-based studies with 4 · 4 million participants. *Lancet* [Internet]. 2008;387(10027):1513–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
67. World Health Organization (WHO). GLOBAL ACTION PLAN FOR THE PREVENTION AND CONTROL OF NONCOMMUNICABLE DISEASES 2013-2020. 2013; Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf?sequence=1
68. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2017;6736(17):1–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2)
69. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet : A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. :773–95.
70. DeFronzo RA. The Triumvirate: β -Cell, Muscle, Liver: A Collusion Responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37(6):667–87.

71. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting Hyperglycemia in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Contributions of Excessive Hepatic Glucose Production and Impaired Tissue Glucose Uptake. 1989;
72. Matsuda M, DeFronzo RA, Glass L, Consoli A, Giordano M, Bressler P, et al. Glucagon Dose-Response Curve for Hepatic Glucose Production and Glucose Disposal in Type 2 Diabetic Patients and Normal Individuals. 2002;
73. Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, Toschi E, Camastra S, Natali A, et al. Influence of Obesity and Type 2 Diabetes on Gluconeogenesis and Glucose Output in Humans A Quantitative Study. (15):1367–73.
74. Clore JN, Stillman J, Sugerman H. Glucose-6-Phosphatase Flux In Vitro Is Increased in Type 2 Diabetes. 2000;49(June).
75. Atkinson MA, McGill DE, Dassau E, Laffel L. Diabetes mellitus de tipo 1. In: Elsevier, editor. Williams Tratado de endocrinología. 14.^a edici. 2021. p. 1403–37.
76. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, Saeedi P, Dahlquist G, Soltesz G, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019;157:107842. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107842>
77. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481–97.
78. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019;15(11):635–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0254-y>
79. Eisenbarth GS. Type I Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1986;314(21):1360–8.
80. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Diabetologie*. 2019;15(5):400–7.

81. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: A scientific statement of jdrf, the endocrine society, and the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964–74.
82. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(3):226–38.
83. Rewers M, Hyöty H, Lernmark Å, Hagopian W, She J-X, Schatz D, et al. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 Update. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):139–48.
84. Rewers M, Davis B, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2340–2348.
85. Quinn LM, Wong FS, Narendran P. Environmental Determinants of Type 1 Diabetes: From Association to Proving Causality. *Front Immunol*. 2021;12(October):1–15.
86. Mccarthy MI. Painting a new picture of personalised medicine for diabetes. 2017;793–9.
87. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, Steck AK, Vehik K, Weedon M, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. 2021;63(10):2040–8.
88. Umar A, Mohammed A, Tahir I, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology , serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2020;(July):1–12.
89. Tsai SC, Lu CHIC, Bau DAT, Chiu YUJEN. Approaches towards fighting the COVID - 19 pandemic (Review). *Int J Mol Med*. 2021;3–22.
90. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A V, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-machado LF, et al. Origin , transmission , diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020;2019:753–8.

91. Instituto Nacional de Salud. COVID-19 en Colombia [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
92. Wu Z, Jennifer M. 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*. 2021;323(13):2019–22.
93. 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*. 2020;(January).
94. Shao S, Yang Q, Pan R, Yu X, Chen Y. Interaction of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Diabetes. 2021;12(October):1–13.
95. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological , comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. 2020;12(13):12493–503.
96. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Prato S Del. Review COVID-19 in people with diabetes : understanding the reasons for worse outcomes. *LANCET Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020;8(9):782–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
97. Jie Y, Jia S, Ng H, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;(January).
98. Heaney AI, Grif GD, Simon EL. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. *Am J Emerg Med*. 2020;(January).
99. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;(January).
100. Licata G, Brusco N, Nigi L, Grieco GE, Marselli L, Overbergh L, et al. SARS-CoV-2

- Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic β -Cells and in the Human Pancreas Microvasculature. *Front Endocrinol.* 2020;11(November):1–19.
101. Wu C, Lidsky P V, Xiao Y, Matter MS, Andino R, Jackson PK. Clinical and Translational Report SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment II Clinical and Translational Report SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab.* 2021;1565–76.
102. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Diaz-ordaz K, Williamson E, Harrison EM, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults : national derivation and validation cohort study. *BMJ.* 2020;1–20.
103. 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. *BMJ.* 2015;349(January):1–25.
104. World Health Organization (WHO). WHO COVID-19 Case definition [Internet]. 2022. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2022.1
105. American Diabetes Association, Committee PP. Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl):17–38.
106. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet.* 2020;(January).
107. Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: An Extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. 2021;1–19.
108. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile

- app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
109. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. 2021;18(3):1–15.
110. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
111. Lasserson TJ, Thomas J, Higgins JP. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chapter 1: Starting a review. 2021. 2021.
112. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: Reporting guideline. *BMJ*. 2020;368:1–6.
113. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 12.1 Why a meta-analysis of effect estimates may not be possible [Internet]. 2022. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
114. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² Index? *Psychol Methods*. 2006;11(2):193–206.
115. Grupo Banco Mundial. Banco Mundial Indicadores [Internet]. 2021. Available from: <https://datos.bancomundial.org/indicador>
116. World Health Organization (WHO). Repositorio de datos del Observatorio Mundial de la Salud [Internet]. 2021. Available from: <https://apps.who.int/gho/data/node.home>
117. Martínez González MÁ, Villegas AS, Atucha ET, Fajardo JF. *Bioestadística amigable*. 4th ed. ELSEVIER, editor. 2021. 1470 p.

118. .. INFORME BELMONT: Principios éticos y normas para el desarrollo de las investigaciones que involucran a seres humanos.*. *Rev Medica Hered.* 2013;4(3).
119. Ministerio de Salud y Protección Social. RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Ministerio de Salud 1993 p. 1–19.
120. Barrett CE, Park J, Kompaniyets L, Baggs J, Cheng YJ, Zhang P, et al. Intensive Care Unit Admission, Mechanical Ventilation, and Mortality Among Patients With Type 1 Diabetes Hospitalized for COVID-19 in the U.S. *Diabetes Care.* 2021;44(8):1788–96.
121. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, Smith TJ, Lestourgeon 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. 2021;44(February):526–32.
122. Demirci I, Haymana C, Tasci I, Satman I, Atmaca A, Sahin M, et al. Higher rate of COVID-19 mortality in patients with type 1 than type 2 diabetes: A nationwide study. *Endokrynol Pol.* 2022;73(1):87–95.
123. Khalid S, Ismail K, Farah O, Aa A, D MK, Hisham M, et al. The Increasing Prevalence of DM in COVID-19 Patients in North Sudan : Is it a Matter of Diabetogenicity ? *J Res Med Dent Sci.* 2022;10(2):6–11.
124. Espiritu AI, Chiu HHC, Sy MCC, Anlacan VMM, Macalintal CMSA, Robles JB, et al. The outcomes of patients with diabetes mellitus in The Philippine CORONA Study. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–10.
125. Ortega E, Corcoy R, Gratacòs M, Cos Claramunt FX, Mata-Cases M, Puig-Treserra R, et al. Risk factors for severe outcomes in people with diabetes hospitalised for COVID-19: A cross-sectional database study. *BMJ Open.* 2021;11(7):1–10.
126. Seiglie J, Platt J, Cromer SJ, Bunda B, Foulkes AS, Bassett I V., et al. Diabetes as a risk factor for poor early outcomes in patients hospitalized with covid-19. *Diabetes*

- Care. 2020;43(12):2938–44.
127. Kim SW, Jeon JH, Moon JS, Kim MK. High fibrosis-4 index is related with worse clinical outcome in patients with coronavirus disease 2019 and diabetes mellitus: A multicenter observational study. *Endocrinol Metab.* 2021;36(4):800–9.
 128. Moon SJ, Rhee EJ, Lee WY, Yoon KH. Independent impact of diabetes on the severity of coronavirus disease 2019 in 5,307 patients in South Korea: A nationwide cohort study. *Diabetes Metab J.* 2020;44(6):942–3.
 129. Dave JA, Tamuhla T, Tiffin N, Levitt NS, Ross IL. Risk factors for COVID-19 hospitalisation and death in people living with diabetes: A virtual cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Diabetes Res Clin Pr.* 2020;(January).
 130. Maltezou HC, Pavli A, Tsonou P, Balaska A, Raftopoulos V, Papadima K, et al. Role of diabetes mellitus in the clinical course and outcome of SARS-CoV-2 infected patients. *Hormones [Internet].* 2022;21(2):221–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00342-x>
 131. Yakushiji Y, Motoyama K, Fukuda M, Takahashi H, Kimura M, Tazoe S, et al. Impact of diabetes and Krebs von den Lungen-6 on coronavirus disease 2019 severity: A single-center study from Japan. *J Diabetes Investig.* 2022;13(7):1277–85.
 132. Tabrizi FM, Rasmi Y, Hosseinzadeh E, Rezaei S, Balvardi M, Kouchari MR, et al. Diabetes is associated with increased mortality and disease severity in hospitalized patients with covid-19. *EXCLI J.* 2021;20:444–53.
 133. Mansour A, Sajjadi-Jazi SM, Kasaeian A, Khosravi B, Sorouri M, Azizi F, et al. Clinical characteristics and outcomes of diabetics hospitalized for covid-19 infection: A single-centered, retrospective, observational study. *EXCLI J.* 2020;19:1533–43.
 134. Ghadamgahi F, Tapak L, Bashirian S, Amiri R, Roshanaei G. The effect of underlying diabetes disease on clinical outcome and survival in patients with Covid-19: a propensity score matching study. *J Diabetes Metab Disord [Internet].* 2021;20(2):1675–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00922-z>

135. Zakerkish M, Fooladi MS, Shahbazian HB, Ahmadi F, Payami SP, Dargahi-Malamir M. Assessment of Mortality Rate, Need for ICU Admission and Ventilation in COVID-19 Patients with Diabetes Mellitus. *Qatar Med J.* 2022;2022(1):1–10.
136. Li G, Deng Q, Feng J, Li F, Xiong N, He Q. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients with and without Diabetes in Wuhan Red Cross Hospital. *J Diabetes Res.* 2020;2020(2020022):1–5.
137. Al-Salameh A, Lanoix JP, Bennis Y, Andrejak C, Brochot E, Deschasse G, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2021;37(3):1–9.
138. Akbariqomi M, Sadat M, Rashidiani J, H S, H B, R H. Clinical characteristics and outcome of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A single-center, retrospective study in Iran. *Diabetes Res Clin Pr.* 2020;2–10.
139. Fox T, Ruddiman K, Lo KB, Peterson E, DeJoy R, Salacup G, et al. The relationship between diabetes and clinical outcomes in COVID-19: a single-center retrospective analysis. *Acta Diabetol [Internet].* 2021;58(1):33–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01592-8>
140. Roussel R, Trimaille A, Pommier T, Guillemot P, Sagnard A, Pastier J, et al. Association of diabetes and outcomes in patients with COVID-19: Propensity score-matched analyses from a French retrospective cohort. *Diabetes Metab.* 2020;
141. Saha A, Moinul M, Quader T, Naher S. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 infected diabetic patients admitted in ICUs of the southern region of Bangladesh. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;
142. Leon-Abarca JA, Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Ruiz-Sánchez C, Accinelli RA, Soliz J, et al. Diabetes increases the risk of COVID-19 in an altitude dependent manner: An analysis of 1,280,806 Mexican patients. *PLoS One.* 2021;16(8 August):1–17.
143. Ciardullo S, Zerbini F, Perra S, Muraca E, Cannistraci R, Lauriola M, et al. Impact

- of diabetes on COVID-19-related in-hospital mortality: a retrospective study from Northern Italy. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2021;44(4):843–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01382-7>
144. Vasbinder A, Anderson E, Shadid H, Berlin H, Pan M, Azam TU, et al. Inflammation, Hyperglycemia, and Adverse Outcomes in Individuals With Diabetes Mellitus Hospitalized for COVID-19. *Diabetes Care*. 2022;45(3):692–700.
 145. Hui Y, Li Y, Tong X, Wang Z, Mao X, Huang L, et al. The risk factors for mortality of diabetic patients with severe COVID-19: A retrospective study of 167 severe COVID-19 cases in Wuhan. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(12 December):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243602>
 146. Harbuwono DS, Handayani DOTL, Wahyuningsih ES. Impact of diabetes mellitus on COVID-19 clinical symptoms and mortality: Jakarta's COVID-19 epidemiological registry. *Prim Care Diabetes*. 2020;
 147. Mithal A, Jevalikar G, Sharma R, Singh A. High prevalence of diabetes and other comorbidities in hospitalized patients with COVID-19 in Delhi, India, and their association with outcomes. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;
 148. Elemam NM, Hannawi H, Al Salmi I, Naeem K Bin, Alokaily F, Hannawi S. Diabetes mellitus as a comorbidity in COVID-19 infection in the United Arab Emirates. *Saudi Med J*. 2021;42(2):170–80.
 149. Lei M, Lin K, Pi Y, Huang X, Fan L, Huang J, et al. Clinical Features and Risk Factors of ICU Admission for COVID-19 Patients with Diabetes. *J Diabetes Res*. 2020;2020.
 150. Guo T, Shen Q, Ouyang X, Guo W, Li J, He W, et al. Clinical Findings in Diabetes Mellitus Patients with COVID-19. *J Diabetes Res*. 2021;2021.
 151. Zhang Y, Cui Y, Shen M, Zhang J, Liu B, Dai M. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pr*. 2020;

152. Sticchi A, Cereda A, Toselli M, Esposito A, Palmisano A, Vignale D, et al. Diabetes and mortality in patients with COVID-19: Are we missing the link? *Anatol J Cardiol.* 2021;25(Cli):376–9.
153. Kantroo V, Kanwar MS, Goyal P, Rosha D, Modi N, Bansal A, et al. Mortality and Clinical Outcomes among Patients with COVID-19 and Diabetes. *Med Sci.* 2021;9(4):65.
154. Liu Z, Li J, Huang J, Guo L, Gao R, Luo K, et al. Association Between Diabetes and COVID-19: A Retrospective Observational Study With a Large Sample of 1,880 Cases in Leishenshan Hospital, Wuhan. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(July):1–7.
155. Alkundi A, Mahmoud I, Musa A, Naveed S. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: A retrospective single centre study. *Diabetes Res Clin Pr.* 2020;
156. 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;44:602–13.
157. Chung SM, Lee YY, Ha E, Yoon JS, Won KC, Lee HW, et al. The risk of diabetes on clinical outcomes in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cohort study. *Diabetes Metab J.* 2020;44:405–13.
158. Elamari S, Motaib I, Zbiri S, Elaidaoui K, Chadli A, Elkettani C. Characteristics and outcomes of diabetic patients infected by the SARS-CoV-2. *Pan Afr Med J.* 2020;37(32):1–10.
159. Luo S-K, Hu W-H, Lu Z-J, Li C, Fan Y-M, Chen Q-J, et al. Diabetes patients with comorbidities had unfavorable outcomes following COVID-19: A retrospective study. *World J Diabetes.* 2021;12(10):1789–808.
160. Pirae E, Davoodi M, Valipour A, Ghojogh MG, Jafari A, Azarbaksh H.

- Epidemiological characteristics and outcomes of COVID-19 in asymptomatic versus symptomatic patients. *J Prev Med Hyg.* 2021;62(4):E854–8.
161. Pazoki M, Keykhaei M, Kafan S, Montazeri M, Mirabdolhagh Hazaveh M, Sotoodehnia M, et al. Risk indicators associated with in-hospital mortality and severity in patients with diabetes mellitus and confirmed or clinically suspected COVID-19. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(1):59–69.
162. Ahmed FW, Kirresh OZ, Robinson A V, Majeed MS, Rouse D, Banatwalla R, et al. A Retrospective Study Assessing the Effect of Diabetes on Mortality in Patients With COVID-19 at a Teaching Hospital in the United Kingdom. *Cureus.* 2021;13(3):6–8.
163. Nishida Y, Mita T, Hiki M, Matsushita Y, Naito T, Watada H. Retrospective Study on the Effects of Glucose Abnormality on COVID-19 Outcomes in Japan. *Diabetes Ther* [Internet]. 2022;13(2):325–39. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01206-2>
164. Huang J, Zhu L, Bai X, Jia X, Lu Y, Deng A, et al. Multidimensional Analysis of Risk Factors for the Severity and Mortality of Patients with COVID-19 and Diabetes. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2020;9(4):981–1002. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00359-6>
165. Shang J, Wang Q, Zhang H, Wang X, Wan J, Yan Y, et al. The Relationship Between Diabetes Mellitus and COVID-19 Prognosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China. *Am J Med* [Internet]. 2021;134(1):e6–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.033>
166. Dyusupova A, Faizova R, Yurkovskaya O, Belyaeva T, Terekhova T, Khismetova A, et al. Clinical characteristics and risk factors for disease severity and mortality of COVID-19 patients with diabetes mellitus in Kazakhstan: A nationwide study. *Heliyon* [Internet]. 2021;7(3):e06561. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06561>
167. Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, et al. Newly-

- diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;168:108374. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108374>
168. Aziz F, Aberer F, Bräuer A, Ciardi C, Clodi M, Fasching P, et al. COVID-19 in-hospital mortality in people with diabetes is driven by comorbidities and age—Propensity score-matched analysis of Austrian national public health institute data. *Viruses*. 2021;13(12).
 169. Long H, Li J, Li R, Zhang H, Ge H, Zeng H, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality in patients with COVID-19. *Epidemiol Infect*. 2022;150.
 170. Garces TS, Sousa GJB, Cestari VRF, Florêncio RS, Damasceno LLV, Pereira MLD, et al. Diabetes as a factor associated with hospital deaths due to COVID-19 in Brazil, 2020. *Epidemiol e Serv Saude*. 2022;31(1):1–11.
 171. Cariou B, Wargny M, Boureau AS, Smati S, Tramunt B, Desailoud R, et al. Impact of diabetes on COVID-19 prognosis beyond comorbidity burden: the CORONADO initiative. *Diabetologia*. 2022;65(9):1436–49.
 172. Oliveira EA, Mak RH, Colosimo EA, Mendonça ACQ, Vasconcelos MA, Martelli-Júnior H, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in hospitalized children and adolescents with diabetes mellitus: An observational retrospective cohort study. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(6):763–72.
 173. Altin Z, Yasar HY. The effect of diabetes mellitus on disease prognosis in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci*. 2022;(0123456789):1–6.
 174. Burgos MA, Florencia M, Ratti G, Russo MP. ARTÍCULO ORIGINAL ESTUDIO DESCRIPTIVO DE INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN ADULTOS CON DIABETES Resultados El estudio incluyó una muestra consecutiva de 6009 Materiales y métodos. *Med (Buenos Aires)*. 2022;28–34.
 175. Alguwaihes AM, Al-Sofiani ME, Megdad M, Albader SS, Alsari MH, Alelayan A, et

- al. Diabetes and Covid-19 among hospitalized patients in Saudi Arabia: a single-centre retrospective study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2020;19(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01184-4>
176. Belikina D V., Malysheva ES, Petrov A V., Nekrasova TA, Nekaeva ES, Lavrova AE, et al. COVID-19 in patients with diabetes: Clinical course, metabolic status, inflammation, and coagulation disorder. *Sovrem Tehnol v Med.* 2020;12(5):6–18.
177. Bonora E, Fedeli U, Schievano E, Trombetta M, Saia M, Scroccaro G, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in diabetes mellitus. Population-based study on ascertained infections, hospital admissions and mortality in an Italian region with ~5 million inhabitants and ~250,000 diabetic people. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2021;31(9):2612–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.06.010>
178. Koh H, Moh AMC, Yeoh E, Lin Y, Low SKM, Ooi ST, et al. Diabetes predicts severity of COVID-19 infection in a retrospective cohort: A mediatory role of the inflammatory biomarker C-reactive protein. *J Med Virol.* 2021;93(5):3023–32.
179. Xiao YF, He JL, Xu Y, Liu X, Lin H, Li Q, et al. Major Characteristics of Severity and Mortality in Diabetic Patients With COVID-19 and Establishment of Severity Risk Score. *Front Med.* 2021;8(June):1–12.
180. Iqbal A, Greig M, Arshad MF, Julian TH, Ee Tan S, Elliott J. Higher admission activated partial thromboplastin time, neutrophil-lymphocyte ratio, serum sodium, and anticoagulant use predict in-hospital COVID-19 mortality in people with Diabetes: Findings from Two University Hospitals in the U.K. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2021;178:108955. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108955>
181. Borzouei S, Mohammadian-khoshnoud M, Omid T, Bashirian S, Bahreini F, Heidarimoghadam R, et al. Predictors of COVID-19 related death in diabetes patients: A case-control study in Iran. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2021;15(4):102149. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.022>

182. Diedisheim M, Dancoisne E, Gautier JF, Larger E, Cosson E, Fève B, et al. Diabetes Increases Severe COVID-19 Outcomes Primarily in Younger Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):E3364–8.
183. Cernigliaro A, Allotta AV, Scondotto S. Can diabetes and its related hypoglycemic drug treatment be considered risk factors for health outcomes in covid-19 patients? The results of a study in the population residing in sicily region (southern italy). *Epidemiol Prev.* 2020;44(5–6):315–22.
184. Heald AH, Jenkins DA, Williams R, Sperrin M, Fachim H, Mudaliar RN, et al. The Risk Factors Potentially Influencing Hospital Admission in People with Diabetes, Following SARS-CoV-2 Infection: A Population-Level Analysis. *Diabetes Ther* [Internet]. 2022;13(5):1007–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01230-2>
185. You JH, Lee SA, Chun SY, Song SO, Lee BW, Kim DJ, et al. Clinical outcomes of COVID-19 patients with type 2 diabetes: A population-based study in Korea. *Endocrinol Metab.* 2020;35(4):901–8.
186. Cheng X, Xin S, Chen Y, Li L, Chen W, Li W, et al. Effects of metformin, insulin on COVID-19 patients with pre-existed type 2 diabetes: A multicentral retrospective study. *Life Sci* [Internet]. 2021;275:119371. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119371>
187. Sonmez A, Demirci I, Haymana C, Tasci I, Dagdelen S, Salman S, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with type 2 diabetes in Turkey: A nationwide study (TurCoviDia). *J Diabetes.* 2021;13(7):585–95.
188. Raghavan A, Nanditha A, Satheesh K, Susairaj P, Vinitha R, Chandrasekaran S, et al. Profile and prognosis of patients hospitalized for COVID-19 virus infection with and without diabetes – An observational study from South India. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2021;15(4):102143. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.016>

189. Heald AH, Jenkins DA, Williams R, Sperrin M, Mudaliar RN, Syed A, et al. Mortality in People with Type 2 Diabetes Following SARS-CoV-2 Infection: A Population Level Analysis of Potential Risk Factors. *Diabetes Ther* [Internet]. 2022;13(5):1037–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01259-3>
190. de Miguel-Yanes JM, Jimenez-Garcia R, de Miguel-Diez J, Hernández-Barrera V, Carabantes-Alarcon D, Zamorano-Leon JJ, et al. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on the Incidence and Outcomes of COVID-19 Needing Hospital Admission According to Sex: Retrospective Cohort Study Using Hospital Discharge Data in Spain, Year 2020. *J Clin Med*. 2022;11(9).
191. Krishnasamy S, Sheikh D, Ali T, Clemons V, Furmanek S, Mohamed Fawzy Abdelhaleem AA, et al. Impact of Hyperglycemia on Cardiovascular Events and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. *Endocr Pract* [Internet]. 2022;28(8):780–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.05.011>
192. 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):1–7.
193. Zhang P, Wang M, Wang Y, Wang Y, Li T, Zeng J, et al. Risk factors associated with the progression of COVID-19 in elderly diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2021;171:108550. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108550>
194. Xu Z, Wang Z, Wang S, Ye Y, Luo D, Wan L, et al. The impact of type 2 diabetes and its management on the prognosis of patients with severe COVID-19. *J Diabetes*. 2020;12(12):909–18.
195. 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):524–30.

196. Chen X, Chen Y, Wu C, Wei M, Xu J, Chao YC, et al. Coagulopathy is a major extrapulmonary risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):1–9.
197. Soliman A, Nair AP, Al Masalamani MS, De Sanctis V, Abu Khattab MA, Alsaud AE, et al. Prevalence, clinical manifestations, and biochemical data of type 2 diabetes mellitus versus nondiabetic symptomatic patients with COVID-19: A comparative study. *Acta Biomed*. 2020;91(3):1–9.
198. Satman I, Demirci I, Haymana C, Tasci I, Salman S, Ata N, et al. Unexpectedly lower mortality rates in COVID-19 patients with and without type 2 diabetes in Istanbul. *Diabetes Res Clin Pract [Internet]*. 2021;174:108753. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108753>
199. Fu Y, Hu L, Ren HW, Zuo Y, Chen S, Zhang QS, et al. Prognostic Factors for COVID-19 Hospitalized Patients with Preexisting Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol*. 2022;2022.
200. Estedlal AR, Jeddi M, Heydari ST, Jahromi MG, Dabbaghmanesh MH. Impacts of diabetes mellitus on clinical and para-clinical parameters among COVID-19 patients. *J Diabetes Metab Disord [Internet]*. 2021;20(2):1211–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00844-w>
201. Alshukry A, Bu Abbas M, Ali Y, Alahmad B, Al-Shammari AA, Alhamar G, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with diabetes mellitus in Kuwait. *Heliyon [Internet]*. 2021;7(4):e06706. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06706>
202. Shrestha E, Charkviani M, Musurakis C, Ratna A, Sous M, Padhamanbhan S, et al. Type 2 diabetes is associated with increased risk of critical respiratory illness in patients COVID-19 in a community hospital. *Obes Med*. 2020;
203. Chen Y, Chen J, Gong X, Rong X, Ye D, Jin Y. Clinical Characteristics and Outcomes of Type 2 Diabetes Patients Infected with COVID-19: A Retrospective

Study. Eng. 2020;

204. Miftode E, Miftode L, Coman I, Prepeliuc C, Obreja M, Stămăteanu O, et al. Diabetes Mellitus—A Risk Factor for Unfavourable Outcome in COVID-19 Patients—The Experience of an Infectious Diseases Regional Hospital. *Healthcare*. 2021;9(7):788.
205. Makker J, Sun H, Patel H, Mantri N, Zahid M, Gongati S, et al. Impact of Prediabetes and Type-2 Diabetes on Outcomes in Patients with COVID-19. *Int J Endocrinol*. 2021;2021.
206. Acharya D, Lee K, Lee DS, Lee YS, Moon SS. Mortality rate and predictors of mortality in hospitalized covid-19 patients with diabetes. *Healthc*. 2020;8(3):1–8.
207. Badedi M, Muhajir A, Alnami A, Darraj H, Alamoudi A, Agdi Y, et al. The severity and clinical characteristics of COVID-19 among patients with type 2 diabetes mellitus in Jazan, Saudi Arabia. *Med (United States)*. 2022;101(18):E29215.
208. Joana Nicolau, Sanchís P, Fallat KD, Romano A, Rodríguez I, Masmiquel L. Diabetes might not be a risk factor for worse prognosis among hospitalized patients due to COVID-19 in a Mediterranean area. *Nutr Hosp [Internet]*. 2016;33(4):832–7. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/3092/309246480022.pdf>
209. 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):50–7.
210. 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 [Internet]*. 2020;31(6):1068-1077.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
211. Mirani M, Favacchio G, Carrone F, Betella N, Biamonte E, Morenghi E, et al. Impact of comorbidities and glycemia at admission and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes with covid-19: A case series from an academic hospital

- in lombardy, italy. *Diabetes Care*. 2020;43(12):3042–9.
212. WANG Z, HE J, CHENG Y, XU J, XIANG G, YUE L. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 infected patients with type 2 diabetes mellitus. *Chinese J Endocrinol Metab*. 2020; 3 .
213. Demidova TY, Lobanova KG, Perekhodov SN, Antsiferov MB, Oynotkinova OS. Clinical and laboratory characteristics of patients with COVID-19 and concomitant type 2 diabetes. *Cardiovasc Ther Prev (Russian Fed)*. 2021;20(1):47–58.
214. Strongin LG, Korneva KG, Petrov A V., Nekrasova TA, Mavia EAA, Belikina D V., et al. Features of COVID-19 course in patients with obesity and dysglycemia. *Russ J Cardiol*. 2022;27(3):32–6.
215. Bradley SA, Banach M, Alvarado N, Smokovski I, Bhaskar SMM. Prevalence and impact of diabetes in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2022;14(2):144–57.
216. Shafiee A, Teymouri Athar MM, Nassar M, Seighali N, Aminzade D, Fattahi P, et al. Comparison of COVID-19 outcomes in patients with Type 1 and Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2022;16(6).
217. The Cochrane Collaboration. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses [Internet]. 2022. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10#section-10-10>

Anexos

Anexo A. PRISMA-P (Elementos de informe preferidos para protocolos de revisión sistemática y metanálisis) Lista de verificación de 2015: Elementos recomendados para abordar en un protocolo de revisión sistemática.

Anexo B. PRISMA-S Lista de verificación. (Elementos recomendados para informar búsquedas bibliográficas en revisiones sistemáticas).

Anexo C. Ecuación de búsqueda utilizada para cada base de datos bibliográfica electrónica.

Anexo D. Material suplementario.

Anexo E. PRISMA 2020 lista de verificación (Elementos recomendados para informar revisiones sistemáticas).