COVID-19, diabetes, obesidad e hipertensión arterial: 60 días de pandemia en México

COVID-19, diabetes, obesity and hypertension: 60 days of pandemic in Mexico

ELDA L. PACHECO-PANTOJA^{1*}, FERNANDO A. FERREYRO-BRAVO² Y ÁNGEL E. CEBALLOS-CRUZ¹

¹Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Mayab; ²Body Measurement Research Lab, Anthropometrica. Mérida, Yucatán, México

RESUMEN

El objetivo de este reporte fue el análisis del riesgo de fallecer con base en la comorbilidad registrada, en términos de obesidad, diabetes e hipertensión, en pacientes diagnosticados con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Se utilizó el reporte oficial del 30 de abril de 2020 (Dirección General de Epidemiología, Gobierno de México), con 19,224 casos confirmados de COVID-19. La metodología consistió en el agrupamiento y recategorización de las variables registradas para edad, sexo, diabetes, obesidad e hipertensión, de forma aislada y combinadas, sin solapamientos y excluyentes. Las comparaciones por grupos (defunciones vs. vivos) mostraron una mediana de edad más elevada para las defunciones (59 vs. 44 años, respectivamente) ($p < 0.001$), mayor proporción de defunciones para hombres (68.9%, $p < 0.001$) y la presencia de, al menos, una comorbilidad (35.6%). Los análisis de regresión logística revelaron *odds ratios* (OR) de 2.22 a 3.69 ($p < 0.001$) para las categorías que presentaban diabetes cuando el sexo y edad estuvieron presentes en el modelo. Al analizar las comorbilidades sin sexo y edad, las OR casi duplicaron su valor (3.9-6.48). En conclusión, la obesidad, diabetes e hipertensión por sí mismos confieren un riesgo extremadamente alto de fallecer por COVID-19, con una posible modificación de este riesgo cuando los modelos se ajustan para la edad y el sexo.

Palabras clave: COVID-19. Obesidad. Diabetes. Hipertensión.

ABSTRACT

The aim of this report was the analysis of death risk based on the comorbidity recorded, in terms of obesity, diabetes and hypertension in patients diagnosed with coronavirus disease 2019 (COVID-19). The official report of April 30, 2020 (General Directorate of Epidemiology, Government of Mexico) was analyzed, with 19,224 confirmed cases of COVID-19. The methodology consisted of grouping and recategorization of those variables incorporated for age, sex, diabetes, obesity, and hypertension, alone or combined, without overlapping and mutually exclusive. Group comparisons (deaths vs. live) showed a higher median age for deaths (59 vs. 44 years, respectively) ($p < 0.001$), higher proportion of deaths for men (68.9%, $p < 0.001$), and the presence of at least one comorbidity (35.6%). Logistic regression analyzes revealed odds ratios (OR) from 2.22 to 3.69 ($p < 0.001$) for those categories that had diabetes, but adjusted for sex and age. When analyzing the comorbidities without sex and age, the OR almost doubled their value (3.9-6.48). In conclusion, obesity, diabetes and hypertension by themselves confer an extremely high risk of dying from COVID-19, with a possible modification of this risk when the models are adjusted for age and sex.

Key words: COVID-19. Obesity. Diabetes. Hypertension.

Correspondencia:

*Elda L. Pacheco-Pantoja

E-mail: elda.pacheco@anahuac.mx

Fecha de recepción: 11-05-2020

Fecha de aceptación: 21-05-2020

DOI: 10.24875/RME.20000042

Disponible en internet: 11-06-2020

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2020;7:68-79

2462-4144 / © 2020 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El 28 de febrero, México confirmó sus primeros casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): dos hombres de 35 y 59 años en la Ciudad de México, y uno de 41 años en Sinaloa¹. El 29 de febrero se detectó un cuarto caso en la ciudad de Torreón, Coahuila, una mujer de 20 años. Todos habían viajado a Italia en las semanas anteriores. A 30 de abril de 2020, los casos positivos reportados eran 19,224².

Los factores de riesgo que predisponen a desarrollar síntomas y complicaciones para este padecimiento han sido causa de una investigación que ha invadido mundialmente casi todos los ámbitos, con reportes que van desde los efectos del clima hasta los relacionados con la propia salud individual. Aunque es ampliamente aceptado que las enfermedades cronicodegenerativas tienen relación directa con la progresión y agravamiento de otros padecimientos, la pandemia actual de la COVID-19, causado por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), ha encontrado un sector particular en el ámbito de la endocrinología. Este trabajo tiene como foco principal analizar las asociaciones y comparaciones de los pacientes que han sido determinados como positivos al virus, y sus diagnósticos relacionados con obesidad (Ob), diabetes (Diab) e hipertensión arterial sistémica (HTA).

La HTA ha sido el factor de riesgo de mayor interés entre los pacientes con COVID-19, pues es frecuentemente encontrada en pacientes que requieren hospitalización o desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo^{3,4}. Sin embargo, existe información contradictoria acerca las implicaciones que esta comorbilidad tiene en los pacientes con COVID-19. Por ejemplo, un metaanálisis reportó que los pacientes con HTA tienen un riesgo incrementado para la COVID-19 (*odds ratio* [OR]: 2.29; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.69-3.10; $p < 0.001$)⁵; en otra publicación se reportó un riesgo mayor para desarrollar una infección grave o fatal por SARS-CoV-2⁶. Por otro lado, existen estudios que no han obtenido resultados significativos para el riesgo incrementado por HTA a una mayor susceptibilidad

de la infección por SARS-CoV-2⁷. Si bien no se han definido los mecanismos mediante los cuales los cambios en la presión arterial participan como factor en la infección por SARS-CoV-2, existe evidencia de que la entrada del virus a los neumocitos está mediada por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)⁸. En este sentido, un concepto que no es nuevo, pero aún es pertinente, establece que aquellos pacientes tratados con medicamentos que bloquean estos receptores, como los inhibidores de la ECA (IECA), o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), exhiben una sobreexpresión de estos⁹. Puesto que estos grupos de fármacos forman parte de la primera línea de tratamiento de la HTA, suele ser común su uso en estos pacientes, por lo que supone un riesgo teórico aumentado de infección por sobreexpresión de los receptores de ECA^{10,11}. No obstante, se ha sugerido que el uso de compuestos bloqueadores de estos receptores podría ser un blanco terapéutico para el manejo de las infecciones complicadas por SARS-CoV-2^{12,13}. Según lo antes mencionado, se puede especular que los pacientes con HTA presentan un riesgo mayor de infección grave, sin embargo se requiere más evidencia que lo respalde. Asimismo, a pesar de que la HTA es un factor común en los pacientes complicados, no existe evidencia que implique causalidad directa. Por otro lado, el empleo de fármacos IECA o ARA-II podría ser una ventana de oportunidad en el manejo de las infecciones graves por SARS-CoV-2.

En este marco de referencia, no es sorprendente que la Diab aumente significativamente el riesgo de progresión de la COVID-19. De hecho, la evidencia sugiere ampliamente que la Diab empeora los desenlaces de otras infecciones virales similares, como el síndrome respiratorio agudo grave de 2003 o la infección por el virus de la influenza A H1N1^{14,15}. Sin embargo, tampoco es extraordinario que la interacción entre Diab y COVID-19 esté ocurriendo de forma alarmante, considerando la alta tasa de transmisión del SARS-CoV-2 y la prevalencia global de diabetes. Con aproximadamente 500 millones de personas afectadas en el mundo y 8.6 millones en México¹⁶, la diabetes es la principal enfermedad pandémica crónica no transmisible en todo el mundo. Un estudio¹⁷ estableció una tasa de

mortalidad por la COVID-19 entre las personas con Diab sin otras comorbilidades de alrededor del 16%. En este ámbito de sucesos, es necesario detener o controlar rápidamente la propagación del SARS-CoV-2 y estar preparados para los peores escenarios al establecer de forma contundente los factores que predisponen a los diabéticos hacia la progresión y agravamiento de la COVID-19. En particular, los datos del estudio anterior¹⁷ sugieren que el estado crítico en estos pacientes puede estar oculto por una presentación inicial más leve de la infección, con porcentaje menor de pacientes que experimentan fiebre, escalofríos, opresión en el pecho y falta de aliento. Este fenómeno, que se asemeja a los síntomas silenciosos que estos pacientes experimentan en otros sucesos, como el infarto de miocardio, puede causar un retraso potencialmente mortal en la prestación de la atención necesaria, resultando en un peor pronóstico. Por lo tanto, sobra decir que es crucial no subestimar la gravedad de la COVID-19 en pacientes con Diab incluso en ausencia de signos y síntomas preocupantes clásicos, y puede ser útil desarrollar diferentes puntajes de gravedad clínica para pacientes con Diab. Al momento presente, además de las preguntas obvias que van surgiendo, varias otras van a germinar y quizá prevalecer en el escenario de esta pandemia y su relación con las enfermedades cronicodegenerativas, como por ejemplo: el efecto de los diferentes esquemas de tratamiento para la Diab, los diferentes tipos de Diab o el tiempo de evolución.

Otro factor de interés relacionado con la nutrición y endocrinología para este trabajo está constituido por la asociación de los índices de Ob y la COVID-19. El Centro de Control de Enfermedades en los EE.UU. informó en su reporte semanal de morbilidad y mortalidad (fechado el 17 de abril de 2020) que, durante el periodo del 1 al 30 de marzo de 2020, de 1,482 pacientes hospitalizados con COVID-19 el 12.1% (180 en números absolutos) de los pacientes adultos tenían datos de condiciones subyacentes, de los cuales el 89.3% presentaron una o más de estas. Entre las condiciones acompañantes más comunes se encontró HTA (49.7%), Ob (48.3%), enfermedad pulmonar crónica (34.6%), Diab (28.3%) y enfermedad cardiovascular (27.8%)¹⁸. Aunado a lo

anterior, los datos publicados en Italia el 6 de abril de 2020 informaron de una prevalencia general de Ob del 10% entre 1,290 pacientes fallecidos para los que había disponibilidad de registros médicos¹⁹. En general, se acepta que la Ob *per se* presenta un estado crónico de inflamación de bajo grado que contribuye a la aparición de patologías crónicas, muchas de ellas relacionadas con el metabolismo (dislipidemia, resistencia a la insulina, esteatosis hepática y Diab), y puede alterar la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, por lo que el cuerpo humano es más vulnerable a las infecciones y menos sensible a las vacunas, antivirales y antimicrobianos²⁰. Uno de los mecanismos más importantes asociados a la gravedad de la enfermedad pulmonar o incluso a la insuficiencia orgánica múltiple que se presenta en las personas con COVID-19 está relacionado con la elevación o «tormenta de citocinas» (interleucina 6, interferón γ y factor de necrosis tumoral α , entre otras), por lo que se espera que en la Ob se pueda exacerbar aún más la inflamación presentada en la COVID-19¹⁹. Se ha sugerido que, sumado al estado proinflamatorio, la Ob predispone a un estado de hipercoagulabilidad, en este caso potenciado por el SARS-CoV-2²¹. Además, los sujetos que presentan Ob frecuentemente sufren de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, síndrome de hipoventilación o apnea obstructiva del sueño, entre otras anomalías mecánicas debido al exceso de masa de grasa torácica y abdominal, por lo que el riesgo para complicaciones respiratorias es aún más elevado. A nivel celular, se ha postulado que un factor contribuyente al agravamiento en pacientes Ob es que las células similares a los adipocitos, como los lipofibroblastos pulmonares que se ubican en el intersticio alveolar, pueden transdiferenciarse a miofibroblastos, de forma similar a la transición adipocito-miofibroblastos recientemente establecida²². Las células con fenotipo de estirpe miofibroblástica exhiben una estrecha relación con la fibrosis pulmonar presentada en este síndrome. En otro reporte, la Diab, la HTA y enfermedades cardiovasculares fueron detectados más frecuentemente en sujetos fallecidos por COVID-19 en Italia²³.

En resumen, el discernimiento del comportamiento del virus y de los factores de riesgo que favorecen

el desarrollo y su ascenso es crucial para predecir lo que podría suceder en nuestro territorio nacional, en el futuro cercano. La adquisición de datos en el portal de la Secretaría de Salud Nacional ofrece una oportunidad única, debido a que se actualiza día con día, y aunque no contiene datos con variables numéricas continuas, y la gran mayoría son datos categóricos, se pueden realizar ciertas inferencias a partir de esos datos.

METODOLOGÍA

Objetivo e hipótesis

El principal objetivo de este estudio fue analizar los casos registrados como positivos para COVID-19 y estimar la OR de fallecer por este padecimiento si existe una, dos o tres de las condiciones subyacentes registradas como «obesidad», «diabetes» e «hipertensión».

A partir de la evidencia publicada, se asume como hipótesis de trabajo que el presentar alguna de esas tres condiciones, o la combinación de ellas, incrementará de forma significativa el riesgo de muerte. Este riesgo se modificará por la edad y el sexo.

Base de datos

Los datos que se utilizaron para este reporte provienen de los archivos abiertos y de acceso público que reporta la Secretaría de Salud Nacional diariamente, descargables y gratuitos (Id de Revisión: 9eca018c-dd53-4c70-b20c-342b9859ac86)². Dicha base de datos está organizada de la siguiente manera: datos numéricos continuos (edad) y datos categóricos nominales y binarios (folio, fecha de defunción, municipio residencia y sexo, entre otros), así como los descriptores y catálogo de variables (Tabla 1). Para el análisis estadístico, en primer lugar se recategorizaron las variables de la siguiente manera: la variable categórica «Sexo» se depuró para obtener solo dos categorías: «hombre» y «mujer». Las definiciones operacionales de las variables «Obesidad», «Diabetes» e «Hipertensión» responden a los casos

registrados y disponibles en la base de datos utilizada, y para este trabajo se integraron como variables binarias, en forma de la presencia o ausencia de la condición si la etiqueta exhibía explícitamente el rótulo «Sí» (presencia), o «No» (ausencia). Aquellos casos que contenían las etiquetas «No aplica», «Se ignora» o «No especificado» fueron excluidos del análisis (Tabla 1). Cabe señalar que en el registro oficial no existe mayor información al respecto (tipo de Diab, tratamiento hipoglucemiante, casos con diagnóstico conocido o diagnosticados al momento de la atención). En el caso de la variable «Fecha de defunción», se clasificó como «Defunción» los que contenían la etiqueta con formato «Año-Mes-Día», y como «Vivo» aquellos cuyas etiquetas no tenían fecha definida (9999-99-99), ya que en la base original se indica de esta forma aquellos casos que aún no habían fallecido para la fecha de análisis de este reporte (30 de abril de 2020), por lo que no se les había asignado fecha de defunción. La edad se aplicó como variable numérica continua y, adicionalmente, se agrupó en las siguientes categorías: 0-10 años, 11-17 años, 18-30 años, 31-40 años, 41-60 años, 61-80 años y 81-113 años.

Análisis estadístico

Para el presente estudio se reagruparon las variables binarias de interés (Ob, Diab, HTA) para obtener la depuración de casos que solo presentaron Ob y/o Diab e/o HTA, así como la combinación de esos factores con el fin de integrar la clasificación «cero comorbilidades», «una comorbilidad», «dos comorbilidades» y «tres comorbilidades», así como el desglose específico de combinaciones de los padecimientos (Ob $\pm$ Diab $\pm$ HTA). Para el análisis de diferencia de grupos, con la edad como variable continua, y «Defunción» vs. «Vivos» como categóricas, se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, debido a que presentó una distribución no normal. En cuanto a la comparación de proporciones para los datos categóricos, se utilizó la prueba exacta de Fisher y la Chi cuadrada. Para el análisis multivariante se aplicó la integración de regresión logística binaria, para cuatro modelos. Para lo anterior, se definió como variable dependiente la categoría «Defunción» o «Vivo». Se utilizó el método «Enter»

Tabla 1. Descriptores de la base de datos abierta

Nombre de variable	Formato o fuente	Catálogo
FECHA_ACTUALIZACION	AAAA-MM-DD	CÓMO SE INDICA
ID_REGISTRO	TEXTO	CÓMO SE INDICA
ORIGEN	CATÁLOGO: ORIGEN	1: USMER, 2: FUERA DE USMER, 99: NE
SECTOR	CATÁLOGO: SECTOR	1: CRUZ ROJA, 2: DIF, 3: ESTATAL, 4: IMSS, 5: IMSS-BIENESTAR, 6: ISSSTE, 7: MUNICIPAL, 8: PEMEX, 9: PRIVADA, 10: SEDENA, 11: SEMAR, 12: SSA, 13: UNIVERSITARIO, 99: NE
SEXO	CATÁLOGO: SEXO	1:MUJER, 2:HOMBRE, 99:NE
ENTIDAD_NAC	CATÁLOGO: ENTIDADES	1-32: CADA ENTIDAD POR ORDEN ALFABÉTICO, 36: ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 97: NA, 98 S.I, 99: NE
MUNICIPIO_RES	CATÁLOGO: MUNICIPIOS	001-570: MUNICIPIOS REGISTRADOS CON UNA CLAVE, 999: NE, 998: S.I., 997: NA
TIPO_PACIENTE	CATÁLOGO: TIPO_PACIENTE	1: AMBULATORIO, 2: HOSPITALIZADO, 99: NE
FECHA_INGRESO	AAAA-MM-DD	COMO SE INDICA
FECHA_SINTOMAS	AAAA-MM-DD	COMO SE INDICA
FECHA_DEF	AAAA-MM-DD	COMO SE INDICA
INTUBADO	CATÁLOGO: SI_ NO	1: SI, 2: NO, 97: NA, 98: S.I., 99: NE
NEUMONIA	CATÁLOGO: SI_ NO	
EDAD	NUMÉRICA EN AÑOS	COMO SE INDICA
NACIONALIDAD	CATÁLOGO: NACIONALIDAD	1: MEXICANA, 2: EXTRANJERA, 99: NE
EMBARAZO	CATÁLOGO: SI_ NO	1: SI, 2: NO, 97: NA, 98:S.I., 99:NE
HABLA LENGUA_INDIG	CATÁLOGO: SI_ NO	
DIABETES	CATÁLOGO: SI_ NO	
EPOC	CATÁLOGO: SI_ NO	
ASMA	CATÁLOGO: SI_ NO	
INMUSUPR	CATÁLOGO: SI_ NO	
HIPERTENSION	CATÁLOGO: SI_ NO	
OTRAS_COM	CATÁLOGO: SI_ NO	
CARDIOVASCULAR	CATÁLOGO: SI_ NO	
OBESIDAD	CATÁLOGO: SI_ NO	
RENAL_CRONICA	CATÁLOGO: SI_ NO	
TABAQUISMO	CATÁLOGO: SI_ NO	
OTRO_CASO	CATÁLOGO: SI_ NO	
RESULTADO	CATÁLOGO: RESULTADO	1: Positivo SARS-CoV-2, 2: No positivo SARS-CoV-2, 3: Resultado pendiente
MIGRANTE	CATÁLOGO: SI_ NO	1: SI, 2: NO, 97: NA, 98: S.I., 99: NE
PAIS_NACIONALIDAD	TEXTO, 99= SE IGNORA	COMO SE INDICA
PAIS_ORIGEN	TEXTO, 97= NO APLICA	COMO SE INDICA
UCI	CATÁLOGO: SI_ NO	1: SI, 2: NO, 97: NA, 98: S.I., 99: NE

NE: no especificado; NA: no aplica; S.I.: se ignora; FECHA_DEF: fecha de defunción; USMER: unidades de salud monitoras de enfermedad respiratoria; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; SEDENA: Secretaría de la Defensa Nacional; PEMEX: Petróleos Mexicanos; SEMAR: Secretaría de Marina; SSA: Secretaría de Salud; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; DIF: Sistema para el Desarrollo Integral de la Familia.

(introducción de todas las variables obligatoriamente), con las siguientes variables predictoras para cada modelo: 1) sexo y edad; 2) sexo, edad y grupos por número de comorbilidades (Ob, Diab, HTA); 3)

sexo, edad y grupos desglosados de comorbilidades (solo Ob, o Diab o HTA y sus combinaciones), y 4) para este modelo solamente se tomaron en cuenta los grupos con el desglose de comorbilidades. Se

Tabla 2. Datos descriptivos de la muestra analizada por sexo y grupos de edad. Pacientes analizados con resultado positivo al SARS-CoV-2 a 30 de abril de 2020: 19,224

	Sexo		Total
	Hombres	Mujeres	
Frecuencia (%; IC 95%)	11,185 (58.2%, 57.7-58.83%)	8,039 (41.8%, 41.18-42.44%)	19,224
Edad media años (IC 95%)	47.15 (46.8-47.4)	45.8 (45.5-46.1)	
Defunciones (%; IC 95%)	1,280 (68.9%, 66.82-70.98)	579 (31.1%, 29.02-33.18)	1,859
Grupos de edad			
Rango	n (%; IC 95%)	Defunciones (%; IC 95%)	
0-10 años	170 (0.9%, 0.78-1.02%)	4 (0.22%, 0.01-0.43)	
11-17 años	156 (0.8%, 0.69-0.91%)	0 (0%, 0)	
18-30 años	2653 (13.8%, 13.36-14.24%)	30 (1.61%, 1.04-2.18)	
31-40 años	4223 (22%, 21.47-22.53%)	129 (6.94%, 5.8-8.08)	
41-60 años	8386 (43.6%, 42.97-44.23%)	837 (45.02%, 42.78-47.26)	
61-80 años	3262 (17.0%, 16.52-17.48%)	740 (39.81%, 37.61-42.01)	
81-113 años	374 (1.9%, 1.73, 2.07%)	119 (6.4%, 5.3-7.5)	
Total	19,224	1,859	

IC: intervalo de confianza.

utilizó el análisis ROC (*receiver operating characteristic*) para la validación externa para predecir mortalidad, así como los respectivos valores de área bajo la curva, sensibilidad y especificidad.

Todos los análisis se realizaron con el *software* IBM SPSS versión 21, 64 bit para macOS.

RESULTADOS

Datos descriptivos por edad y sexo

Las características de los datos analizados se encuentran en la tabla 2. En total al 30 de abril 2020 existían 19,224 positivos confirmados para SARS-CoV-2. De estos, el 58.2% fueron hombres y el 41.8% mujeres, con una media de edad de 47.1 y 45.8 años, respectivamente. A esa fecha el reporte oficial informó un total de 1,859 defunciones, de las cuales el 68.9% correspondió al sexo masculino y el 31.1% al femenino. El rango de edad fue de 0 a 113 años, con el mayor porcentaje para el grupo de 41-60 años (43.6%), el cual correspondió también al mayor porcentaje de defunciones (45%).

Datos descriptivos de comorbilidades analizadas (Ob, Diab, HTA)

En total los casos con rótulos que caracterizaban la presencia de alguna de las tres condiciones sumaron 19,016, excluyéndose 208 casos que no tenían definidos estos diagnósticos. En cuanto a las frecuencias de aquellos pacientes con alguna de las tres condiciones analizadas en este trabajo (Ob, Diab, HTA), se obtuvieron los siguientes resultados para el total de la muestra confirmada a la fecha de este reporte (Tabla 3): ninguna comorbilidad 57.1%, una comorbilidad 26.2%, dos comorbilidades 12.4% y tres comorbilidades 3.2%. El grupo de pacientes no determinado ($n = 208$) tuvo una frecuencia del 1.1% (etiquetas: «No aplica», «Se ignora» o «No especificado»), por lo que los análisis subsiguientes se realizaron descontando esos casos, para obtener un total de 19,016 casos analizados. El mayor porcentaje de defunciones estuvo en el grupo de al menos una comorbilidad (35.6%).

Los datos se depuraron para obtener el desglose de los conjuntos de comorbilidades, con sus combinaciones, y se agruparon en ocho categorías (Tabla 4). A continuación se describen estas categorías con los porcentajes obtenidos a partir del total de la

Tabla 3. Frecuencias por número de comorbilidad

Clase	Casos	%	IC 95%	Defunciones	%	IC 95%	Vivos	%	IC 95%
0	10,975	57.1	56.5-57.7	542	29.2	27.1-31.2	10,433	60.1	59.4-60.8
1	5,030	26.2	25.6-26.7	662	35.6	33.4-37.8	4,368	25.2	24.6-25.8
2	2,388	12.4	12.0-12.8	486	26.1	24.1-28.1	1,902	10.9	10.5-11.3
3	623	3.2	3.0-3.5	157	8.4	7.1-9.6	466	2.7	2.5-2.9
Subtotal	19,016	98.9		1847	99.4		17,169	98.9	
ND	208	1.1		12	0.6		196	1.1	
Total	19,224	100		1,859	100		17,365	100	

Clase 0: ninguna comorbilidad; Clase 1: una comorbilidad (obesidad o diabetes o hipertensión arterial sistémica); Clase 2: dos condiciones (obesidad ± diabetes ± hipertensión arterial sistémica); Clase 3: tres condiciones (obesidad + diabetes + hipertensión arterial sistémica); IC: intervalo de confianza; ND: no determinado.

Tabla 4. Grupos con desglose comorbilidades, sin solapamientos y mutuamente excluyentes

Clase	Especificación	Casos totales		
		n	%	IC 95%
0	No-Ob, No-Diab, No-HTA	10,975	57.7	57.1-58.3
	Subtotal	10,975		
1	No-Ob, Sí-Diab, No-HTA	1,232	6.5	6.2-6.8
	No-Ob, No-Diab, Sí-HTA	1,592	8.4	8.0-8.7
	Sí-Ob, No-Diab, No-HTA	2,206	11.6	11.2-12.0
	Subtotal	5,030		
2	Sí-Ob, Sí-Diab, No-HTA	441	2.3	2.1-2.5
	Sí-Ob, No-Diab, Sí-HTA	717	3.8	3.5-4.0
	No-Ob, Sí-Diab, Sí-HTA	1,230	6.5	6.2-6.8
	Subtotal	2,388		
3	Sí-Ob, Sí-Diab, Sí-HTA	623	3.3	3.0-3.5
	Subtotal	623		
Total		19,016	100	

Ob: obesidad; Diab: diabetes; HTA: hipertensión arterial sistémica; IC: intervalo de confianza.

muestra (sin tomar en cuenta los no determinados, $n = 19,016$). El conjunto de «Cero comorbilidades» se constituyó con los pacientes que no reportaron Ob, Diab o HTA (No-Ob, No-Diab, No-HTA) con un porcentaje del 57.7%; el conjunto de «una comorbilidad» comprendió aquellos pacientes que reportaron al menos una de las condiciones estudiadas con las siguientes combinaciones excluyentes: a) No-Ob, Sí-Diab, No-HTA, 6.5%; b) No-Ob, No-Diab, Sí-HTA, 8.4%, y c) Sí-Ob, No-Diab, No-HTA, 11.6%. El de «dos comorbilidades» estuvo constituido de: a) Sí-Ob, Sí-Diab, No-HTA, 2.3%; b) Sí-Ob, No-Diab, Sí-HTA, 3.8%, y c) No-Ob, Sí-Diab, Sí-HTA, 6.5%. Finalmente, el grupo de «tres comorbilidades», se ordenó con

Figura 1. Comparación de edad por grupos de «Vivos» y «Defunción». La mediana de edad para cada grupo fue de 44 y 59 años respectivamente, con diferencias significativas mediante la prueba U de Mann-Whitney ($p < 0.001$). Los rangos de edad estuvieron entre 0-113 años y 1-100 años, respectivamente.

aquellos etiquetados con las tres condiciones positivas (Sí-Ob, Sí-Diab, Sí-HTA) y fue el 3.3%.

Comparaciones por edad, sexo y comorbilidades

La comparación para edad en los grupos de las defunciones vs. vivos (a la fecha 30 abril), reveló una diferencia significativa ($p < 0.001$) entre los dos grupos, con una mediana de 59 años para los primeros y 44 años para los que aún vivían (Fig. 1). En cuanto al análisis de las variables categóricas de sexo y la comparación de proporciones, la prueba exacta de Fisher reportó un resultado estadísticamente

Figura 2. Defunciones por sexo. Las proporciones fueron significativamente diferentes para hombres y mujeres ($p < 0.001$), con 68.9% para hombres y 31.1 para mujeres. Las gráficas presentan los porcentajes con intervalos de confianza al 95%.

significativo ($p < 0.001$) con mayor proporción de hombres fallecidos que de mujeres (Fig. 2). Los análisis de proporciones por número de comorbilidades para «Vivos» vs. «Defunciones» revelaron diferencias significativas ($p < 0.001$) con una mayor proporción para «Vivos» en aquellos pacientes que pertenecían al grupo «cero» comorbilidades (60.77%), mientras que la presencia de al menos una comorbilidad desplegó una proporción significativa mayor en el grupo de defunciones (Fig. 3). Al analizar el desglose por grupos y combinaciones de comorbilidades (ocho grupos en total), el resultado del ajuste de Bonferroni reveló diferencias significativas ($p < 0.001$) en todos los grupos, con excepción del que solo reportó Ob como única comorbilidad. En la figura 4 se encuentran las gráficas con el desglose de los ocho grupos, y los porcentajes entre los fallecidos y los vivos con ninguna comorbilidad, es decir No Ob-No Diab-No HTA (Fig. 4A), con una comorbilidad (Ob o Diab o HTA) (Fig. 4B), con dos comorbilidades (Ob y/o Diab e/o HTA) (Fig. 4C) y con tres comorbilidades (Ob y/o Diab e/o HTA) (Fig. 4D). El único grupo sin diferencias significativas fue el que se clasificó con Ob como única condición (Sí Ob-No Diab-No HTA).

Modelos de regresión logística binaria

Los cuatro modelos fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$) para las variables analizadas.

Figura 3. Comparación de proporciones por número de comorbilidades. En todos los grupos existió diferencia significativa ($p < 0.001$) cuando se compararon los grupos categorizados como «Vivos» vs. «Defunciones». El único grupo que presentó mayor proporción para «Vivos» fue el que no presentaba ninguna comorbilidad (grupo «0»). Las gráficas presentan los porcentajes con intervalos de confianza al 95%. * $p < 0.001$. HTA: hipertensión arterial sistémica.

Los valores de la OR, los IC, así como los valores de las curvas ROC (Figs. 5 A-D) para cada modelo se encuentran especificados en la tabla 5. En los modelos 1-3, donde se integró el sexo, la categoría «hombre» presentó un riesgo incrementado para «Defunción» del 53.7 al 63.6%. En el modelo 2, cuando se empleó la integración de los grupos compuestos por el número de comorbilidades, el mayor riesgo correspondió al grupo de las tres comorbilidades, como era de esperarse, teniendo como referencia al grupo «cero» (OR: 3.726; IC 95%: 3.019-4.6). En los modelos 3 y 4, que incluyeron los ocho grupos con los padecimientos aislados o combinaciones de ellos, los grupos que reportaron las mayores OR fueron los que incluían Ob y Diab (Sí-Ob,Sí-Diab,No-HTA, OR: 3.169, IC 95%: 2.43-4.13; Sí-Ob,Sí-Diab,Sí-HTA, OR: 3.7, IC 95%: 2.99-4.56). Finalmente, el modelo 4 incluyó solo el análisis de los ocho grupos, sin edad ni sexo, con OR aumentadas considerablemente, elevándose casi al doble. En estos dos modelos (3 y 4) el grupo de referencia fue el que no reportó Ob, ni Diab, ni HTA (No-Ob,No-Diab,No-HTA). Todas las áreas bajo la curva ROC fueron significativas ($p < 0.001$), con valores de 0.76, 0.78, 0.78 y 0.68 para los modelos 1 a 4, respectivamente (Fig. 5), indicando un nivel de discriminación aceptable²⁴.

Figura 4. Desglose de grupos por comorbilidad. En total se recategorizaron ocho grupos, que no presentaban solapamientos: **A:** cero comorbilidad (No-Ob, No-Diab, No-HTA). **B:** una comorbilidad (Ob o Diab o HTA). **C:** dos comorbilidades (Ob y/o Diab e/o HTA). **D:** tres comorbilidades (Ob y Diab y HTA). Todos los grupos presentaron diferencias significativas ($p < 0.001$) entre sí, con excepción del grupo de pacientes que solo presentaba obesidad. Ob: obesidad; Diab: diabetes; HTA: hipertensión arterial sistémica; N.S.: no significativo.

Figura 5. Curvas ROC (*receiver operating characteristics*) para la capacidad de discernimiento de las variables predictoras incluidas en los modelos de regresión logística y el desenlace de «Defunción» o «Vivo». Áreas bajo las curvas: **A:** modelo 1, edad y sexo, AUC: 0.760 e IC 95%: 0.750-0.770. **B:** modelo 2, edad, sexo y grupos por número de comorbilidades, AUC: 0.782 e IC 95%: 0.773-0.792. **C:** modelo 3, edad, sexo y ocho grupos con el desglose específico de comorbilidades estudiadas (Ob, Diab, HTA), AUC: 0.783 e IC 95%: 0.774-0.793. **D:** ocho grupos específicos de comorbilidades, AUC: 0.687 e IC 95%: 0.674-0.700. Todas las áreas bajo la curva fueron significativas ($p < 0.001$) y demostraron un nivel de discernimiento aceptable. Ob: obesidad; Diab: diabetes; HTA: hipertensión arterial sistémica; AUC: área bajo la curva.

DISCUSIÓN

Los resultados principales de esta investigación indicaron que la mayor proporción de defunciones ocurre en el sexo masculino (68.9%) y en el grupo de edad cuyo rango es de 41 a 60 años (45%). En cuanto a la probabilidad para muerte por COVID-19, los modelos de regresión indicaron una OR significativa

para el sexo masculino (mayor al 60%) y las probabilidades se incrementan de forma alarmantemente significativa ($p < 0.001$) si los pacientes cursan con alguna (o la combinación) de las tres condiciones estudiadas, llegando a ser hasta de ~3.7 veces más cuando se encuentran las tres en un mismo paciente (ajustado para edad y sexo). Sin el ajuste para sexo y edad, las comorbilidades por sí solas presentaron una OR de 6.5 (IC 95%: 5.307-7.924).

Tabla 5. Modelos de regresión logística

Variablen	OR	IC 95%	Valor de p
Modelo 1			
Edad	1.06	1.057-1.064	<0.001
Sexo (Hombre)*	1.626	1.461-1.809	<0.001
	AUC: 0.760	0.750-0.770	<0.001
Modelo 2			
Edad	1.052	1.048-1.055	<0.001
Sexo (Hombre)*	1.723	1.546-1.921	<0.001
0 Comorb [†]			<0.001
1 Comorb	1.966	1.736-2.227	<0.001
2 Comorb	2.728	2.371-3.137	<0.001
3 Comorb	3.726	3.019-4.600	<0.001
	AUC: 0.782	0.773- 0.792	<0.001
Modelo 3			
Edad	1.053	1.049-1.056	<0.001
Sexo (Hombre)*	1.714	1.537-1.911	<0.001
No-Ob, No-Diab, No-HTA [†]			<0.001
No-Ob, Sí-Diab, No-HTA	2.22	1.854- 2.658	<0.001
No-Ob, No-Diab, Sí-HTA	1.642	1.379-1.955	<0.001
Sí-Ob, No-Diab, No-HTA	2.122	1.791-2.516	<0.001
No-Ob, Sí-Diab, Sí-HTA	2.770	2.342-3.277	<0.001
Sí-Ob, Sí-Diab, No-HTA	3.169	2.430-4.133	<0.001
Sí-Ob, No-Diab, Sí-HTA	2.306	1.833-2.902	<0.001
Sí-Ob, Sí-Diab, Sí-HTA	3.692	2.990-4.560	<0.001
	AUC: 0.783	0.774-0.793	<0.001
Modelo 4			
No-Ob, No-Diab, No-HTA [†]			<0.001
No-Ob, Sí-Diab, No-HTA	3.933	3.311-4.671	<0.001
No-Ob, No-Diab, Sí-HTA	3.417	2.905-4.019	<0.001
Sí-Ob, No-Diab, No-HTA	2.057	1.743-2.428	<0.001
No-Ob, Sí-Diab, Sí-HTA	6.128	5.240-7.166	<0.001
Sí-Ob, Sí-Diab, No-HTA	4.266	3.299-5.516	<0.001
Sí-Ob, No-Diab, Sí-HTA	3.451	2.766-4.306	<0.001
Sí-Ob, Sí-Diab, Sí-HTA	6.485	5.307-7.924	<0.001
	AUC:0.687	0.674-0.700	<0.001

*Grupo de referencia: mujer.

[†]Grupo de referencia: 0 comorbilidades, no obesidad, no diabetes, no hipertensión arterial sistémica.

OR: odds ratio o razón de momios; IC: intervalo de confianza; AUC: área bajo la curva; Comorb: comorbilidades; Ob: obesidad; Diab: diabetes; HTA: hipertensión arterial sistémica.

Aunque la mayoría de los estudios publicados al momento utilizan muestras más pequeñas, los resultados publicados por otros autores coinciden con los observados en nuestro país, al menos hasta la fecha de corte de este estudio. Por ejemplo, una publicación de China²⁵ mostró una tendencia hacia una

supervivencia más pobre en pacientes con Diab en comparación con pacientes sin Diab, con un riesgo incrementado de 3.17 (IC 95%: 1.93-5.20), la muestra consistió de 193 pacientes. Otra investigación²⁶, también de China, incluyó 191 pacientes y en ella se determinaron las siguientes OR en análisis univariante

para riesgo de muerte y Diab o HTA, entre varios otros factores: 2.85 (IC 95%: 1.35-6.05) y 3.05 (IC 95%: 1.57-5.92), respectivamente, empero, no se clarifica si el análisis incluyó condiciones combinadas. En cuanto a la edad, ese mismo reporte mostró un aumento en el riesgo del 14% por cada año de vida. En este sentido, si bien es notable que en nuestros modelos de regresión logística la edad representó un riesgo significativo, pero moderado (incremento del 6% por cada año de vida), la razón podría ser que los casos reportados, al menos los oficiales, empiezan a disminuir en los mayores de 60 años, y una especulación es quizá por exhibir menor incidencia en los ámbitos laboral y social. En el caso de Italia, otro de los países con una alta incidencia de muerte por la pandemia, una muestra estudiada de 355 pacientes que fallecieron con COVID-19²⁷ presentó una edad promedio de 79.5 años (desviación estándar [DE]: 8.1) y el 30.0% eran mujeres. En esta muestra, 126 (35.5%) tenía Diab y 34 (9.6%) tenía antecedentes de accidente cerebrovascular. El número medio de condiciones preexistentes fue de 2.7 (DE: 1.6). En general, solo 3 pacientes (0.8%) no tenían enfermedades, 89 (25.1%) tenían una sola enfermedad, 91 (25.6%) tenían 2 enfermedades y 172 (48.5%) tenían 3 o enfermedades subyacentes. No obstante, sin haberse realizado análisis inferencial, se podría intuir que la presencia de estas comorbilidades aumentó el riesgo de mortalidad independiente de la infección por SARS-CoV-2, sin embargo no se realizaron análisis para OR. En cuanto a la presencia de Ob, los reportes que analizan el riesgo que confiere esta comorbilidad para el riesgo de muerte por COVID-19 no son abundantes, y, otra vez, las muestras son de tamaño pequeño. En el trabajo que presentamos aquí, la sola presencia de Ob sin ninguna de las otras dos condiciones, ajustado con edad y sexo, desplegó una OR de 2.206. En relación con ello, un análisis multivariante²⁸ encontró que las probabilidades de enfermedad crítica eran mayores (2.86, IC 95%: 1.78-4.61) en pacientes con Ob que en pacientes sin Ob (ajustado por edad y sexo).

En resumen, el mayor riesgo incurrió en la presencia de las tres comorbilidades, evidentemente, por tratarse de pacientes que podrían presentar descompensación desde antes de adquirir la infección. Los autores subscriben que las limitaciones del presente estudio se encuentran vinculadas a los datos originales que

se obtienen desde el diseño de la base abierta, ya que existe un número de casos que no tienen un rótulo establecido y definido para las comorbilidades registradas, y, con excepción de la edad, los datos son categóricos; así como tampoco existe un registro oficial de medicamentos, como por ejemplo el consumo de esteroides, el cual ha sido reportado como factor de riesgo en pacientes que padecen asma o alguna otra enfermedad respiratoria crónica²⁹. Tampoco se cuenta con la información del esquema de tratamiento de los pacientes con Diab, o incluso cuál es el tipo de Diab con el que cursan, o si el diagnóstico de Diab e HTA existía o se realizó al momento de ser atendidos, o el registro del índice de masa corporal para clasificar a los obesos. Sin embargo, el presente es un reporte preliminar que presenta un análisis sin solapamientos por Ob, Diab, HTA y sus combinaciones. Los resultados obtenidos son un llamado urgente a que los pacientes que presentan estos padecimientos reciban atención inmediata y primordial.

Los autores reconocen que al cierre de este reporte, el número de positivos confirmados y defunciones ha ido en aumento, sin embargo el análisis planteado en términos de porcentajes y análisis multivariante puede integrarse en análisis posteriores para una línea de trabajo prospectivo.

Si bien no se tomaron en cuentas las otras comorbilidades presentes como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tabaquismo o enfermedad renal crónica, las variables utilizadas representan una porción de interés particular para la esfera endocrinológica.

CONCLUSIÓN

En síntesis, se encontró un riesgo particularmente alto para pacientes que padecen Ob, Diab e HTA, sin embargo este mismo análisis se debe repetir en los próximos meses para establecer el patrón de riesgo de muerte por COVID-19 en México. A la luz de los resultados anteriores, los registros se deberán reorientar a la medición de las características antropométricas y enfatizar los parámetros metabólicos, puesto que esto es crucial para una mejor estimación del riesgo de complicaciones en pacientes con COVID-19.

AGRADECIMIENTOS

A la Secretaría de Salud Nacional, por abrir sus datos.

A la Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Mayab, por el espacio para la realización de este trabajo.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 40 [Internet]. World Health Organization [fecha de publicación: 29 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200229-sitrep-40-covid-19.pdf?sfvrsn=849d0665_2
2. Datos abiertos - Bases históricas [Internet]. México: Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, Gobierno de México [fecha de publicación: 1 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-bases-historicas-direccion-general-de-epidemiologia>
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 13:e200994. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Online ahead of print.
5. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with covid-19: Evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-57.
6. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Polish Arch Intern Med*. 2020;130(4):304-9.
7. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:531-8.
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-80.
9. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111:2605-10.
10. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary. *J Am Soc Hypertens*. 2018;7(1):1269-324.
12. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):757-60.
13. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653-9.
14. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the Greater Toronto Area. *J Am Med Assoc*. 2003;289:2801-9.
15. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1491-3.
16. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 [Internet]. México: INEGI, Instituto Nacional de Salud Pública. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>
17. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 31:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319. Online ahead of print.
18. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-64.
19. Muscogiuri G, Pugliese G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Obesity: The 'Achilles heel' for COVID-19? *Metabolism*. 2020;108:154251.
20. Dhurandhar NV, Bailey D, Thomas D. Interaction of obesity and infections. *Obes Rev*. 2015;16(12):1017-29.
21. Carretero Gómez J, Arévalo Lorio JC, Carrasco Sánchez FJ. La obesidad y el coronavirus 2019nCoV. Una relación de riesgo. *Rev Clin Esp*. 2020. DOI: 10.1016/j.rce.2020.04.008. Disponible online el 4 de mayo de 2020.
22. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Apr 27. doi: 10.1002/oby.22856. Online ahead of print.
23. Klonoff DC, Umpierrez GE. COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism*. 2020 Apr 7:154224. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154224. Online ahead of print.
24. Hosmer DW Jr, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2013.
25. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Apr;8(1):e001343.
26. 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;395(10229):1054-62.
27. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 Mar 23. doi: 10.1001/jama.2020.4683. Online ahead of print.
28. Caussy C, Pattou F, Wallet F, Simon C, Chalopin S, Telliam C, et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;180520:1-3.
29. Halpin DMG, Phan R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):436-8.