

Artículo Original

## Diabetes mellitus posterior a casos graves de COVID-19, en Lima, Perú

### *Diabetes mellitus after severe cases of COVID-19, in Lima, Perú*

<https://doi.org/10.52808/bmsa.8e7.631.007>

Yeisson Rivero Moreno <sup>1,\*</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-9077-1460>

Miguel Rivas Pérez <sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0001-5442-7841>

Andrea Chávez Contreras <sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-7908-5021>

José Torres Colmenares <sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0001-8938-0983>

Erinor Montero Palma <sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-0635-2210>

Andrea García Nuñez <sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-6586-522X>

Recibido: 17/11/2022

Aceptado: 03/02/2023

### RESUMEN

Existe una relación bidireccional entre la COVID-19 y la diabetes mellitus (DM); este última se asocia con un mayor riesgo de COVID-19 grave y se ha observado DM de nueva aparición en pacientes con COVID-19. Se realizó un estudio de cohorte única con análisis exploratorio para evaluar la frecuencia de DM posterior a casos de COVID-19 en Lima, Perú. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con casos graves de COVID-19 y con glucosa plasmática en ayunas (GPA) dentro de valores normales al ingreso. Se realizaron nuevos controles de glucemia en la fase de recuperación previa al alta médica. En total se incluyeron 55 pacientes y se diagnosticó prediabetes en el 5,53% de ellos; no se registraron casos de DM. Una mayor proporción de vacunados, edad media más baja y menor gravedad de los casos pueden haber contribuido a una menor frecuencia de casos en comparación con otros estudios.

**Palabras clave:** COVID-19, diabetes mellitus, glucemia.

### ABSTRACT

*There is a bidirectional relation between COVID-19 and diabetes mellitus (DM); the latter is associated with a greater risk of severe COVID-19, and newly appeared DM has been observed in patients with COVID-19. A single cohort study was conducted with an exploratory analysis to assess the frequency of DM in patients after having had COVID-19, in Lima, Peru. Patients over 18 years old were included, who presented severe cases of COVID-19 and fasting plasma glucose (FPG) within normal values at admission. New blood glucose tests were carried out during the recovery stage prior to discharge in total, there were 55 patients found with DM. A higher proportion of vaccinated patients, a lower average age and less severe cases may have contributed to a lower frequency of cases compared to other studies.*

**Keywords:** COVID-19, diabetes mellitus, glycemia.

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, CAAT Villa Panamericana, EsSalud, Lima, Perú.

\*Autor de Correspondencia: [yeissonmbi@hotmail.com](mailto:yeissonmbi@hotmail.com)

### Introducción

Desde la identificación de un nuevo coronavirus llamado Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés), causante de la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) (Wu *et al.*, 2020), la pandemia ha dejado un saldo de más de 600 millones de casos y más de 6,5 millones de muertes en todo el mundo (JHU, 2022). Aunque el daño es principalmente pulmonar, otros órganos y sistemas se ven afectados.

La internalización de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), utilizada como receptor por el SARS-CoV2, da como resultado su reducción en la superficie de la membrana celular y, por lo tanto, evita la degradación de la angiotensina II (ANG II) a angiotensina 1-7 (ANG 1-7) que tiene efectos vasodilatadores/antiproliferativos, contribuyendo así al daño pulmonar y de otros órganos (South, Diz, & Chappell, 2020). La expresión de ECA2 en las células beta del páncreas es mayor incluso que en los pulmones (Figani *et al.*, 2020). Además, el SARS-CoV-2 infecta y se replica en células de islotes pancreáticos cultivados, causando un agotamiento en el número de gránulos secretores de insulina en las células  $\beta$  y afectando la secreción de insulina inducida por glucosa (Liu *et al.*, 2020) ambos procesos involucrados en la fisiopatología de la DM.

Existe una notable relación bidireccional entre la COVID-19 y DM. Por un lado, la DM e incluso la hiperglucemia en pacientes no diabéticos están asociadas a un mayor riesgo de COVID-19 grave junto con mayores complicaciones



(Lima-Martínez *et al.*, 2021). En conjunto, estas observaciones apoyan la hipótesis de un posible efecto diabetogénico de la COVID-19. No obstante, no está claro si las anomalías de la glucosa que ocurren en el contexto agudo de COVID-19 grave persisten o se resuelven después de la fase aguda (Rubino *et al.*, 2020). Además, debemos considerar los siguientes factores:

Actualmente, no hay evidencia de que el SARS-CoV-2 induzca DM por sí solo o si simplemente desenmascara la DM preexistente (Boddu *et al.*, 2020). Los estudios que describen casos de DM en el contexto de la COVID-19 se han basado en medir niveles de glucosa durante el cuadro agudo de la enfermedad y no una vez superada esta etapa, en la cual valores elevados de glucosa podrían ser causados por 2 factores concomitantes: la respuesta al estrés asociada a la enfermedad grave (hiperglucemia por estrés) o por el efecto hiperglucémico de los corticosteroides utilizados en casos graves (Herbst *et al.*, 2020).

Entonces, ¿son los casos de DM identificados en pacientes con casos graves de COVID-19 producidos directamente por el SARS-CoV-2 o son el resultado de los factores mencionados? Este estudio tuvo como objetivo excluir la influencia de dichos factores para estimar la frecuencia de DM causada directamente por el SARS-CoV-2.

## Materiales y métodos

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo de cohorte única en pacientes COVID-19 hospitalizados en el área de cuidados intermedios de un centro de atención en Lima, Perú. En septiembre de 2021, el estudio fue aprobado por el comité institucional de ética en investigación del hospital "Alberto Sabogal Sologuren" (memorándum 312-CIEI-OlyD-GRPS-ESSALUD-2021) de Lima. Cuenta con número EI00000002742 del Registro Nacional de Investigaciones en Salud. La recolección de datos se realizó entre octubre de 2021 y enero de 2022.

### Población y muestra

El estudio incluyó: pacientes  $\geq 18$  años, con casos graves de COVID-19 (Panel, 2022) confirmados por RT-PCR o serología, glucemia plasmática en ayunas (GPA)  $<100$  mg/dl al ingreso (para excluir casos de prediabetes y diabetes no previamente identificados) y que se encontraran recuperados del cuadro agudo. Debido a que todos los pacientes incluidos en el estudio al ser casos graves recibieron de forma uniforme dexametasona 6mg una vez al día (Group, 2021), y para excluir el efecto hiperglucemiante del corticoide y de la respuesta al estrés agudo, se consideró para efectos del estudio un paciente "recuperado" aquel:

Con más de 72 horas sin dexametasona (en la práctica clínica su efecto parece durar hasta 36h) (Herbst *et al.*, 2020). Sin oxígeno y con signos vitales y saturación de oxígeno dentro de límites normales/esperados.

Fueron excluidos pacientes con: diagnóstico de prediabetes o diabetes conocido, recibiendo hipoglucemiantes orales, que hayan recibido corticoides previo al ingreso, así como aquellos que una vez iniciado el seguimiento hayan sido referidos a otros centros o hayan fallecido. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia, aceptando a pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

### Procedimiento y mediciones

Los pacientes atendidos en el centro se sometían a pruebas de laboratorio de rutina al ingreso, incluida la GPA. Cuando un paciente tenía  $<100$ mg/dl y cumplía el resto de criterios de elegibilidad, se iniciaba el seguimiento de su evolución clínica registrando, edad, sexo, comorbilidades, dosis de vacunas, días de corticoterapia, días de oxigenoterapia y dispositivo usado. Días previos al alta médica, una vez obtenido el consentimiento informado de los pacientes recuperados, se realizó una nueva prueba de GPA (GPA prealta) y los resultados fueron evaluados considerando los criterios del 2020 de la Asociación americana de diabetes para determinar el diagnóstico de DM o prediabetes como resultados primarios (ADA, 2020). Las muestras de sangre se procesaron con un kit de diagnóstico Beckman Coulter Modelo AU 5800 basado en el ensayo enzimático UV (método de hexoquinasa) para cuantificar la glucosa sérica.

### Análisis estadístico

Se estimó la frecuencia de prediabetes y DM y se realizó un análisis exploratorio entre las variables estudiadas. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar normalidad. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como media e intervalo de confianza (IC) del 95%, de lo contrario se utilizó mediana y rango intercuartílicos. La diferencia de medias entre la GPA de ingreso y la GPA prealta se evaluó mediante una prueba t-student pareada. Se usó Chi-cuadrado y test U Mann-Whitney para comparar las características clínico-demográficas de los pacientes con nuevo diagnóstico de prediabetes/DM frente aquellos con GPA normal previa al alta. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo. Los datos y todas las pruebas estadísticas se manejaron en la versión 22 del programa IBM-SPSS.

## Resultados

Durante el período de estudio, 446 pacientes ingresaron en el área de cuidados intermedios como casos graves de COVID-19. De ellos, 142 cumplieron los criterios de inclusión y se empezó el seguimiento de sus casos durante la hospitalización. Luego de excluir los pacientes que fueron referidos a otros centros o fallecieron durante la hospitalización, 66 pacientes fueron abordados para obtener el consentimiento informado; seis de ellos negaron su participación. La GPA prealta se realizó en 60 participantes. El análisis final se realizó a 55 participantes después de excluir aquellos con datos incompletos.

En la GPA prealta, solo 3 pacientes (5,54%) tenían glucosa alterada en ayunas (GAA) (glucemia 100-125 mg/dl). Estos se sometieron a una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Todos ellos presentaron glucemia < 100 mg/dl a las 2 horas posterior a la carga de glucosa, correspondiendo el diagnóstico de prediabetes (ADA, 2020).

Las características detalladas de los participantes se resumen en la tabla 1. No se registró ningún caso de DM.

**Tabla 1. Características de los participantes del estudio**

Variable	Total (n = 55)	GPA alta normal (n = 52)	Prediabetes (n = 3) <sup>e</sup>	p-valor
Edad – años	41 (32-63) <sup>a</sup>	41 (32-63)	42 (36-)	0,848
Sexo masculino - n (%)	40 (72,7)	38 (73)	2 (66,67)	0,059
Comorbilidades- n (%) <sup>b</sup>	71 (100)			
Ninguna - n (%)	20 (28,81)			
Asma - n (%)	12 (16,93)	12 (23)	0	
Hipertensión - n (%)	8 (11,31)	6 (11,52)	2 (66,67)	0,008
Hígado graso - n (%)	4 (5,63)	4	0	
Gastritis / enfermedad ulcero péptica - n (%)	4 (5,63)	4	0	
Obesidad - n (%)	3 (4,24)	3	0	
Otros - n (%)	20 (28,21)			
Dosis de la vacuna				
Ninguna - n (%)	21 (38,28)	18	3	0,023
≥1 dosis - n (%) <sup>c</sup>	35 (61,82)	34	0	
Hospitalización- (días)	14 (10-20) <sup>a</sup>	14 (10-20)	11 (10-)	0,342
Corticoterapia- (días)	8 (6 -10) <sup>a</sup>	8 (6-10)	6 (5-)	0,585
Oxigenoterapia- (días)	8 (6 -14) <sup>a</sup>	8,5 (6-14)	6 (5-)	0,381
Dispositivo de oxígeno				
Cánula nasal (NC) - n (%)	29 (52,73)	27	2	0,247
Cánula nasal de alto flujo (CNAF)- n (%)	26 (47,36)	25	1	
GPA ingreso - (mg/dl)	90,6 (5,35) <sup>d</sup>			
GPA prealta - (mg/dl)	86,2 (10,55) <sup>d</sup>			
Diferencia GPA ingreso – GPA prealta	4,22 (11,27) <sup>d</sup>			

<sup>a</sup> Mediana (rango intercuartílico)

<sup>b</sup> Comorbilidades totales de todos los pacientes.

<sup>c</sup> Recibieron vacuna Sinopharm/BIBP COVID-19 el 56% de los vacunados.

<sup>d</sup> Media (desviación estándar)

<sup>e</sup> Casos de prediabetes representaron el 5,53% del total; no se registraron casos de DM

Al comparar los grupos de paciente con Prediabetes Vs aquellos sin alteraciones al alta, se evidencia que en el grupo de los prediabéticos ninguno había recibido vacuna contra la COVID-19. Además, al considerar comorbilidades como obesidad o hígado graso, estas no marcaron una diferencia estadísticamente entre ambos grupos, al contrario de la HTA que fue mayor en los Prediabetes.

## Discusión

Los resultados obtenidos, sin casos de DM y pocos de prediabetes, fueron considerablemente inferiores a los estudios previos que evaluaron el posible desarrollo de DM de nueva aparición en el contexto de casos de COVID-19 (Li *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020; Sathish *et al.*, 2021; Sathish & Chandrika Anton, 2021).

La extrapolación de estos resultados debe considerarse en el marco de ciertas limitaciones. No se ha establecido un tiempo específico para descartar DM después de COVID-19 agudo. El estudio se realizó en un momento en que los casos de COVID-19 habían disminuido considerablemente, lo que resultó en una muestra pequeña que afectó el nivel de precisión. Además, dado el nivel de complejidad del centro donde se llevó a cabo el estudio, no fue posible realizar mediciones de hemoglobina glicosilada.

Algunos estudios mencionan casos nuevos de DM como aquellos sin antecedentes de la enfermedad y  $GPA \geq 126$  mg/dl al ingreso, como el estudio de Li *et al.*, (2020) donde reportaron que 20,82% de sus participantes tenían casos DM recién diagnosticada (Li *et al.*, 2020). Sin embargo, no indicaron si los resultados fueron verificados con una nueva GPA o PTOG confirmatoria, ni excluyeron a los pacientes que recibieron corticosteroides antes del ingreso o durante la hospitalización, lo que puede generar falsos positivos por el efecto hiperglucemiante conocido de los corticosteroides en pacientes con COVID-19. Por evitar ello en nuestro estudio los pacientes al momento de la GPA prealta, ya no se encontraban bajo el efecto farmacológico de los corticoides.

Yang *et al.*, (2020) estudiaron 43 pacientes con casos moderados y severos, 13,94% tenían DM de nueva aparición, definida como  $GPA \geq 126$  mg/dl en dos oportunidades durante la hospitalización y sin antecedentes de DM; se excluyeron los pacientes que recibían corticoides. Sin embargo, estos casos podrían corresponder a DM ya en curso que fue diagnosticada recientemente durante la hospitalización y no necesariamente desencadenada por la enfermedad (Yang *et al.*, 2020).

Por otro lado, algunos casos nuevos de DM podrían corresponder a pacientes no diagnosticados previamente. Un estudio con casos leves y moderados de COVID-19 que reportó DM en 20,63% de los pacientes al ingreso, encontró un valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6,53\%$  en la mayoría de ellos (Sathish & Chandrika Anton, 2021). Una frecuencia similar de casos no diagnosticados previamente ha sido informada por otros estudios (Fadini *et al.*, 2020). En nuestro estudio si bien no usamos HbA1c, todos los pacientes ingresaron con valores normales de glucosa en ayunas.

De acuerdo con las definiciones de Sathish *et al.*, (2021) en su revisión sistemática y metaanálisis, la DM recién diagnosticada se define como: diabetes de nueva aparición sin antecedentes de DM con  $GPA \geq 126$  mg/dl o glucosa en sangre aleatoria  $\geq 200$  mg/dl y  $HbA1c < 6.53\%$  o diabetes no diagnosticada previamente con parámetros similares, pero con  $HbA1c \geq 6.53\%$ . En esta revisión, la proporción de DM de nueva aparición varió entre 5,52 y 27,54% (Sathish *et al.*, 2021).

En estudios anteriores posiblemente se haya sobreestimación la magnitud de casos de DM inducida por COVID-19, ya que factores como el uso de corticosteroides, el momento de medición de la glucosa en sangre o los controles previos de HbA1c en ocasiones no se evaluaron.

La mayoría de estudios sobre el tema incluyen pacientes graves y críticos con un promedio de edad  $\geq 60$  años, mientras que nuestro estudio sólo incluyó pacientes graves (no críticos) y con menor promedio de edad; esto pudo contribuir a una menor proporción de casos (Sathish *et al.*, 2021). La mayoría de los estudios son de 2020, momento en el que menos del 1% de las personas en todo el mundo estaban vacunadas (Mathieu *et al.*, 2021), mientras que 60% de nuestros participantes habían recibido al menos 1 dosis de vacuna contra la COVID-19. Los tres casos con prediabetes no tenían vacunas. Es posible que la vacunación reduzca las posibles alteraciones pancreáticas y, por lo tanto, las anomalías de la glucosa observadas en nuestros pacientes, así como disminuye la posibilidad de progresión de la enfermedad debido al daño pulmonar (Zheng *et al.*, 2022) causado por el SARS-CoV-2.

En conclusión, la menor gravedad de los pacientes, mayor tasa de vacunación, menor edad media y diferentes criterios de inclusión para los participantes buscando evitar falsos positivos, podrían explicar la menor proporción de resultados anormales. Podríamos teorizar que si bien la COVID-19 podría causar directamente alteraciones metabólicas de la glucosa, esta sería limitada y dependiente de varios factores. Dada la situación real de la pandemia, con una vacunación amplia y menos casos graves, se podrían encontrar resultados similares en futuros estudios con el mismo objetivo. No obstante, el reto persiste en aclarar la proporción real de DM de nueva aparición en los infectados antes de la llegada de las vacunas. En este contexto, el seguimiento de la detección de nuevos casos de DM podría reservarse para los casos más graves. Se podría considerar un estudio de cohorte retrospectivo basado en definiciones precisas, con mediciones basales de HbA1c, GPA y datos de controles posteriores en una muestra mayor para precisar sobre la incidencia de DM después de COVID-19 graves.

## Conflicto de intereses

No se reporta conflicto de intereses.

## Agradecimientos

El informe final se completó con el apoyo de IETSI, Essalud.

## Referencias

American Diabetes Association (2020). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(1), 14-31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>



- Boddu, S.K., Aurangabadkar, G., & Kuchay, M.S. (2020). New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14(6), 2211-2217. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.012>
- Fadini, G.P., Morieri, M.L., Boscarri, F., Fioretto, P., Maran, A., Busetto, L., Bonora, B.M., Selmin, E., Arcidiacono, G., Pinelli, S., Farnia, F., Falaguasta, D., Russo, L., Voltan, G., Mazzocut, S., Costantini, G., Ghirardini, F., Tresso, S., Cattelan, A.M., Vianello, A., & Vettor, R. (2020). Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 168. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108374>
- Fignani, D., Licata, G., Brusco, N., Nigi, L., Grieco, G.E., Marselli, L., Overbergh, L., Gysemans, C., Colli, M.L., Marchetti, P., Mathieu, C., Eizirik, D.L., Sebastiani, G., & Dotta, F. (2020). SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic  $\beta$ -Cells and in the Human Pancreas Microvasculature. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.596898>
- Herbst, R.A., Telford, O.T., Hunting, J., Bullock, W.M., Manning, E., Hong, B.D., D'Alessio, D.A., & Setji, T.L. (2020). The effects of perioperative dexamethasone on glycemic control and postoperative outcomes. *Endocrine practice*, 26(2), 218-225. <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0252>
- Yang, J.K., Jin, J.M., Liu, S., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X.F., Chai, Z.L., & Han, D.M. (2020). New onset COVID-19-related diabetes: an indicator of mortality. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058040>
- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (2023). COVID-19 Dashboard. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (Acceso febrero 2023).
- Li, H., Tian, S., Chen, T., Cui, Z., Shi, N., Zhong, X., Qiu, K., Zhang, J., Zeng, T., Chen, L., & Zheng, J. (2020). Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 22(10), 1897-1906. <https://doi.org/10.1111/dom.14099>
- Lima-Martínez, M.M., Carrera Boada, C., Madera-Silva, M.D., Marín, W., & Contreras, M. (2021). COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*, 33(3), 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>
- Liu, F., Long, X., Zhang, B., Zhang, W., Chen, X., & Zhang, Z. (2020). ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(9), 2128-2130. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>
- Mathieu, E., Ritchie, H., Ortiz-Ospina, E., Roser, M., Hasell, J., Appel, C., Giattino, C., & Rodés-Guirao, L. (2021). A global database of COVID-19 vaccinations. *Nature Human Behaviour*, 5(7), 947-953. <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01122-8>
- National Institutes of Health. (2022). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Treatment Guidelines. Disponible en: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> (Acceso marzo 2022).
- Rubino, F., Amiel, S.A., Zimmet, P., Alberti, G., Bornstein, S., Eckel, R.H., Mingrone, G., Boehm, B., Cooper, M.E., Chai, Z., Del Prato, S., Ji, L., Hopkins, D., Herman, W.H., Khunti, K., Mbanya, J.C., & Renard, E. (2020). New-Onset Diabetes in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383(8), 789-790. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2018688>
- Sathish, T., & Chandrika Anton, M. (2021). Newly diagnosed diabetes in patients with mild to moderate COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 15(2), 569-571. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.034>
- Sathish, T., Kapoor, N., Cao, Y., Tapp, R.J., & Zimmet, P. (2021). Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 23(3), 870-874. <https://doi.org/10.1111/dom.14269>
- South, A.M., Diz, D.I., & Chappell, M.C. (2020). COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 318(5), H1084-H1090. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020>
- Recovery Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J.R., Mafham, M., Bell, J.L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L.C., Faust, S.N., Jaki, T., & Landray, M.J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(8), 693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.M., Wang, W., Song, Z.G., Hu, Y., Tao, Z.W., Tian, J.H., Pei, Y.Y., Yuan, M.L., Zhang, Y.L., Dai, F.H., Liu, Y., Wang, Q.M., Zheng, J.J., Xu, L., Holmes, E.C., & Zhang, Y.Z. (2020). A new

coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265–269.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>

Zheng, C., Shao, W., Chen, X., Zhang, B., Wang, G., & Zhang, W. (2022). Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 114, 252-260.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.009>