



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA

**“ASOCIACIÓN DE HIPERGLUCEMIA AL INGRESO
HOSPITALARIO CON LA SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN
PACIENTES CON COVID-19 SIN DIABETES EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CMN LA RAZA”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DRA. ZINIA FERNANDA MARTÍNEZ MENDOZA

ASESOR

DRA. LILIANA HERNÁNDEZ LARA
DR. ANDRÉS MUÑOZ SOLÍS



CIUDAD DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Andrés Muñoz Solís
Titular del curso universitario de endocrinología

Dra. Liliana Hernández Lara
Asesor de tesis

Dra. Zinia Fernanda Martínez Mendoza
Médico residente de la especialidad de endocrinología

No. Protocolo: R-2021-3501-032

ÍNDICE

| | | |
|-------|--------------------------|----|
| I. | RESUMEN | 03 |
| II. | ABSTRACT | 05 |
| III. | INTRODUCCIÓN | 06 |
| IV. | MATERIAL Y MÉTODOS | 10 |
| V. | RESULTADOS | 12 |
| VI. | DISCUSIÓN | 17 |
| VII. | CONCLUSIONES | 20 |
| VIII. | BIBLIOGRAFÍA | 21 |
| IX. | ANEXOS | 25 |
| X. | ABREVIATURAS | 32 |

I. RESUMEN

Título: asociación de hiperglucemia al ingreso hospitalario con la severidad y mortalidad en pacientes con COVID-19 sin diabetes en el hospital de especialidades del CMN La Raza.

Material y métodos: se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, se revisaron los expedientes de los pacientes hospitalizados en área COVID del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Se dividió a la población en un grupo con hiperglucemia al ingreso (glucosa sérica ≥ 140 mg/dl) y un grupo control (glucosa sérica < 140 mg/dl). Se comparó el desenlace de mortalidad, días de estancia intrahospitalaria, ventilación mecánica, desarrollo de enfermedad crítica, choque séptico y falla renal. Se realizó un análisis secundario al grupo de pacientes con hiperglucemia donde se dividieron por rango de glucosa y se compararon los mismos desenlaces.

Resultados: no se encontró diferencia significativa entre la glucosa al ingreso y la mortalidad ($p=0.460$), la ventilación mecánica ($p=0.457$) y la evolución a enfermedad crítica ($p=0.157$). Sin embargo en el análisis secundario se encontró que a mayor concentración de glucosa hay mayor asociación a mortalidad ($p=0.015$), ventilación mecánica ($p=0.028$) y progresión a enfermedad crítica ($p=0.028$).

Conclusión: en nuestro estudio la hiperglucemia en pacientes con COVID-19 incrementa la mortalidad en un 9% y la evolución a enfermedad crítica en un 3%, sin significancia estadística en comparación con el grupo control, a diferencia de reportes previos. Se encontró una correlación entre mayor concentración de glucosa

al ingreso con el riesgo de defunción, ventilación mecánica y evolución a enfermedad crítica.

Palabras clave: hiperglucemia, COVID-19, mortalidad

II. ABSTRACT

Title: association of hyperglycemia at hospital admission with severity and mortality in patients with COVID-19 without diabetes at the CMN La Raza specialty hospital.

Material and methods: a retrospective, observational cohort study was carried out, the files of hospitalized patients in the COVID area of the Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza were reviewed. The population was divided into a group with hyperglycemia on admission (serum glucose ≥ 140 mg/dl) and a control group (serum glucose < 140 mg/dl). The outcome of mortality, days of hospital stay, mechanical ventilation, development of critical illness, septic shock, and renal failure were compared. A secondary analysis was performed on the group of patients with hyperglycemia where they were divided by glucose range and the same outcomes were compared.

Results: no significant difference was found between glucose at admission and mortality ($p=0.460$), mechanical ventilation ($p=0.457$) and evolution to critical illness ($p=0.157$). However, in the secondary analysis it was found that the higher the glucose concentration there is a greater association with mortality ($p=0.015$), mechanical ventilation ($p=0.028$) and progression to critical illness ($p=0.028$).

Conclusion: in our study, hyperglycemia in patients with COVID-19 increases mortality by 9% and evolution to critical illness by 3%, without statistical significance compared to the control group, unlike previous reports. A correlation was found between higher glucose concentration at admission with the risk of death, mechanical ventilation and evolution to critical illness.

Key words: hyperglycemia, COVID-19, mortality

III. INTRODUCCIÓN

A finales del 2019 en la ciudad de Wuhan, China, se encontró un nuevo tipo de coronavirus al cual se le denominó SARS-CoV-2. Este nuevo virus es el causante de la enfermedad llamada COVID-19, caracterizada por síntomas respiratorios que pueden evolucionar a un cuadro grave de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y muerte. Debido a su alta contagiosidad se propagó de manera rápida a nivel mundial, siendo declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una pandemia el 11 de marzo del 2020 (1).

Según la OMS, desde el primer caso reportado en China en 2019 hasta diciembre del 2020 se han confirmado más de 70 millones de casos a nivel mundial con más de un 1.5 millones de defunciones a causa de esta enfermedad (1-3). En el boletín epidemiológico publicado en la segunda semana de diciembre del 2020 por la OMS la región de las américas cuenta con el 43% de los casos acumulados de COVID-19 y el 49% de las muertes acumuladas a nivel mundial (4). La Dirección General de Epidemiología (DGE) de la Secretaría de Salud (SSA) en México reporta que durante diciembre del 2020 existían más de un 1.4 millones de casos confirmados, con más de 130,000 defunciones (5) con una tasa de mortalidad general de 4.94 por 1000 personas-año (6).

Factores de riesgo para el desarrollo de COVID-19

El mayor porcentaje de los casos de COVID-19 se ha presentado en pacientes cuya edad fluctúa entre los 30 y 79 años y las principales comorbilidades asociadas son la diabetes, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, patologías pulmonares, obesidad, inmunosupresión y anemia de células falciformes, las cuales confieren un mayor riesgo de gravedad y mortalidad (7, 8).

Además de estas patologías se ha demostrado que la hiperglucemia al ingreso hospitalario es un importante factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad grave y mortalidad entre pacientes con COVID-19 a pesar de no tener antecedente de diabetes (9, 10).

Efecto de hiperglucemia y COVID-19

A pesar de lo que se creyó inicialmente la infección por SARS-CoV-2 no solo involucra el aparato respiratorio, sino que es una afección sistémica que puede incluir órganos endocrinos. Recientemente se ha corroborado la presencia de receptores TMPRSS2 e isoformas cortas del receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células endocrinas de los islotes pancreáticos, demostrando también la capacidad del virus para infectar a la célula beta pancreática y replicarse dentro de la misma y se sugiere que puede causar un daño celular directo o mediado por anticuerpos. Clínicamente esta relación se observa en la alta prevalencia de hiperglucemia en pacientes con COVID-19 con y sin antecedente de diabetes incluyendo complicaciones como cetoacidosis diabética (11).

Como un factor agregado, se ha observado que la replicación del SARS-CoV-2 se ve favorecida por las concentraciones elevadas de glucosa en monocitos ya que la glucólisis permite la replicación a través de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) por la mitocondria y la activación del factor 1 α inducible por hipoxia, de esta manera la hiperglucemia promueve la proliferación viral (2, 9, 12, 13). Cabe resaltar que durante el tratamiento de la enfermedad, existe un amplio uso de glucocorticoides en pacientes con COVID-19 grave con SDRA y gracias a los

efectos que tienen sobre el metabolismo de la glucosa pueden empeorar la resistencia a la insulina, contribuyendo al descontrol glucémico (9).

Entre los múltiples estudios han encontrado una relación entre la hiperglucemia y mal pronóstico en pacientes con COVID-19 se mencionan los siguientes: Wu et al analizaron un total de 2,041 pacientes con COVID-19, de los cuales el 47.2% presentaban hiperglucemia al ingreso hospitalario (definida como glucosa sérica >110 mg/dl) y sólo el 13.4% tenían antecedente de diabetes, encontrando que la glucosa al ingreso es un factor de riesgo independiente para progresión a enfermedad crítica y muerte (HR 1.30, 95% IC 1.03-1.63, $p=0.026$), además la glucosa media durante la hospitalización, la glucosa máxima y la glucosa mínima también fueron factores de riesgo independientes para progresión a enfermedad grave o muerte (14). Fadini et al refieren en su estudio que por cada 36 mg/dl que incrementa la glucosa sérica a la admisión hospitalaria, la probabilidad de progresión a enfermedad severa incrementa en un 15% independientemente de cualquier otra variable clínica o bioquímica y aumenta el riesgo relativo de mortalidad (1.21; 95% IC 1.12-1.32; $p=0.001$) (15). También comentan que descartaron la posibilidad de que el uso de glucocorticoides de manera pre-hospitalaria como tratamiento de otras comorbilidades influyera en la hiperglucemia al ingreso hospitalario se descartó mediante los modelos ajustados en el análisis multivariado (16). Por otro lado en el estudio CORONADO se determinó que las concentraciones de glucosa plasmática al ingreso se asocian a necesidad de intubación endotraqueal y muerte a los 7 días de la admisión hospitalaria ($p=0.0001$) (17).

Finalmente, Coppeli y colaboradores observaron una mayor mortalidad en pacientes con hiperglucemia al ingreso hospitalario sin antecedente de diabetes en comparación con pacientes con normoglucemia (39.4% vs 16.8% respectivamente) con un HR no ajustado de 2.196 (95% IC 1.27-3.81, $p=0.005$), el cual se mantuvo significativo posterior al ajuste por edad y sexo, comorbilidades y otros marcadores bioquímicos (10, 18).

Además, el presentar hiperglucemia de manera aleatoria durante la hospitalización por COVID-19 grave también se asocia a mal pronóstico por aumento en la mortalidad (13). Por esto, algunos autores han evaluado el control glucémico temprano e intensivo en el impacto de la mortalidad por COVID-19, demostrando que la disminución de las concentraciones de glucosa plasmática en las primeras 24 horas de la admisión y el tratamiento intensivo con infusión de insulina se asocian a una menor progresión a enfermedad grave, ingreso a UCI, necesidad de ventilación invasiva o muerte (10).

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo, el cual incluyó a derechohabientes ingresados al área COVID-19 del hospital de especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" en el periodo de septiembre 2020 a febrero 2021 que contaran con PCR para SARS-CoV-2 positiva, mayores de 18 años y sin diagnóstico previo conocido de diabetes. Se excluyeron a aquellos pacientes con datos incompletos en el expediente clínico, embarazadas y con uso previo de fármacos con efecto hiperglucemiante. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según la glucosa sérica al ingreso hospitalario, incluidos como pacientes en el grupo de hiperglucemia al ingreso si contaban con una glucosa sérica ≥ 140 mg/dL y en el grupo control si la glucosa sérica era < 140 mg/dL. Se calculó una muestra mínima de 31 pacientes por grupo para conseguir un poder estadístico del 80% y un nivel de confianza del 95%. Se obtuvieron 33 pacientes por grupo. Una vez asignados al grupo de estudio se recabaron las variables de edad, sexo, tipo de desenlace (egreso por mejoría o defunción), necesidad de intubación endotraqueal, desarrollo de choque séptico o falla renal, comorbilidades (hipertensión arterial sistémica [HAS], enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], obesidad, dislipidemia, enfermedad cardiovascular [ECV], enfermedad renal crónica [ERC]), grado de severidad al ingreso y durante la hospitalización para su análisis entre pacientes con y sin hiperglucemia. Las variables de las cuales no se obtuvieron datos en más del 10% de los sujetos fueron excluidas.

Se usó la prueba U de Mann-Whitney para comparar las concentraciones de glucosa, los días de estancia intrahospitalaria, el día de intubación, choque séptico y falla renal por grupo de estudio, y la prueba T para muestras independientes para

la comparación de edad por grupo. Además se empleó la prueba de Chi-cuadrada para evaluar la categorización de los niveles de glucosa con el sexo, tipo de egreso, día de intubación, choque séptico, falla renal, comorbilidades, severidad al ingreso y durante la hospitalización por grupo de estudio. Se realizó un análisis secundario considerando a la población con hiperglucemia para determinar el desenlace, severidad y necesidad de intubación por concentraciones de glucosa sérica mediante U de Mann-Whitney. En todas las pruebas se consideró un valor $p < 0.05$ para significancia estadística.

Se utilizó Microsoft Excel® para la elaboración de base de datos inicial, posteriormente se procesaron los datos mediante el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® versión 26.

V. RESULTADOS

Se evaluaron un total de 66 pacientes, siendo 33 de ellos pertenecientes al grupo de hiperglucemia y los 33 restantes al grupo control. El grupo de hiperglucemia presentó una mediana para glucosa de 164.00 mg/dL (RIQ 41.00 mg/dl, $p=0.003$) mientras que el grupo control presentó una media de 112.18 mg/dL (DE 16.612 mg/dl, $p=0.091$). En el grupo de hiperglucemia al categorizar según las concentraciones de glucosa sérica se ubicaron al 48.50% de los sujetos ($n=16$) entre 140-160 mg/dL, al 24.20% ($n=8$) con glucosa entre 161-180 mg/dL y al 27.30% ($n=9$) entre 181-200 mg/dL. En el grupo de hiperglucemia el 57.60% ($n=19$) de los sujetos fueron de sexo masculino y el 42.40% ($n=14$) de sexo femenino, mientras que en el grupo control la distribución fue de 60.60% ($n=20$) para sexo masculino y el 39.40% ($n=13$) de sexo femenino ($p=0.802$). Se presentó una media de edad de 65.52 años (DE 11.642, $p=0.200$), en la comparación de grupos el grupo de hiperglucemia presentó una media de 65.67 años (DE 11.826, $p=0.33$) y el grupo control una media de 65.36 años (DE 11.637, $p=0.197$) ($p=0.917$) (Cuadro 1).

Días de estancia intrahospitalaria

Se presentó una mediana para días de estancia intrahospitalaria de 11.00 días (RIQ 8.00, $p=0.001$). El grupo de hiperglucemia tuvo una media de 11.67 días (DE 6.035, $p=0.100$) y el grupo control una mediana de 11.00 días (RIQ 9.00, $p=0.004$), sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.842$).

Mortalidad

El 50.00% de los sujetos presentó un desenlace fatal al cuadro de COVID-19, En la comparación de grupos los pacientes con hiperglucemia tuvieron una mortalidad del

54.50% (n= 18) y el grupo control del 45.50% (n= 15). No se encontró asociación estadísticamente significativa ($p=0.460$) (Figura 1).

Se realizó un análisis secundario considerando la glucosa sérica al ingreso (hiperglucemia al ingreso o no) y el desenlace final (egreso por mejoría o por defunción). Entre los pacientes que egresaron por mejoría hubo una media de glucosa sérica al ingreso de 132.12 mg/dL (DE 27.219, $p=0.059$) y en el grupo de pacientes que fallecieron existió una media de glucosa sérica al ingreso de 145.33 mg/dL (DE 36.163, $p=0.200$). Se realizó prueba T para comparación de medias donde no se presentó asociación estadísticamente significativa entre ambos desenlaces por glucosa ($p=0.099$) (Figura 2), además de correlación de Pearson donde no hubo significancia estadística ($p=0.205$) para el nivel de glucosa sérica de ingreso por egreso. Finalmente, se realizó modelo de correlación con un valor $R^2 = 0.042$ y una $p=0.098$ para ANOVA, por lo que se concluye que la glucemia de ingreso no se asocia con alguno u otro egreso.

Intubación endotraqueal

El 43.90% (n=29) de los sujetos requirieron intubación, 48.48% (n=16) del grupo de hiperglucemia y 39.39% (n=13) del grupo control; no se presentó asociación estadísticamente significativa entre ambos grupos para la intubación ($p=0.457$) (Figura 3). Cabe resaltar que el grupo de hiperglucemia presentó un RR 1.2 (95% IC 0.74-1.93) para requerir intubación, mientras que el grupo control presentó un RR de 0.82 (95% IC 0.50-1.36). En el grupo de hiperglucemia la intubación endotraqueal se requirió a los 3.5 días de hospitalización (RIQ 3.00, $p < 0.001$) y el grupo control presentó una mediana de 3.00 (RIQ 4.00, $p=0.004$), sin presentar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.475$).

Choque séptico

El 45.45% (n=15) de los pacientes del grupo de hiperglucemia presentó choque séptico, mientras el 33.33% (n=11) de los sujetos en el grupo control lo desarrolló.

El grupo de hiperglucemia presentó RR 1.28 (95% IC 0.79-2.06) y el grupo control RR 0.76 (95% IC 0.45-1.30); no existió asociación estadísticamente ($p=0.314$).

El día para el desarrollo de choque séptico presentó una mediana de 6.00 días (RIQ 3.00, $p=0.001$) para el grupo hiperglucemia y una media de 6.45 días (DE 3.643, $p=0.107$) para el grupo control; no existió diferencia entre los días para choque séptico entre ambos grupos ($p=0.919$).

Falla renal

En el grupo de hiperglucemia se presentó falla renal en el 18.18% (n=6) y en el grupo control en el 24.24% (n=8), sin asociación estadísticamente significativa.

El día de falla renal presentó una mediana de 6.00 días (RIQ 5.00, $p=0.010$), donde el grupo hiperglucemia tuvo una media de 6.83 días (DE 4.622, $p=0.425$) y el grupo control una mediana de 5.50 días (RIQ 5.00, $p=0.041$), no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.491$).

Severidad de la enfermedad

El 96.90% (n=63) de los sujetos presentaron enfermedad severa al ingreso, y el 03.10% (n=2) enfermedad crítica. El 100.00% (n=2) de los sujetos con enfermedad crítica correspondieron al grupo de hiperglucemia, obteniendo un RR 2.03 (95% IC 1.58-2.61); mientras que, en los sujetos con enfermedad severa, el 49.20% (n=31) correspondió a sujetos del grupo hiperglucemia y el 50.80% (n=32) del grupo control, esta asociación no presentó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.157$).

El grado de severidad de hospitalización mostró que el 50.00% (n=33) de los sujetos evolucionaron a enfermedad severa o crítica respectivamente; en el caso de la evolución a enfermedad severa el 51.50% (n=17) de los sujetos correspondió al grupo hiperglucemia y el 48.50% (n=16) al grupo control, mientras que en los sujetos que evolucionaron a enfermedad crítica el 48.50% (n=16) correspondió al grupo de hiperglucemia y el 51.50% (n=17) al grupo control. La asociación no fue estadísticamente significativa ($p=0.806$) (Figura 4).

Comorbilidades

Se encontró enfermedad renal crónica en 3 de los pacientes, 1 perteneciente al grupo de hiperglucemia y 2 al grupo control. La enfermedad cardiovascular se encontró en 2 pacientes del grupo de hiperglucemia y 1 paciente del grupo control. Solamente uno de los pacientes contaba con diagnóstico de dislipidemia y pertenecía al grupo de hiperglucemia. La EPOC se encontró en dos pacientes, ambos pertenecientes al grupo de hiperglucemia. La hipertensión arterial sistémica se presentó en 30 pacientes, de los cuales 15 pertenecían al grupo control y 15 al grupo de hiperglucemia. La única comorbilidad con asociación significativa fue la obesidad, presente en 15 de los pacientes del grupo hiperglucemia y 7 de los pacientes del grupo control ($p=0.037$).

Análisis secundario

Se realizó un análisis secundario considerando únicamente sujetos con hiperglucemia al ingreso hospitalario.

De este grupo, los sujetos que presentaron mortalidad como desenlace (54.50%, n=18) presentaron una media de glucosa de 173.17 mg/dL (DE 18.706, $p=0.232$) mientras que los sujetos con mejoría presentaron una mediana de 149.00 mg/dL

(RIQ 26.00, $p=0.002$), distribución estadísticamente significativa ($p=0.015$) (Figura 5 y 6).

La intubación endotraqueal fue requerida en el 48.50% ($n=16$) de los sujetos del grupo; se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones de glucosa de ingreso y la necesidad de intubación ($p=0.028$), con una glucosa de ingreso con media de 173.50 mg/dL (DE 18.676, $p=0.252$), mientras que los sujetos que no requirieron intubación presentaron una mediana para glucosa de ingreso de 152.00 mg/dL (RIQ 23.00, $p=0.002$) (Figura 7).

El 93.90% ($n=31$) de los sujetos del grupo hiperglucemia presentó enfermedad severa de ingreso y el 6.10% ($n=2$) enfermedad crítica; la evaluación de concentraciones de glucosa de ingreso y la severidad de enfermedad no mostró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.159$); la población con enfermedad crítica mostró una media de 188.50 mg/dL (DE 4.950, $p=NA$) mientras que los sujetos con enfermedad severa presentaron una mediana para glucosa de ingreso de 155.00 mg/dL (RIQ 35.00, $p=0.004$).

El 51.50% ($n=17$) de los sujetos del grupo hiperglucemia se mantuvieron con enfermedad severa mientras que el 48.50% ($n=16$) evolucionaron a enfermedad crítica; la evaluación de concentraciones de glucosa de ingreso y la severidad de hospitalización mostró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.028$); la glucosa de ingreso presentó una media de 173.50 mg/dL (DE 18.676, $p=0.252$) para los sujetos con evolución a enfermedad crítica mientras que los sujetos con evolución a enfermedad severa presentaron una mediana para glucosa de ingreso de 152.00 mg/dL (RIQ 23.00, $p=0.002$) (Figura 8).

VI. DISCUSIÓN

En estudios recientes se ha demostrado la importancia de las concentraciones de glucosa en pacientes con COVID-19 ya que sus alteraciones se pueden asociar a peores desenlaces clínicos aún en pacientes sin antecedentes de diabetes (14, 15, 17, 18). A través de este estudio intentamos demostrar la asociación de la presencia de hiperglucemia al ingreso hospitalario en pacientes sin antecedente de diabetes con desenlaces como mortalidad y manejo avanzado de la vía aérea.

Al realizar la comparación entre el grupo de hiperglucemia (glucosa sérica ≥ 140 mg/dL) y el grupo control (< 140 mg/dL) no encontramos diferencia significativa para la mortalidad, la necesidad de intubación endotraqueal, el desarrollo de lesión renal aguda, choque séptico, días de estancia intrahospitalaria ni progresión a enfermedad crítica. Esto difiere de otros estudios realizados, como el realizado por Mamtani et al, que consistió en una cohorte retrospectiva en Chicago, Illinois, donde se identificó a la hiperglucemia dentro de las primeras 24 horas de estancia intrahospitalaria en pacientes sin antecedentes de diabetes como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de mortalidad (OR 2.15, 95% IC 1.00-4.59), y como el análisis de Coppeli et al, donde se encontró mayor mortalidad en los pacientes con hiperglucemia sin diabetes comparado con el grupo de normoglucemia (39.4% vs 16.8%; HR 2.20, 95% IC 1.27-3.81, $p=0.005$), ambos usando un punto de corte para hiperglucemia igual al nuestro (140 mg/dL) (18, 19). Por su parte, Wu et al demostraron que la glucosa al ingreso es un factor de riesgo independiente para el desarrollo del desenlace progresión a enfermedad crítica/muerte (HR 1.30, 95% IC 1.03-1.63, $p=0.026$) sin embargo ellos definieron como hiperglucemia una glucosa sérica > 110 mg/dL (14). Wang et al reportó que una hiperglucemia al ingreso > 126

mg/dL en pacientes sin diagnóstico conocido de diabetes presentó un HR 2.30 (95% IC 1.49-3.55) para mortalidad a los 28 días (20), mientras que Carrasco-Sánchez et al observaron que en pacientes con glucosa 140-180 mg/dL al ingreso existió un HR 1.48 (95% IC 1.29-1.70) para mortalidad, y se asoció como factor independiente para necesidad de ventilación mecánica (cabe mencionar que en este último no se excluyeron a pacientes con diabetes) (21). Las diferencias entre estos estudios y el nuestro pueden sustentarse en los diferentes puntos de corte utilizados para definir hipoglucemia, además de una diferencia en el número de población empleada.

A pesar de no encontrar la asociación ya mencionada, al realizar el análisis secundario al grupo de pacientes con hiperglucemia, se encontró que mientras mayor fuera la concentración de glucosa al ingreso, existía un mayor riesgo de mortalidad, ventilación mecánica y progresión a enfermedad crítica. Coppeli et al encontraron una distribución similar, ya que al dividir en quintiles a los pacientes sin diabetes encontraron una mayor mortalidad en el Q3 al Q5, aunque este último no logró la significancia estadística (18). Carrasco-Sánchez et al dividió a sus pacientes en rangos de glucosa <140 mg/dL, 140-180 mg/dL y >180 mg/dL, con una mortalidad del 15.7%, 33.7% y 41.1% respectivamente ($p < 0.001$) (21). En cuanto al estudio realizado por Zhu et al, demostró un comportamiento en forma de "J" en cuanto a las concentraciones de glucosa en sujetos con hiperglucemia sin antecedente de diabetes y la mortalidad intrahospitalaria, observando una mayor mortalidad en pacientes con glucosa <85 mg/dL o >126 mg/dL (22).

Entre otros hallazgos en nuestra población, encontramos una mayor mortalidad intrahospitalaria en comparación con otras descripciones en población mexicana (50% vs 30.1%) (23) y en reportes internacionales (14, 18, 19, 21) en algunos casos

también se encontró una mayor prevalencia de necesidad de ventilación mecánica (19).

Entre las principales limitantes del estudio se encuentran que fue estructurado de manera retrospectiva, con todos los alcances que esto conlleva. Contamos un número pequeño de muestra debido a falta de datos clínicos, que llevaron a la exclusión de pacientes. Además, nuestros pacientes no contaban con hemoglobina glicada por lo que no pudimos descartar probables casos de prediabetes desconocida.

Una de las fortalezas más importantes fue la exclusión de pacientes con uso de glucocorticoides previo a su hospitalización, lo cual no se ha realizado en otras series y que puede ser un sesgo importante por sus efectos hiperglucemiantes.

VII. CONCLUSIONES

La hiperglucemia en pacientes con COVID-19 en nuestro grupo de estudio incremento en un 9% la mortalidad y en un 3% la evolución a enfermedad crítica, sin encontrar una asociación estadísticamente significativa, difiriendo con otros reportes de la literatura. Sin embargo en la evaluación de sujetos con hiperglucemia se encontró una correlación entre una mayor concentración de glucosa sérica al ingreso hospitalario con el riesgo de defunción, ventilación mecánica y evolución a enfermedad crítica. Esto contribuye a los reportes previos existentes que sostienen que la vigilancia y control adecuado de glucosa en pacientes con COVID-19 sin antecedente de diabetes, debe ser estrecho y oportuno, ya que la presencia de hiperglucemia se asocia a peores desenlaces para los pacientes.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Oct 6:1–14. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
2. Lim S, Bae JH, Kwon HS, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Jan;17(1):11-30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4.
3. World Health Organization. Panel de la OMS sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). 2021 Ene [citado 2021 Feb 17]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. 2021 Ene [citado 2021 Feb 17]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
5. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). COVID-19 México. 2021 Ene [citado 2021 Feb 17]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>.
6. Salinas-Escudero G, Carrillo-Vega MF, Granados-García V, et al. A survival analysis of COVID-19 in the Mexican population. *BMC Public Health.* 2020 Oct 27;20(1):1616. DOI: 10.1186/s12889-020-09721-2.
7. Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol.* 2020 Jun;127:104357. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104357.

8. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021 Jan;31(1):1-10. DOI: 10.1002/rmv.2146.
9. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Sep;8(9):782-792. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2.
10. Singh AK, Singh R. At-admission hyperglycemia is consistently associated with poor prognosis and early intervention can improve outcomes in patients with COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Nov-Dec;14(6):1641-1644. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.08.034.
11. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021 Feb;3(2):149-165. DOI: 10.1038/s42255-021-00347-1.
12. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):513-517. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.049.
13. Azar WS, Njeim R, Fares AH, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Dec;21(4):451-463. DOI: 10.1007/s11154-020-09573-6.
14. Wu J, Huang J, Zhu G, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Jun;8(1):e001476. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001476.

15. Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Oct;168:108374. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108374.
16. Morieri ML, Fadini GP, Boscari F, et al. Hyperglycemia, glucocorticoid therapy, and outcome of COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Oct;168:108449. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108449.
17. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020 Aug;63(8):1500-1515. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x.
18. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, et al. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care.* 2020 Oct;43(10):2345-2348. DOI: 10.2337/dc20-1380.
19. Mamtani M, Athavale AM, Abraham M, et al. Association of hyperglycaemia with hospital mortality in nondiabetic COVID-19 patients: A cohort study. *Diabetes Metab.* 2021 May;47(3):101254. DOI: 10.1016/j.diabet.2021.101254.
20. Wang S, Ma P, Zhang S, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia.* 2020 Oct;63(10):2102-2111. DOI: 10.1007/s00125-020-05209-1.

21. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):103-116. DOI: 10.1080/07853890.2020.
22. Zhu B, Jin S, Wu L, et al. J-shaped association between fasting blood glucose levels and COVID-19 severity in patients without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Oct;168:108381. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108381.
23. Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, et al. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *PLoS One*. 2021 Feb 3;16(2):e0245772. DOI: 10.1371/journal.pone.0245772.

IX. ANEXOS

1. Hoja de recolección de datos



Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional "La Raza"
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Departamento de Endocrinología



Hoja de recolección de datos

Nombre: _____ NSS: _____

Sexo: Hombre Mujer Edad: _____

Fecha de ingreso: _____ Fecha de egreso: _____

Fecha de intubación: _____ Fecha de defunción: _____

| | | | | |
|--|--|--------------------|----|----|
| Glucosa al ingreso | | Falla respiratoria | Si | No |
| SO ₂ al ingreso | | Choque séptico | Si | No |
| pO ₂ al ingreso | | Falla orgánica | Si | No |
| pO ₂ /FiO ₂ al ingreso | | (órgano afectado) | | |

Radiografía de tórax al ingreso: _____

Grado de severidad: _____

Tipo de egreso: Muerte Mejoría

| | | |
|---|----|----|
| Enfermedad renal crónica | Si | No |
| Enfermedad cardiovascular | Si | No |
| Dislipidemia | Si | No |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | Si | No |
| Hipertensión arterial sistémica | Si | No |
| Uso de glucocorticoide previo | Si | No |
| Otros: | | |

2. Cuadros

Características de la población

| VARIABLE DEMOGRÁFICA | POBLACIÓN GENERAL (n=66) [% (n)] | GRUPO HIPERGLUCEMIA (n=33) [% (n)] | GRUPO CONTROL (n=33) [% (n)] | p* |
|---|---|---|---|-----------|
| Edad (años) | 65.52† | 65.67† | 65.36† | |
| Sexo | | | | |
| Hombre | 59.1 (39) | 57.6 (19) | 60.6 (20) | 0.802 |
| Mujer | 40.9 (27) | 42.4 (14) | 39.4 (13) | |
| Enfermedad Renal Crónica (sí) | 4.50 (3) | 3.00 (1) | 6.10 (2) | 0.555 |
| Enfermedad Cerebro-Vascular (sí) | 4.50 (3) | 6.10 (2) | 3.00 (1) | 0.555 |
| Dislipidemia (sí) | 1.50 (1) | 3.00 (1) | 0.00 (0) | 0.314 |
| Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (sí) | 3.00 (2) | 6.10 (2) | 0.00 (0) | 0.151 |
| Hipertensión Arterial Sistémica (sí) | 45.50 (30) | 45.50 (15) | 45.50 (15) | 1.000 |
| Obesidad (sí) | 33.30 (22) | 45.50 (15) | 21.20 (7) | 0.037 |

Cuadro 1. Detalles de las características de la población general y los grupos de estudio, se expresa en porcentaje de la población y de los grupos, entre paréntesis el número absoluto de sujetos, a excepción de las variables donde se indica † en donde se usó la media.

Paraclínicos de la población

| VARIABLE DEMOGRÁFICA | POBLACIÓN GENERAL (\tilde{x} , RIQ.) | GRUPO HIPERGLUCEMIA (\tilde{x} , RIQ.) | GRUPO CONTROL (\tilde{x} , RIQ.) | p^* |
|---------------------------------|--|--|--|---------|
| Na (mmol/l) | 137.00 (7.00) | 138.00 (5.25) | 137.60 (5.623) † | 0.528 |
| Cl (mmol/l) | 103.00 (8.00) | 103.50 (7.25) | 102.00 (7.50) | 0.575 |
| K (mmol/l) | 4.23 (0.728) † | 4.10 (0.536) † | 4.32 (0.829) † | 0.538 ‡ |
| Creatinina (mg/dl) | 0.94 (0.59) | 0.97 (0.54) | 0.91 (0.69) | 0.505 |
| AST (U/l) | 49.00 (43.00) | 50.00 (41.75) | 49.00 (49.50) | 0.619 |
| ALT (U/l) | 37.00 (38.00) | 38.00 (36.75) | 35.00 (44.00) | 0.440 |
| DHL (U/l) | 492.00 (334.00) | 525.50 (199.75) | 402.00 (293.00) | 0.231 |
| BT (mg/dl) | 0.60 (0.60) | 0.65 (0.35) | 0.50 (1.00) | 0.144 |
| BD (mg/dl) | 0.30 (0.40) | 0.30 (0.30) | 0.20 (0.55) | 0.097 |
| BI (mg/dl) | 0.20 (0.30) | 0.30 (0.30) | 0.20 (0.40) | 0.051 |
| Albúmina (g/dl) | 3.50 (0.90) | 3.70 (1.97) | 3.20 (3.75) | 0.003 |
| Hemoglobina (g/dl) | 14.60 (2.00) | 14.75 (2.10) | 14.40 (2.70) | 0.053 |
| Leucocitos (k/mm ³) | 9.50 (5.50) | 10.55 (6.58) | 8.30 (5.50) | 0.078 |
| Linfocitos (k/mm ³) | 0.77 (0.48) | 0.85 (0.406) † | 0.77 (0.47) | 0.394 |
| Linfocitos (%) | 8.60 (5.50) | 7.50 (8.45) | 9.42 (4.165) † | 0.056 |
| Plaquetas (k/mm ³) | 247.50 (132.10) | 257.13 (86.059) † | 238.80 (127.30) | 0.842 |

Cuadro 2. Detalles en resultados de laboratorios por población general y grupo de sujetos. Se expresan resultados en mediana y rango IQ, salvo que se indique †, donde los resultados se expresan en media y desviación estándar a partir de distribución paramétrica. Prueba Chi-Cuadrada comparando resultados por grupo de sujetos, ‡ indica que se realizó prueba T para muestras independientes.

3. Figuras

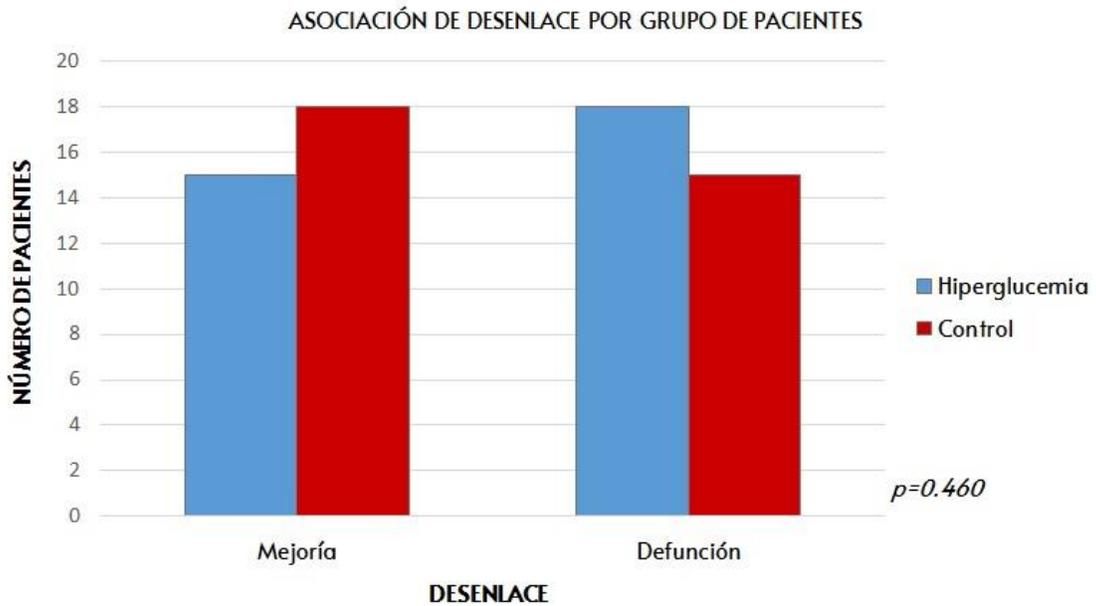


Figura 1. Distribución de tipo de egreso según grupo de pacientes (Prueba Chi cuadrada). No se presentó asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la glucosa sérica al ingreso hospitalario ($p=0.460$).

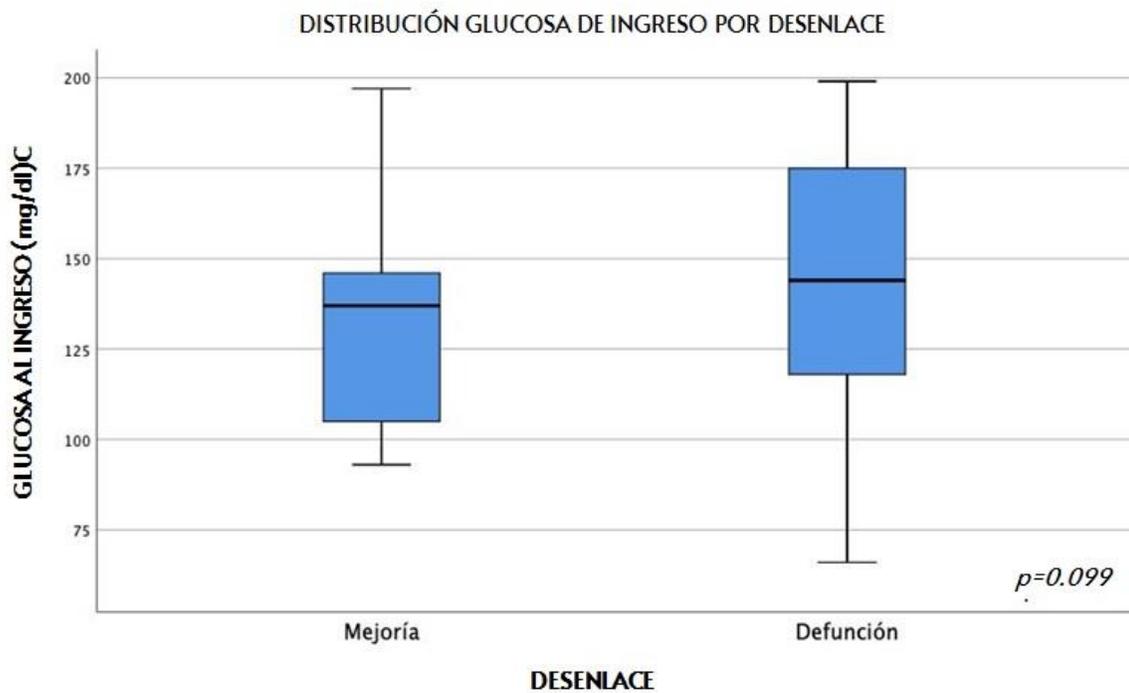


Figura 2. Distribución de glucosa sérica al ingreso según tipo de egreso (Prueba T). No se presentó asociación estadísticamente significativa entre el egreso por mejoría o por defunción por glucosa ($p=0.099$).

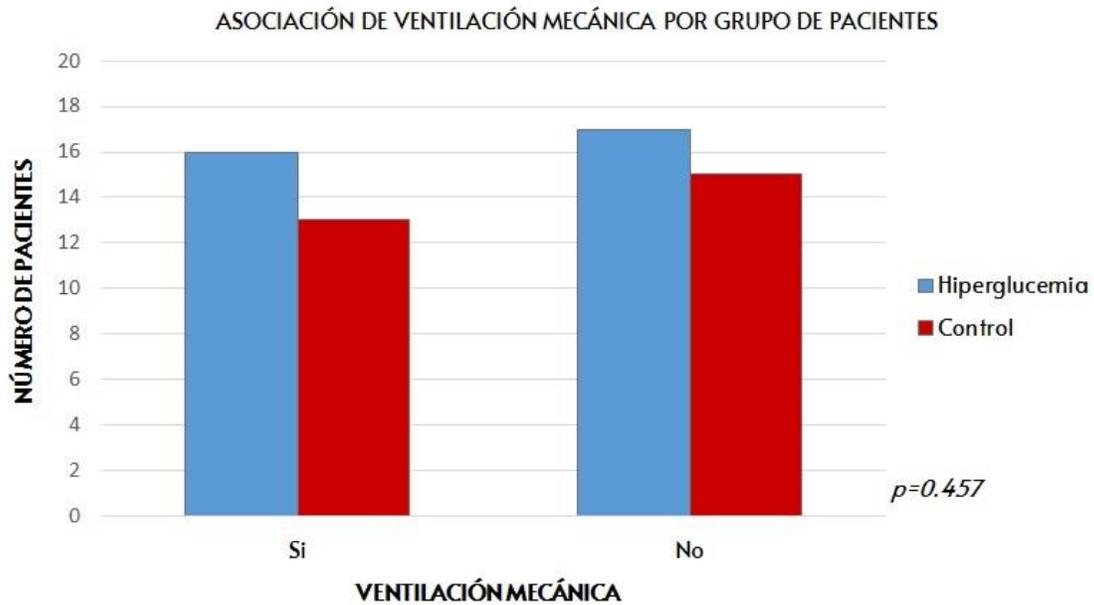


Figura 3. Distribución de necesidad de ventilación mecánica por grupo de pacientes (Prueba Chi cuadrada). No se presentó asociación estadísticamente significativa entre la necesidad de ventilación mecánica y la glucosa sérica al ingreso hospitalario ($p=0.457$).

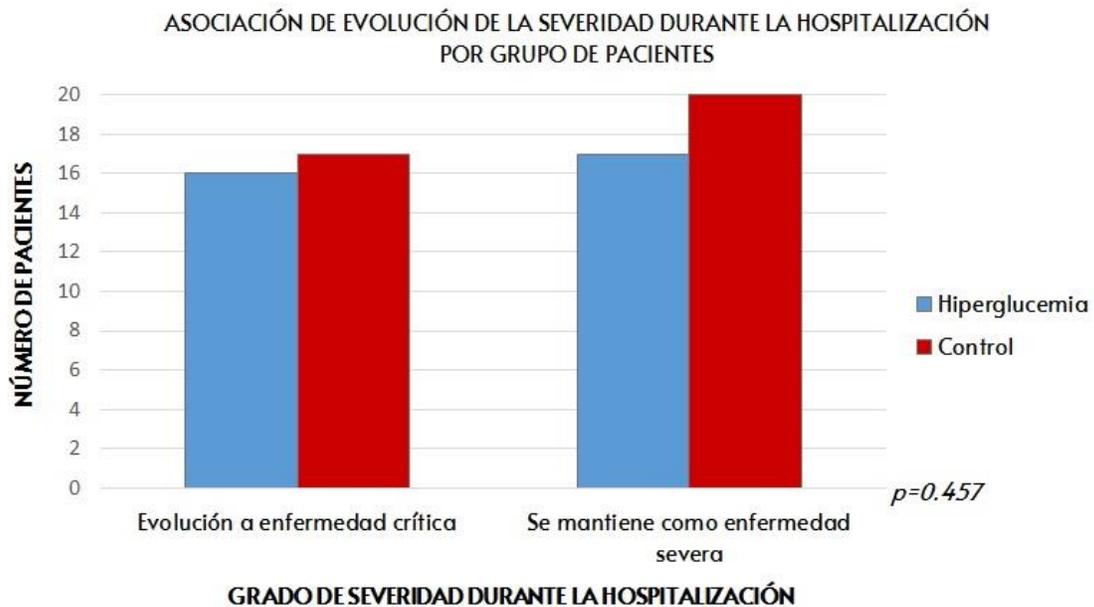


Figura 4. Grado de severidad durante la hospitalización por grupo de pacientes (Prueba Chi cuadrada). No se presentó asociación estadísticamente significativa entre la evolución de la enfermedad durante la hospitalización y la glucosa sérica al ingreso hospitalario ($p=0.806$).

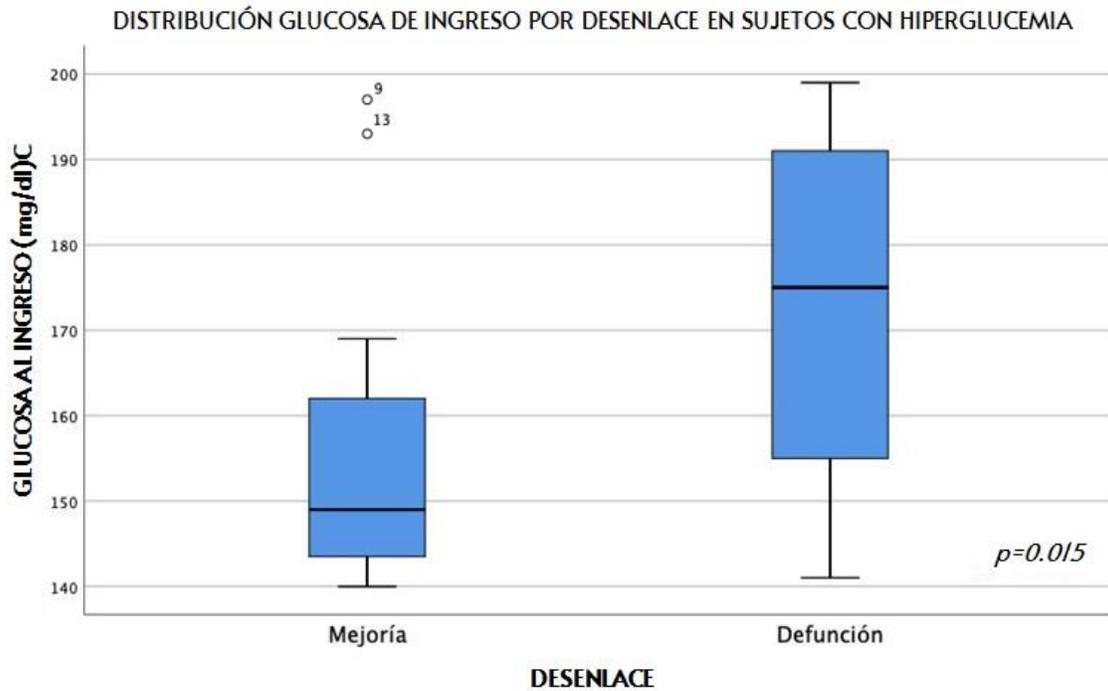


Figura 5. Distribución de glucosa sérica al ingreso según tipo de egreso en pacientes con hiperglucemia (Prueba U de Mann-Whitney). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y una mayor concentración de glucosa sérica al ingreso en el grupo de pacientes con hiperglucemia ($p=0.015$).

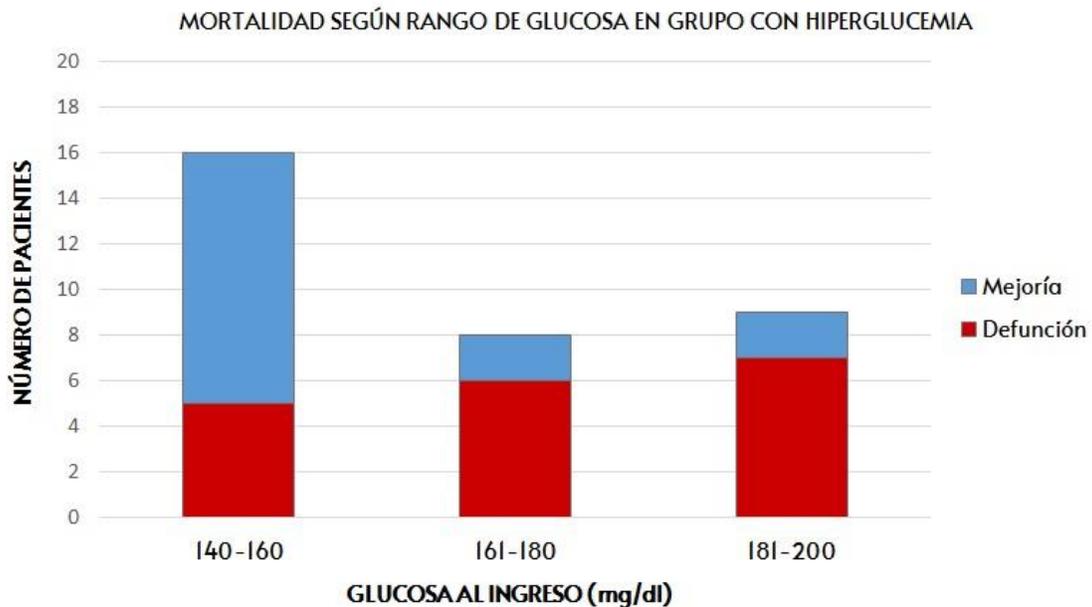


Figura 6. Mortalidad según rango de glucosa en el grupo de pacientes con hiperglucemia. Se observó una mayor proporción de pacientes con desenlace fatal a mayores concentraciones de glucosa al ingreso hospitalario.

DISTRIBUCIÓN GLUCOSA DE INGRESO POR VENTILACIÓN MECÁNICA EN SUJETOS CON HIPERGLUCEMIA

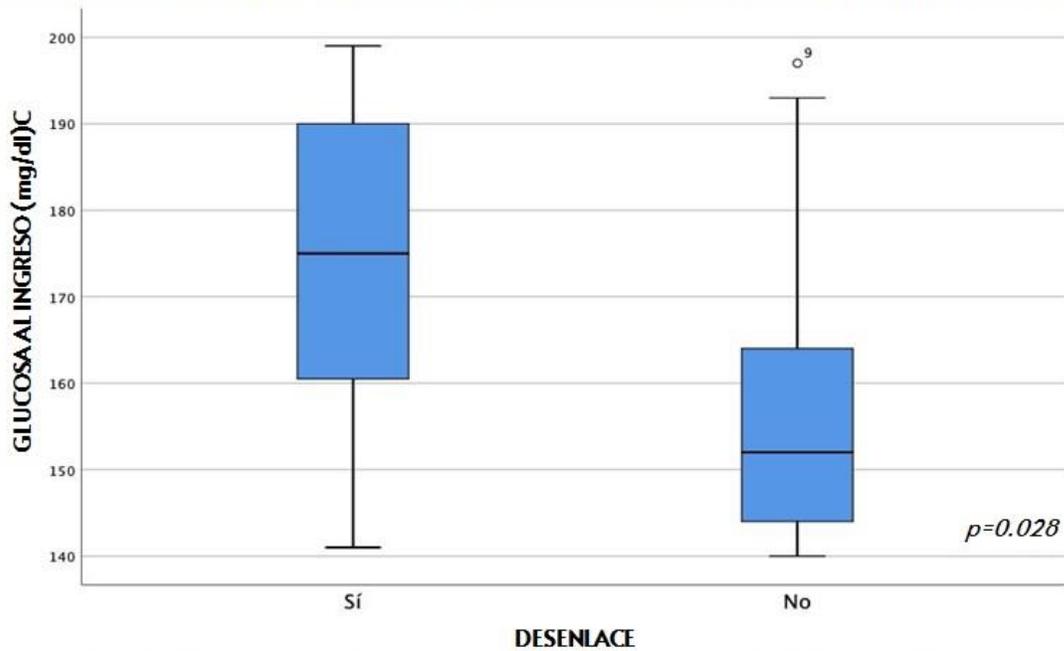


Figura 7. Distribución de rangos de glucosa sérica al ingreso por necesidad de ventilación mecánica en pacientes con hiperglucemia (Prueba U de Mann-Whitney). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y una mayor concentración de glucosa sérica al ingreso en el grupo de pacientes con hiperglucemia ($p=0.028$).

GRADO DE SEVERIDAD DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN POR GLUCOSA AL INGRESO EN GRUPO DE HIPERGLUCEMIA

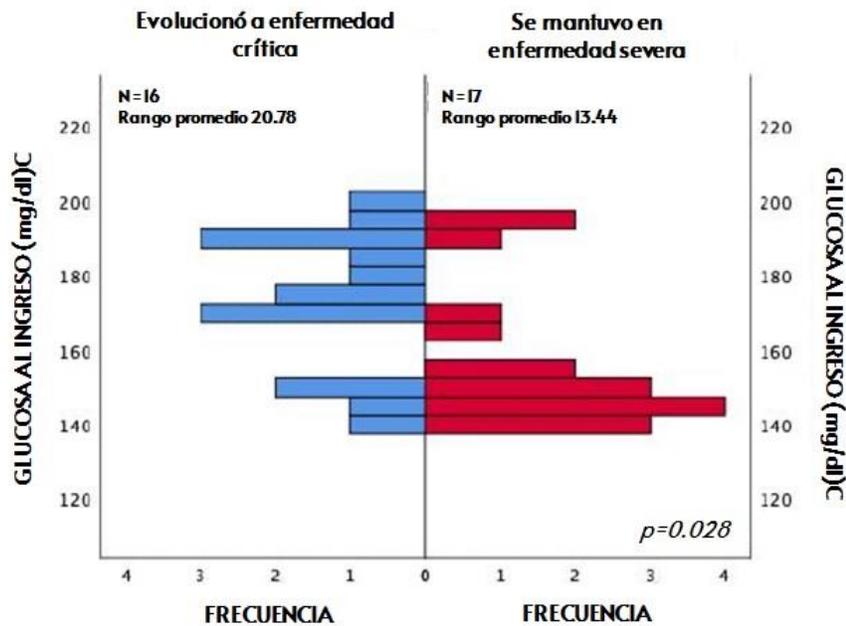


Figura 8. Grado de severidad durante la hospitalización según la glucosa al ingreso en pacientes con hiperglucemia (Prueba U de Mann-Whitney). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la evolución a enfermedad severa y una mayor concentración de glucosa sérica al ingreso en el grupo de pacientes con hiperglucemia ($p=0.028$).

X. ABREVIATURAS

ACE2: receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2

ALT: alanina aminotransferasa

AST: aspartato aminotransferasa

BD: bilirrubina directa

BI: bilirrubina indirecta

BT: bilirrubina total

Cl: cloro

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019

DE: desviación estándar

DGE: dirección general de epidemiología

DHL: deshidrogenasa láctica

ECV: enfermedad cardiovascular

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: enfermedad renal crónica

g/dl: gramos por decilitro

HAS: hipertensión arterial sistémica

HR: hazard ratio

IC: intervalo de confianza

K: potasio

k/mm³: células por milímetro cúbico

kg/m²: kilogramos por metro cuadrado

mg/dl: miligramos por decilitro

mmol/l: milimoles por litro

Na: sodio

OMS: organización mundial de la salud

PCR: reacción en cadena de polimerasa

RIQ: rango intercuantil

ROS: especies reactivas de oxígeno

RR: riesgo relativo

SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo – coronavirus 2

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

SSA: secretaría de salud

TMPRSS2: serina proteasa transmembrana 2

U/l: unidades por litro

UCI: unidad de cuidados intensivos