



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICION “SALVADOR ZUBIRÁN”.**

**Asociación entre la hiperglucemia y el riesgo de
desenlaces adversos y muerte relacionados a COVID-19.**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DRA. CAROLINA ISABEL PÉREZ CARRIÓN

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ROOPA MEHTA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TÍTULO DE TESIS:
“Asociación entre la hiperglucemia y el riesgo de desenlaces adversos y muerte relacionados a COVID-19”

PRESENTA:
CAROLINA ISABEL PÉREZ CARRIÓN



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“DR. SALVADOR ZUBIRÁN”
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Endocrinología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”



DRA. ROOPA MEHTA

Asesora de tesis
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

ÍNDICE

1. RESUMEN

2. INTRODUCCIÓN

3. MARCO TEÓRICO

3.1. La pandemia por Covid-19 en el mundo y en México

3.2. La Diabetes Mellitus y su rol como un factor de riesgo

3.3. La relación bidireccional entre la Diabetes Mellitus, la hiperglucemia y Covid-19

3.4. La hiperglucemia como un factor de riesgo independiente en pacientes sin Diabetes Mellitus

3.5. Hiperglucemia: causa o consecuencia de enfermedad severa

3.6. La utilidad de la glucosa como factor pronóstico y de herramienta de triage

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

5. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

6. HIPÓTESIS

7. OBJETIVOS

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1. Diseño del estudio

8.2. Ubicación temporal y espacial

8.3. Criterios de selección de la muestra

8.4. Metodología y procedimientos generales

8.5. Métodos de medición, herramientas e instrumentos utilizados

8.6. Desenlaces y variables:

8.7. Descripción detallada de las variables

8.8. Análisis estadístico

8.9. Cálculo del tamaño de la muestra

8.10. Aspectos Éticos

9. RESULTADOS

10. DISCUSIÓN

10.1. Limitaciones

11. CONCLUSIONES

12. REFERENCIAS

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La diabetes mellitus es un factor de riesgo de severidad y muerte en pacientes con COVID-19. La hiperglucemia, independientemente del diagnóstico de diabetes mellitus, también se ha asociado a mayor severidad y mortalidad. No se ha estudiado el papel que juega la hiperglucemia como factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad crítica o mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19.

OBJETIVO: Determinar si la hiperglucemia al ingreso hospitalario es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad severa y mortalidad en pacientes con COVID-19 e identificar si el riesgo incrementado otorgado por la hiperglucemia es dependiente de la presencia de un diagnóstico conocido de diabetes mellitus.

MÉTODOS: Se estudiaron 721 pacientes evaluados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” entre marzo y mayo del 2020. Enfermedad crítica se definió como un desenlace compuesto por mortalidad o requerimiento de intubación. Se modelaron las concentraciones de glucosa plasmática considerando una regresión de riesgos proporcionales de Cox para mortalidad y enfermedad crítica utilizando “splines” penalizados con 2 grados de libertad, comparando modelos mediante el criterio de información Bayesiano.

RESULTADOS: De los 721 pacientes, se registraron 136 episodios de requerimiento de intubación (18.9%), 163 defunciones (22.6%) y 234 (32.5%) tuvieron el desenlace compuesto de mortalidad y/o intubación (enfermedad severa). Se identificó un patrón de riesgo cuadrático para glucosa plasmática, que no difirió de forma significativa entre sujetos con o sin diabetes y que presenta un patrón consistente de aumento de riesgo a partir de concentraciones >150mg/dL y alcanza una meseta alrededor de los 300mg/dL de glucosa. En general, valores de glucosa >150mg/dL se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad (HR 2.35, 95%CI 1.60-3.45) independiente de edad, sexo, niveles de proteína C reactiva y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. El riesgo relacionado a concentraciones de glucosa >150mg/dL se mantuvo en individuos sin diabetes (HR 2.27, 95%CI 1.40-3.69) ajustado por edad, sexo y concentraciones de proteína C reactiva. Se observó un patrón no lineal similar para glucosa en enfermedad crítica, con un mayor riesgo de COVID-19 crítico

con concentraciones de glucosa >150mg/dL (HR 1.85, 95%CI 1.33-2.57), ajustado por edad, sexo, diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y niveles de proteína C reactiva.

CONCLUSIONES: La hiperglucemia al ingreso hospitalario es un factor de riesgo independiente de severidad y mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. La glucemia al ingreso es un estudio fácil de realizar y de bajo costo que podría ayudar a identificar pacientes de alto riesgo.

2. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un factor de riesgo conocido de severidad y muerte en pacientes infectados por el SARS-CoV-2. La hiperglucemia, independientemente del diagnóstico de diabetes mellitus (DM), también se ha asociado a mayor severidad y mortalidad en estos pacientes. No se ha estudiado el papel que juega la hiperglucemia como factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad crítica o mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19. En este documento se resumirán los datos disponibles a la fecha sobre la relación que existe entre la DM y el COVID-19, así como su rol como un factor de riesgo para severidad y muerte. De igual manera, se presentará un estudio retrospectivo sobre ésta relación en la población mexicana, donde la prevalencia de la DM es particularmente elevada.

3. MARCO TEÓRICO

3. 1. La pandemia por COVID-19 en el mundo y en México

En diciembre del 2019 se identificó en Wuhan, China un brote de casos de neumonía atípica intersticial, ahora llamada enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19), cuyo agente causal es el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Tras su rápida propagación a nivel global, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 11 de marzo de 2020, declaró a COVID-19 pandemia mundial. A la fecha (05/07/2021), se han reportado 184'874.169 de casos en el mundo y 3'999.313 personas han muerto a causa de esta enfermedad (OMS, Rolling updates on COVID-19). En México las cifras son igual de alarmantes, con un total de casos de 2.54 millones y 234 mil muertes (PAHO Covid-19 response). El crecimiento exponencial en el número de casos y el alto índice de contagio que caracteriza a esta enfermedad desencadenaron una crisis sanitaria, económica y social sin precedentes.

3. 2. La Diabetes Mellitus y su rol como un factor de riesgo

Tempranamente en el curso de la pandemia por COVID-19, se trató de identificar que factores incrementaban el riesgo para contraer la enfermedad, así como para el desarrollo de enfermedad severa y muerte. Se empezó a notar que los pacientes con edad avanzada, sexo masculino y presencia de enfermedades crónicas como la hipertensión arterial sistémica (HAS),

sobrepeso y obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otras, tenían un riesgo incrementado de requerir hospitalización, intubación endotraqueal y muerte a causa de COVID-19^{1,2}. La DM se identificó también como un factor de riesgo importante, así mismo, para severidad y muerte³.

La DM es la enfermedad endocrina más común y es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en casi todos los países del mundo. Se ha estimado que alrededor de 246 millones de personas viven con diabetes, lo cual representa al 9.3% de los adultos a nivel mundial. Se calcula que este número podría subir a 700 millones para el año 2045⁴. En México, de acuerdo a la ENSANUT 2020, se ha estimado que la prevalencia por diagnóstico médico es del 10.6% con un incremento de 1.24% desde el 2012. Se estimó también que la prevalencia de DM detectada bioquímicamente (por criterios de la ADA de glucosa plasmática en ayunas o HbA1c) fue de 4.6%, sumándose así una prevalencia total de DM del 15.7%. Esto es alarmante no solo por la alta prevalencia de esta enfermedad, si no por el gran número de personas que viven con diabetes sin saberlo⁵.

La alta prevalencia de la DM no es un problema aislado. Su asociación conocida con las otras comorbilidades que conforman el síndrome metabólico, así como su participación en el desarrollo de ECV la hacen un enemigo importante para la salud integral. Así mismo se ha descrito que la DM es un factor de mal pronóstico en un gran número de enfermedades crónicas e infecciones. Un estudio en China que incluyó más de 500.000 pacientes reportó que las personas con diabetes tienen un riesgo de muerte por infecciones del doble (RR 2.29 IC 95% 1.76 - 2.99) en comparación con las personas sin diabetes⁶. Un análisis meta epidemiológico que incluyó 97 cohortes prospectivas y un total de 820 900 sujetos reportó un riesgo de muerte relacionada a infecciones en pacientes con DM en comparación con pacientes sin diabetes con un RR de 2.39 (IC 95% 1.95–2.93)⁷. Estudios en México han replicado estos hallazgos, encontrándose que los pacientes con diabetes tienen un riesgo de morir por infecciones (gastrointestinales y pulmonares) que puede variar de 2.5 a 8.6 veces mayor que los pacientes sin diabetes⁸. Varios estudios han reportado consistentemente una mortalidad más elevada al presentar infecciones como influenza y sepsis en comparación con los pacientes sin diabetes⁹. Así mismo, se ha reportado que este riesgo incrementado de infección disminuye hasta en un 40% con un mejor control glucémico¹⁰, confirmando así esta relación causal.

El papel de la DM como un factor de riesgo de severidad y muerte en pacientes con COVID-19 no difirió mucho de lo ya descrito para otras infecciones. Estudios epidemiológicos reportaron que la DM tipo 2 era la segunda comorbilidad más comúnmente encontrada en pacientes con COVID-19 y que los pacientes con DM eran más susceptibles a la infección por el virus de SARS-Cov-2¹¹. Se identificó también un incremento del riesgo de tener desenlaces adversos como enfermedad severa y muerte en pacientes con DM que contraían COVID-19^{1,12}. Estudios iniciales en China, publicados en abril 2020, identificaron que el 26.9% de pacientes que requirieron cuidados intensivos, ventilación mecánica o murieron tenían DM, en comparación con un 6.1% de pacientes que no tenían DM¹³. Otro estudio en China, de marzo 2020, reportó que los pacientes con DM que contraían COVID-19, desarrollaban neumonía más grave y tenían concentraciones más altas de lactato deshidrogenasa, α -hidroxibutirato deshidrogenasa, alanina aminotransferasa y γ -glutamyl-transferasa, así como menos linfocitos y un mayor recuento de neutrófilos. En el mismo estudio, un subgrupo de 24 pacientes con diabetes tuvo una mayor mortalidad en comparación con 26 pacientes sin diabetes (16,5% frente a 0%)³. En los E.E.U.U se vieron cifras similares con una tasa de mortalidad del 28.8% en pacientes hospitalizados que tenían DM y/o hiperglucemia descontrolada en comparación con 6.2% en pacientes sin DM¹⁴. En un metanálisis de ocho estudios, se demostró que los pacientes con DM y COVID-19 tenían un mayor riesgo de requerir atención en áreas críticas (UCI)¹⁵ (Tabla 1.).

	Article type	Study population	Prevalence of diabetes	Outcome	Risk
Zhang et al ¹	Retrospective	258	24%	Mortality	3.64 (1.08–12.21)*
Kumar et al ⁴	Meta-analysis	16 003	9.8%	Severe disease	2.75 (2.09–3.62)*
Kumar et al ⁴	Meta-analysis	16 003	9.8%	Mortality	1.90 (1.37–2.64)*
Guan et al ⁶	Retrospective	1590	NA	Compositet	1.59 (1.03–2.45)†
Li et al ⁸	Meta-analysis	1525	9.7%	ICU admission§	2.21 (0.88–5.57)¶
Fadini et al ¹²	Meta-analysis	1687	NA	Severe disease	2.26 (0.98–4.82)
Fadini et al ¹²	Meta-analysis	355	35.5%	Mortality	1.75
Petrilli et al ¹⁹	Retrospective	5279	22.6%	Hospital admission	2.24 (1.84–2.73)*
Roncon et al ¹⁴	Meta-analysis	1382	NA	ICU admission	2.79 (1.85–4.22)*
Roncon et al ¹⁴	Meta-analysis	471	NA	Mortality	3.21 (1.82–5.64)*
Zhou et al ¹⁵	Retrospective	191	19%	Mortality	2.85 (1.35–6.05)*
Zhu et al ¹⁶	Retrospective	7337	13%	Mortality	1.49 (1.13–1.96)†
Yan et al ¹⁷	Retrospective	193	25%	Mortality	1.53 (1.02–2.3)‡
Sardu et al ¹⁸	Retrospective	59	44%	Survival	0.172 (0.051–0.576)‡
Yang et al ¹⁵	Meta-analysis	4648	NA	Severe disease	2.07 (0.88–4.82)*
Barron et al ²⁰	Cohort study	61414470	0.4% type 1 diabetes	Mortality	3.50 (3.15–3.89)*
Barron et al ²⁰	Cohort study	61414470	4.7% type 2 diabetes	Mortality	2.03 (1.97–2.09)*

ICU=intensive care unit. NA=not given. *Odds ratio (95% CI). †ICU admission, or invasive ventilation, or death. ‡Hazard ratio (95% CI). §Calculated for 1056 patients (in three of six studies). ¶Risk ratio (95% CI). ||Rate ratio (95% CI not given).

Tabla 1. Desenlaces de Covid-19 en relación con diabetes pre-existente. Adaptado de Apicella et al. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)

3.3. La relación bidireccional entre la Diabetes Mellitus, la hiperglucemia y COVID-19

Comorbilidades

Se ha descrito que existen efectos recíprocos entre la DM y COVID-19¹². La coincidencia de que las comorbilidades que característicamente acompañan a la DM sean a su vez factores de riesgo conocidos de severidad y muerte en pacientes con COVID-19 es un contribuyente importante. Dentro de estas comorbilidades se encuentran predominantemente la HAS, el sobrepeso y la obesidad y la ECV. El estudio francés CORONADO que estudió a 2.280 pacientes con el objetivo de analizar las características fenotípicas de los pacientes con diabetes que contraían COVID-19 y eran tratados en centros hospitalarios, confirmó la importancia de estas comorbilidades asociadas. Se identificó que la mayoría de los pacientes tenían sobrepeso al reportar una media de IMC de 29.9 kg/m², el 79.4% tenía HAS y el 36.5% tenía ECV ya conocida.

Sabemos que los pacientes con DM sufren con frecuencia de estas comorbilidades, y son claros agravantes y contribuyentes al riesgo de desenlaces adversos¹⁶.

Disfunción del sistema inmune

Independientemente de la presencia de otras comorbilidades, la hiperglucemia crónica que caracteriza a la DM produce cambios en el funcionamiento del sistema inmune. Se sabe que el sistema inmune innato, la primera línea de defensa contra el SARS-CoV-2 (o cualquier patógeno), está comprometido en pacientes con DM no controlada. Esto ocurre mediante alteraciones a nivel celular involucrando la quimiotaxis de neutrófilos y sus funciones de locomoción, fagocitosis y actividad antimicrobiana¹⁷. Esto se puede explicar principalmente por cambios en el metabolismo interno de los neutrófilos a través de la inhibición de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) y la activación de la proteincinasa C (PKC). Estas alteraciones también conducen a una función defectuosa del sistema del complemento mediante la glucosilación de inmunoglobulinas y alteraciones en las estructuras terciarias de proteínas del complemento en especial C3¹⁸. Por otro lado, se ha visto que la hiperglucemia aumenta los niveles de citosinas circulantes, en especial IL-6 y potencialmente altera el equilibrio entre citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias¹⁹.

Por su parte, la infección por SARS-Cov-2 se caracteriza por inducir una producción exagerada de citocinas, en especial de IL-6 así como afectar la inmunidad celular²⁰. Estudios han determinado que la hiperglucemia a nivel intracelular en los monocitos favorece la replicación viral en pacientes infectados por SARS-Cov-2²¹. Es posible que la sumatoria de los efectos en el sistema inmune de la hiperglucemia más los propios de la infección por SARS-Cov-2 desencadenen esta “tormenta de citocinas inflamatorias” que eventualmente conduce al desarrollo del síndrome respiratorio agudo severo (ARDS - por sus siglas en inglés), choque, falla multiorgánica y muerte en los pacientes con COVID-19 y DM²². La infección por SARS-Cov-2 también juega un papel importante al potenciar estos efectos nocivos de la hiperglucemia ya que se ha detectado que los pacientes con COVID-19 tienen una menor sensibilidad a la insulina, provocando así un estado de hiperglucemia por estrés y dificultando el control glucémico.

Disfunción endotelial y pro-coagulabilidad

Así mismo, la DM y la hiperglucemia se han asociado a alteraciones endoteliales y de los procesos normales de coagulación. Estudios *in-vivo* e *in-vitro* han indicado que la DM condiciona

un estado protrombótico, con un incremento en el potencial de coagulación, activación crónica de plaquetas y disminución de la fibrinólisis²³. Esto se suma a la disfunción endotelial a causa de la hiperglucemia crónica²⁴. Estudios en pacientes con DM han identificado cambios microangiopáticos importantes relacionados con disminución de la producción de óxido nítrico, incremento en la expresión de moléculas de agregación endotelial, aumento en la expresión de citocinas, así como un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno a nivel del endotelio vascular²⁵.

Por su parte, se ha encontrado que la infección por SARS-Cov-2 también está asociada a un aumento en la actividad procoagulante²⁶. Se cree que la hipoxia propia de la enfermedad induce disfunción endotelial, la cual a su vez favorece y activa los procesos de coagulación intravascular²⁷. Estudios *post-mortem* han encontrado cambios en los vasos pulmonares, fibrosis pulmonar intersticial masiva, grados variables de infarto pulmonar hemorrágico, lesión endotelial severa, trombosis vascular extendida con oclusión casi total de los capilares alveolares, capilares estructuralmente deformados y crecimiento de nuevos capilares^{26, 28}. Además, se ha visto que el riesgo de desarrollar coagulación intravascular diseminada es alto y que la terapia anticoagulante mejora el pronóstico.

Como era de esperarse, la combinación de las alteraciones causadas por la hiperglucemia y las propias desencadenadas por la infección, resultan en un estado sustancialmente procoagulante pero con alteraciones en la fibrinólisis. Un estudio, ya citado previamente, reportó que los pacientes con COVID-19 y DM tienen niveles de dímero-D más altos que los pacientes sin DM³. Otros estudios han replicado estos resultados y han observado que los pacientes ingresados al hospital con DM y COVID-19 tienen tiempos de protrombina más largos²⁹. En un estudio retrospectivo de 1.105 pacientes hospitalizados, se identificó que la coagulopatía fue una de las causas principales de muerte en pacientes con COVID-19 y DM, con un HR de 2.37 (IC 95% 1.08 to 5.21)³⁰.

El rol de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2)

El rol que juega la ECA-2 no se ha aclarado del todo. La ECA-2 es una enzima ampliamente expresada en los pulmones (especialmente en los neumocitos tipo II), el riñón y el endotelio intestinal y vascular. En condiciones fisiológicas normales, la ECA-2 degrada la angiotensina-2 y,

en menor medida, la angiotensina-1 a péptidos más pequeños. En el sistema pulmonar, estos péptidos pequeños desempeñan un potente papel antiinflamatorio y antioxidante³¹. La DM se asocia con una expresión disminuida de ECA-2. Esto podría explicar el aumento de la incidencia de lesión pulmonar grave y ARDS en pacientes con DM que contraen COVID-19³². Por otro lado, los pacientes con DM tienen una mayor expresión de receptores de ECA-2 a nivel de la membrana celular de los neumocitos. Se sabe que el SARS-CoV-2 usa los receptores de ECA-2 para su entrada a los neumocitos del huésped, por lo que la regulación positiva de este receptor facilitaría la entrada y la posterior proliferación de este coronavirus^{33,34}.

En este punto, es necesario tener en cuenta el papel confusor que puede jugar el amplio uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y de los antagonistas del receptor de angiotensina (ARAs) en los pacientes con DM, tanto para el tratamiento de la HAS como por su efecto renoprotector. El uso de estos fármacos se ha visto asociado con un aumento de la expresión de ECA-2 como respuesta adaptativa. Esto potencia la expresión del receptor de ECA-2 y por lo tanto la entrada del virus al tejido del huésped³². Estudios que exploraron este concepto en pacientes con DM que recibieron tratamiento con IECAs o ARAs confirmaron la presencia de un número más elevado de receptores de ECA-2 a nivel celular³⁵. Sin embargo, otros estudios en pacientes hipertensos hospitalizados con COVID-19, no han logrado establecer un vínculo firme entre el uso de IECAs y ARAs con un peor pronóstico en pacientes con infección por SARS-Cov-2³⁶.

Los mecanismos fisiopatológicos descritos como parte de un estado hiperglucémico potenciado por la infección por SARS-Cov-2, parecen interactuar para crear un ambiente caracterizado una inflamación excesiva, procoagulación y facilidad para el ingreso y proliferación del virus.

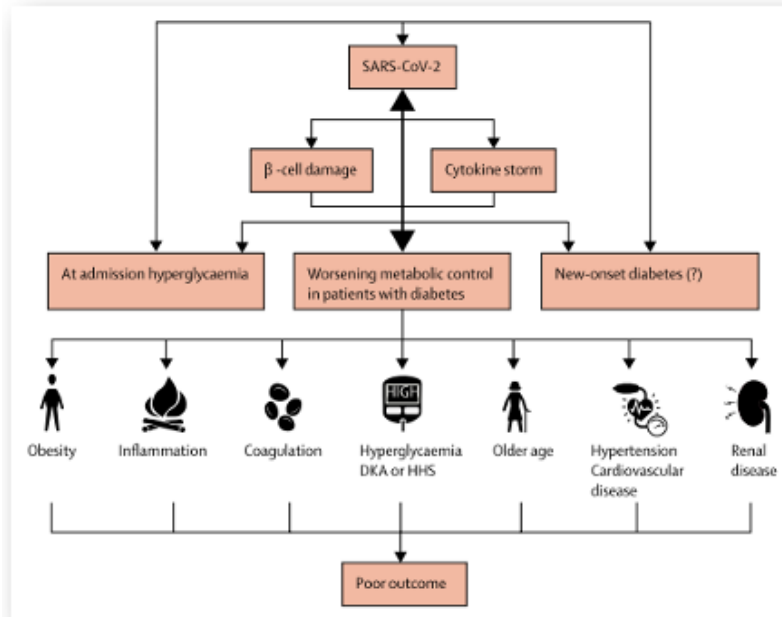


Figura 1. Sinopsis de la relación recíproca entre Diabetes Mellitus y Covid-19. Adaptado de Apicella et al. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)

3.4. La hiperglucemia como un factor de riesgo independiente en pacientes sin Diabetes Mellitus

Queda claro el papel que juega la DM como factor de riesgo para desarrollar enfermedad severa y los mecanismos fisiopatológicos que lo explican, tanto en pacientes con COVID-19 como con otras enfermedades infecciosas. Es también conocido que el control glucémico es de vital importancia en el manejo de enfermedades infecciosas en pacientes con DM. Pero, *¿las implicaciones clínicas de la hiperglucemia son las mismas en pacientes con y sin DM?*

Por la naturaleza de la enfermedad, la DM implica un estado de hiperglucemia crónica que conlleva cambios micro y macrovasculares con importantes consecuencias a nivel multiorgánico. Estos cambios podrían explicar el incremento de riesgo que tienen los pacientes que sufren este padecimiento. Sin embargo, la hiperglucemia aguda, independientemente del diagnóstico de DM, también se ha identificado como un factor de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con diversos padecimientos. La observación inicial se realizó en pacientes con infarto agudo del miocardio e infarto cerebral. Diversos autores reportaron una mortalidad más alta en pacientes con estos padecimientos e hiperglucemia al ingreso hospitalario, independientemente de la presencia

de DM^{37,38,39,40,41}. Lo mismo se ha detectado para diversas enfermedades no cardiovasculares. Un estudio por Umpierrez y sus colaboradores demostró que, tanto en pacientes en unidades críticas como en los que están en pisos regulares, la mortalidad es mayor si presentan hiperglucemia de reciente detección, en comparación con los pacientes con DM conocida y con los pacientes con normoglucemia (Figura 2.).

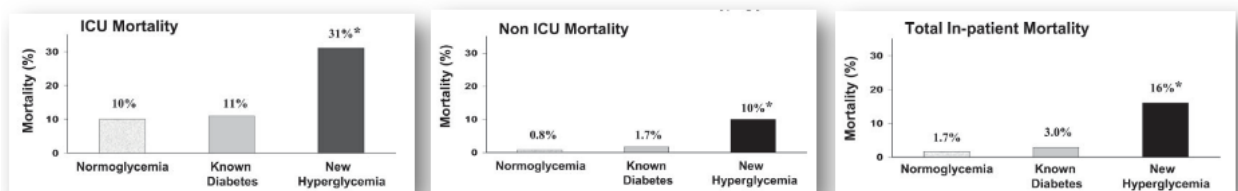


Figura 2. Mortalidad hospitalaria en pacientes con normoglucemia, DM conocida e hiperglucemia de reciente detección. *P<0.01. Adaptado de Umpierrez et al. (J Clin Endocrinol Metab, March 2002, 87(3):978–982)

Estos resultados se han replicado tanto en pacientes ingresados con exacerbaciones de EPOC⁴² así como en pacientes ingresados con penumonía⁴³. Un estudio realizado en Alemania detectó que, en pacientes sin DM ingresados por neumonía, un nivel alto de glucosa al ingreso es un predictor de mortalidad a 28 y a 90 días. Este riesgo también incrementa a mayores concentraciones de glucosa. En comparación con los pacientes con normoglucemia, pacientes con hiperglucemia leve (108 – 198 mg/dL) e hiperglucemia grave (> 270 mg/dL) tuvieron un riesgo de muerte 0.5 veces (RR 1.56 IC 95% 1.22 - 2.01) y 2.3 veces mayor (RR 2.37 IC 95% 1.62 - 3.46)⁴⁴.

En casos de infecciones respiratorias virales por SARS y MERS⁴⁵, cuyo curso es similar al de COVID-19, se ha identificado a la hiperglucemia como un factor de riesgo de mortalidad. En un estudio retrospectivo en pacientes que estuvieron hospitalizados con ARDS se identificó que los que fallecieron a causa de esta enfermedad tuvieron niveles de glucosa al ingreso y durante la hospitalización mayores en comparación con los pacientes que sobrevivieron⁴⁶. En un estudio que incluyó 2.617 pacientes ingresados a una Unidad de Cuidados Intensivos en Australia y Nueva Zelanda por diferentes causas, se reportó que por cada incremento de 0.1 en índice de hiperglucemia por estrés (una medida para calcular la proporción de la elevación de la glucosa que se atribuye al estrés y no a una posible DM subyacente - se calcula como glucosa plasmática al ingreso entre el promedio de glucosa de los últimos 3 meses por HbA1c) se asoció con un aumento del 3% en la razón de probabilidades de muerte⁴⁷.

Como era de esperarse, esta relación también se ha observado con claridad en pacientes con COVID-19. Un estudio desde Wuhan, China de marzo del 2020 ya reportó a la hiperglucemia al ingreso como un factor de riesgo de muerte con un HR ajustado de 1.8 (CI 95% 1.1-2.8)¹¹. Otro estudio retrospectivo publicado en Junio del 2020, reportó que el riesgo de progresión de enfermedad no crítica a enfermedad crítica fue de 30% mayor en pacientes con hiperglucemia (glucosa > 110 mg/dL) al ingreso hospitalario⁴⁸. Otro estudio retrospectivo en pacientes con COVID-19 reportó que, en comparación con pacientes cuya glucosa en ayunas fue menor a 110mg/dl, los que tuvieron valores entre 110-124 mg/dl y mayores a 125 mg/dl tuvieron una mortalidad a los 28 días de 2 y 3.5 veces mayor respectivamente⁴⁹. En otro estudio en donde se estudió la relación de la glucosa al ingreso con la severidad de la neumonía por imagen, se reportó que la glucosa inicial es el predictor de riesgo mas importante de severidad de COVID-19 reportada en radiografía simple de tórax⁵⁰.

Durante el último año y medio, estos resultados se han replicado consistentemente, confirmando ya sin duda de esta relación. Por lo tanto, queda claro que, si bien la DM es un factor de riesgo para severidad y muerte, es probable que sea la hiperglucemia la responsable de los cambios que incrementan este riesgo. Por supuesto que la hiperglucemia ocurre frecuentemente en el contexto de una DM pre-existente, pero cuando ocurre fuera de este contexto, parecería incrementar el riesgo aún más. Pero, *¿es esta hiperglucemia un factor agravante del riesgo o un simple hallazgo que no tiene ningún efecto pero que ocurre como consecuencia de una enfermedad severa?*

3.5. Hiperglucemia: causa o consecuencia de enfermedad severa

Existe un debate constante sobre el rol protagónico que juega la hiperglucemia en pacientes críticamente enfermos, y en especial sobre si es la consecuencia del proceso adaptativo que ocurre durante la enfermedad crítica o si es un contribuyente a la severidad y al mal pronóstico en estos pacientes. La presencia de hiperglucemia en un paciente enfermo puede ser el resultado de mal control glucémico en pacientes con DM conocida o no conocida, o representar un proceso fisiológico transitorio en respuesta a un insulto independiente, también conocida como hiperglucemia por estrés. Un estudio retrospectivo reportó que mientras 47.2% de pacientes ingresados con COVID-19 tuvieron hiperglucemia al ingreso, solo 13.4% de ellos tenían un diagnóstico conocido de DM⁴⁸. Un porcentaje de estos pacientes podrían pertenecer al no

despreciable grupo de personas que viven con diabetes sin saberlo, sin embargo, difícilmente son la totalidad de ellos. El número restante, serán los pacientes que desarrollan hiperglucemia por estrés.

En varios estudios se ha explorado la posibilidad de que el riesgo conferido por la hiperglucemia, sea más alto en pacientes sin diabetes que en ellos que sufren de DM. En un estudio ya mencionado⁴⁷ se replicaron resultados ya reportado previamente sobre este incremento del riesgo siendo mayor en pacientes sin antecedente de DM en comparación con aquellos que ya cuentan con este diagnóstico. Esto se podría explicar usando la teoría de que los pacientes con hiperglucemia crónica desarrollan mecanismos adaptativos de defensa que no están presentes en pacientes en quienes la hiperglucemia por estrés es un evento agudo.

3.6. La utilidad de las concentraciones de glucosa como factor pronóstico y herramienta de triage

Independientemente de si la hiperglucemia es la causa de los desenlaces adversos o una simple consecuencia de la enfermedad severa, queda claro que los pacientes con hiperglucemia tienen un peor pronóstico al batallar contra COVID-19. Al tener bien identificado a este factor de riesgo, puede ser usado como una herramienta pronóstica útil.

Diferentes características de la población mexicana la hacen particularmente vulnerable a desenlaces adversos al contraer COVID-19. La alta prevalencia de DM, las carencias del sistema de salud que no permiten el cuidado adecuado de estos pacientes y la alta proporción estimada de pacientes que viven con DM sin saberlo aportan a que la severidad y la mortalidad sea alta en esta población. Así mismo, otros factores de riesgo conocidos, como son el sobrepeso y la obesidad, que tienen alta prevalencia en México aportan de manera importante a los desenlaces.

Tomando en cuenta las limitaciones de los recursos de salud y su saturación a causa del alto número de casos de COVID-19 durante la pandemia, se ha enfatizado la importancia de identificar a los pacientes de alto riesgo y estratificarlos de acuerdo con su probabilidad de desarrollar enfermedad severa y otros desenlaces adversos. La glucemia al ingreso es un estudio fácil de realizar, rápido y de bajo costo que podría ayudar a estratificar a los pacientes de alto riesgo. A su vez, al ser un factor fácilmente modificable lo hace atractivo en cuanto a intervenciones para mejorar la morbimortalidad de esta enfermedad. La identificación de estos factores de riesgo fue

de gran utilidad al permitir la creación de varias herramientas clínicas para estimar el riesgo de morbilidad y mortalidad, así como para anticipar complicaciones y aportar a un triage efectivo y seguro de los pacientes en las salas de urgencias con la finalidad de optimizar el uso de recursos.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad severa y mortalidad en pacientes con COVID-19. La hiperglucemia, independientemente de este diagnóstico también confiere un riesgo incrementado de presentar desenlaces adversos. No se ha podido identificar el impacto que tienen las concentraciones de glucosa plasmática al ingreso hospitalario en la mortalidad y otros desenlaces adversos en pacientes mexicanos y si éstas podrían ser de utilidad para el triage de pacientes que acuden a un servicio de urgencias con COVID-19.

5. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Es, la presencia de hiperglucemia al ingreso hospitalario, un factor de riesgo de enfermedad severa y mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19?
2. ¿Es, el incremento de riesgo de mortalidad y enfermedad severa ocasionada por la presencia de hiperglucemia al ingreso, dependiente del diagnóstico conocido de diabetes mellitus?

6. HIPÓTESIS

Hipótesis: *La presencia de hiperglucemia al ingreso hospitalario es un factor de riesgo independiente de severidad y muerte en pacientes con neumonía por COVID-19.*

7. OBJETIVOS

Determinar si la hiperglucemia al ingreso hospitalario es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad severa y mortalidad en pacientes con COVID-19 e identificar si el riesgo incrementado

otorgado por la hiperglucemia es dependiente de la presencia de un diagnóstico conocido de diabetes mellitus.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1. Diseño del estudio:

Estudio observacional de alcance correlacional con diseño de cohorte retrospectivo.

8.2. Ubicación temporal y espacial:

El estudio se llevó a cabo usando los datos del universo de pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) del 17 de marzo del 2020 al 30 de mayo del 2020 con diagnóstico de COVID-19, recolectándolos de forma retrospectiva.

8.3. Criterios de selección de la muestra:

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los siguientes **criterios de inclusión**:

- Tener más de 18 años.
- Tener síntomas compatibles con COVID-19 y haber acudido al servicio de urgencias del INCMNSZ entre el 17 de marzo y el 30 de mayo del 2020.
- Contar con un diagnóstico de COVID-19 confirmado con una prueba de PCR para SARS-CoV-2 o por la presencia de un patrón compatible con neumonía por COVID-19 en imágenes por tomografía axial computarizada (TAC).
- Tener resultados de glucosa plasmática a su ingreso al servicio de urgencias.
- Contar con datos clínicos en su expediente electrónico para identificar los desenlaces.

Se excluyeron a todos los pacientes con los siguientes **criterios de exclusión**:

- Pacientes en quienes se descartó el diagnóstico de COVID-19
- Paciente que no cuenten con medición de glucosa plasmática a su ingreso hospitalario.
- Pacientes con expediente electrónico incompleto.

8.4. Metodología y procedimientos generales:

- Se obtuvo una lista de todos los pacientes que acudieron al servicio de urgencias del INCMNSZ entre las fechas mencionadas.
- Los investigadores revisaron los expedientes electrónicos de todos los pacientes, obteniendo datos generales, clínicos, bioquímicos y radiográficos disponibles.
- Dentro de las características generales obtenidas de los expedientes se encontraron: sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), estado de tabaquismo y diagnóstico conocido de enfermedades crónicas como: hipertensión arterial sistémica (HAS), DM, enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad cardiovascular (ECV) y cirrosis hepática.
- Los datos clínicos obtenidos fueron: signos vitales al ingreso [(frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), saturación de oxígeno y presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD)], requerimiento de oxígeno suplementario o entubación endotraqueal. También se revisaron las notas de ingreso, evolución, egreso y defunción según el caso. Esto con el objetivo de determinar: 1) si los pacientes en algún momento reportaron tener DM, 2) conocer si el paciente requirió entubación endotraqueal y 3) conocer el desenlace final de paciente entre alta hospitalaria o defunción.
- Los estudios de laboratorio obtenidos fueron: concentración de glucosa plasmática, hemoglobina glucosilada (HbA1c) y concentración de proteína C-Reactiva.
- Se confirmó que todos los pacientes tengan diagnóstico de COVID-19 mediante la revisión de su resultado de PCR para SARS-CoV2 y/o del informe de TAC de tórax obtenida al ingreso.
- Se seleccionó a los pacientes que cumplieran con todos los criterios de inclusión y se excluyó a todos quienes cumplieran al menos un criterio de exclusión.
- Para fines analíticos, se dividió a los pacientes en 2 grupos según su concentración de glucosa plasmática medida en el servicio de urgencias entre los que tuvieron una concentración menor o igual a 139 mg/dl y los que tuvieron una concentración mayor o igual a 140 mg/dl.
- Por otro lado, se identificaron a los pacientes que tenían diagnóstico conocido de DM y los que no. Se determinó que un paciente tenía diagnóstico de DM si es que se encontraba mencionado en su nota de ingreso, evolución, egreso o defunción o si tenía una HbA1c > 6.5%.

- Una vez recolectados todos estos datos se realizó un análisis tanto descriptivo como experimental para responder a las preguntas de investigación mencionadas.

8.5. Métodos de medición, herramientas e instrumentos utilizados:

- Para la determinación de la concentración de glucosa plasmática se utilizó el ensayo clínico disponible en el laboratorio central del INCMNSZ. El ensayo se realiza utilizando un equipo AU 5800 de Beckman Coulter para química sanguínea.
- Para la confirmación del diagnóstico de COVID-19 se utilizó un ensayo de PCR de secreción nasofaríngea obtenida por hisopado o por imagen utilizando tomografía computarizada con el Escáner de 64 cortes (GE MEDICAL SYSTEMS Revolution EVO).
- Se usó el sistema electrónico “Carestream” para consultar resultados de imagen.
- Se usó el sistema electrónico “Labsis” laboratorio para consultar los resultados de laboratorio
- Se usó el sistema electrónico “SoTeCi” para consultar los datos clínicos necesarios del expediente del paciente.
- Para analizar los datos obtenidos se utilizó el programa estadístico R 4.0.2.

8.6. Desenlaces y variables:

Desenlaces: mortalidad y enfermedad crítica (definida como la combinación de mortalidad y necesidad de ventilación mecánica / intubación).

Variable independiente: concentración de glucosa plasmática al ingreso hospitalario y diagnóstico conocido de diabetes mellitus.

Variables dependientes: muerte y desarrollo de enfermedad crítica (definida como la combinación de mortalidad y necesidad de ventilación mecánica / intubación).

Variables confusoras: edad, sexo, estado socio-económico, diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, diagnóstico de DM y tiempo de diagnóstico de DM, estado de fumador, ERC, ECV, cirrosis, IMC, FR, FC, PAS, PAD, saturación de oxígeno, concentraciones de proteína C reactiva.

8.7. Descripción de las variables:

Variable	Definición	Tipo de variable
Mortalidad	Estado de paciente al final de la intervención médica de su hospitalización, valores: si, no.	Dicotómica
Desenlace crítico	Compuesto de la combinación de mortalidad y necesidad de ventilación mecánica / intubación, valores: si, no.	Dicotómica
Concentración de glucosa plasmática	Concentración sérica de glucosa al momento del ingreso, determinación realizada en laboratorio, expresada en mg/dL	Cuantitativa continua
Diagnóstico de diabetes mellitus (DM)	Diagnóstico previo de diabetes referido por el paciente a su ingreso o durante la hospitalización o determinada por un valor de HbA1c > 6.5%. Valores: si, no.	Dicotómica
Tiempo de diagnóstico de DM	Tiempo transcurrido en número de años desde que se realizó el diagnóstico de DM hasta la fecha de ingreso	Cuantitativa continua
Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	Concentración sérica de la fracción glucosilada de la hemoglobina circulante, que refleja el promedio de glucosa plasmática en los 3 meses previos a la toma, determinación realizada en laboratorio, expresada en porcentaje (%).	Cuantitativa continua
Edad	Años cumplidos que tiene el paciente desde la fecha de su nacimiento.	Cuantitativa continua
Estado socioeconómico bajo	Conjunto de variables económicas, sociológicas y laborales por las que luego de un estudio por trabajo social se califica a un individuo dentro de una categoría del 1 al 7.	Dicotómica
Sexo	Condición biológica que distingue a las personas en masculino y femenino.	Dicotómica
Saturación de oxígeno	Porcentaje de saturación de oxígeno de sangre capilar medido por oximetría de pulso.	Cuantitativa continua
Frecuencia respiratoria (FR)	Número de respiraciones en un minuto.	Cuantitativa continua
Presión arterial sistólica (PAS)	Valor máximo de la presión arterial en sístole medido en la arterial braquial izquierda o derecha, expresado en mm/Hg.	Cuantitativa continua
Presión arterial diastólica (PAD)	Valor máximo de la presión arterial en diástole medido en la arterial braquial izquierda o derecha, expresado en mm/Hg	Cualitativa continúa
Peso	Kg de peso del paciente al ingreso.	Cuantitativa continua
Estatura	Medida en metros desde el piso hasta la coronilla en bipedestación.	Cuantitativa continua
Índice de masa corporal (IMC)	Peso en Kg dividido entre estatura en metros al cuadrado.	Cuantitativa continua

Tabaquismo	Consumo de al menos 1 cigarrillo en el último mes previo a la hospitalización, valores: si, no.	Dicotómica
Diagnóstico de hipertensión arterial (HAS)	Diagnóstico previo de hipertensión arterial esencial referido por el paciente a su ingreso o durante la hospitalización, valores: si, no.	Dicotómica
Diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC)	Diagnóstico previo de enfermedad renal crónica referido por el paciente a su ingreso o durante la hospitalización, valores: si, no.	Dicotómica
Enfermedad cardiovascular (ECV)	Diagnóstico previo de cualquier enfermedad cardiovascular: infarto de miocardio, evento vascular cerebral, angina inestable, valores: si, no.	Dicotómica
Diagnóstico de cirrosis hepática	Diagnóstico previo de cirrosis hepática referido por el paciente a su ingreso, valores: si, no.	Dicotómica
Proteína C reactiva	Concentración sérica de proteína C reactiva al momento del ingreso, determinación realizada en laboratorio.	Cuantitativa continua

8.8. Análisis estadístico

Para el análisis de las características generales se determinó la media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartilar, según sea apropiado de acuerdo con la distribución de las variables dimensionales. En el caso de las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes. Para estimar las diferencias entre los dos grupos, según la concentración de glucemia al ingreso, se realizó la prueba T de Student o U de Mann-Whitney según corresponda y la prueba Chi-cuadrada o exacta de Fisher.

Para determinar la asociación entre las concentraciones (como variable continua) de glucosa plasmática y el riesgo de presentar uno de los desenlaces, ya sea mortalidad o enfermedad severa, se realizó un modelo con las concentraciones de glucosa considerando una regresión de riesgos proporcionales de Cox para mortalidad y enfermedad crítica utilizando “splines” penalizados con 2 grados de libertad, comparando modelos mediante el criterio de información Bayesiano.

El análisis estadístico se realizará con el programa estadístico “R 4.0.2”. Se considerará un valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo.

8.9. Cálculo del tamaño de la muestra

Al incluirse todo el universo de pacientes que acudió a urgencias del INCMNSZ durante el período de tiempo mencionado, no fue necesario calcular el tamaño de la muestra necesaria para este estudio.

8.10. Aspectos Éticos:

1. Al ser un estudio de carácter retrospectivo, no fue necesario la obtención de consentimiento informado de los pacientes analizados. Sin embargo, la información recolectada fue manejada y almacenada manteniendo siempre el anonimato y la privacidad de los pacientes. Los datos obtenidos de los expedientes clínicos fueron de-identificados y se almacenaron en un archivo seguro.
2. Los pacientes no fueron sometidos a ninguna intervención, por lo que el riesgo personal conferido por la realización de este estudio fue nulo.
3. El estudio cuenta con aprobación del comité de ética e investigación en humanos del INCMNSZ con número de registro: DIA-3841-21-22-1.

9. RESULTADOS

Resultados descriptivos

En la *tabla 1*. se encuentra la descripción de las características generales de la población estudiada y sus respectivas frecuencias. Se incluyeron 721 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La edad promedio de los pacientes fue de 49.4 a 55.5 años. La mayoría de los pacientes fueron hombres (64%) y se la mayoría se clasificaron como tener un estado socio-económico bajo (70.7%). De los 721 pacientes, 188 (26%) contaban diagnóstico conocido de DM con un tiempo de diagnóstico que varió de 1.25 a 15 años. De la totalidad de los pacientes incluidos, 479 (66.4%) tuvieron concentración de glucosa plasmática < 140 mg/dL al ingreso y 242 (33.5%) tuvieron concentraciones de glucosa plasmática > 140 mg/dL. Treinta y seis pacientes (4.9%) se reportaron como fumadores activos. El IMC promedio fue de 26.3 a 34.2 kg/m². Aparte de DM, los pacientes presentaron la siguiente frecuencia de comorbilidades: HAS 29.4%, ERC 3.6%, ECV 2.7% y

cirrosis hepática 9.8%. Se registraron 136 episodios de requerimiento de intubación (18.9%), 163 defunciones (22.6%) y 234 tuvieron el desenlace compuesto de mortalidad y/o intubación (32.5%).

Parameter	Glucemia		P-value
	<140mg/dL (n=479)	>140mg/dL (n=242)	
Edad (años)	49.4 (13.8)	55.5 (12.3)	<0.001
Male Sex (%)	294 (61.4)	161 (66.5)	0.203
Low-Socioeconomic Status (%)	334 (69.7)	189 (78.1)	0.022
Severe outcome (%)	113 (23.6)	121 (50.0)	<0.001
Intubation (%)	73 (15.2)	63 (26.0)	<0.001
Letality (%)	73 (15.2)	90 (37.2)	<0.001
Arterial Hypertension (%)	114 (24.1)	98 (40.8)	<0.001
Type 2 diabetes (%)	49 (10.3)	139 (58.4)	<0.001
Time since diagnosis (years)	6.0 (1.25-11.5)	7.0 (4.0-15.0)	0.321
Smoking status (%)	26 (6.5)	10 (4.9)	0.584
CKD (%)	12 (2.5)	14 (5.8)	0.046
CVD (%)	5 (1.1)	14 (5.9)	<0.001
Cirrhosis (%)	2 (0.4)	4 (1.7)	0.198
BMI (kg/m ²)	29.4 (26.8-32.6)	29.3 (26.3-34.2)	0.692
Respiratory Rate (rpm)	25 (21-30)	30 (24-36)	<0.001
Heart Rate (bpm)	102 (89-113)	105 (92-117)	0.008
Systolic Arterial Pressure (mmHg)	120 (110-131)	123 (110-134)	0.459
Diastolic Arterial Pressure (mmHg)	75.0 (69.2-80.0)	73.0 (69.0-80.0)	0.399
Oxygen saturation (%)	88.0 (81.0-90.0)	81.0 (65.0-88.0)	<0.001
C-reactive protein	12.92 (5.50-19.68)	17.88 (10.37-28.17)	<0.001

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y desenlaces.

Riesgo de mortalidad y enfermedad severa según la concentración de glucosa plasmática

Al aplicar el modelo de regresión se identificó un patrón cuadrático de incremento de riesgo de mortalidad a partir de concentraciones de glucosa plasmática > 150mg/dL que alcanzó una meseta alrededor de los 300mg/dL. En general, concentraciones de glucosa plasmática >150mg/dL se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad (**HR 2.35, 95%CI 1.60-3.45**) y al corregirlos para variables confusoras como son la edad, sexo, niveles de proteína-C reactiva y diagnóstico de DM, este patrón se mantuvo (Figura 2A). Para enfermedad crítica, se observó un patrón no lineal similar para glucosa plasmática en, con un mayor riesgo de COVID-19 crítico con concentraciones de glucosa >150mg/dL (**HR 1.85, 95%CI 1.33-2.57**) (Figura 2B).

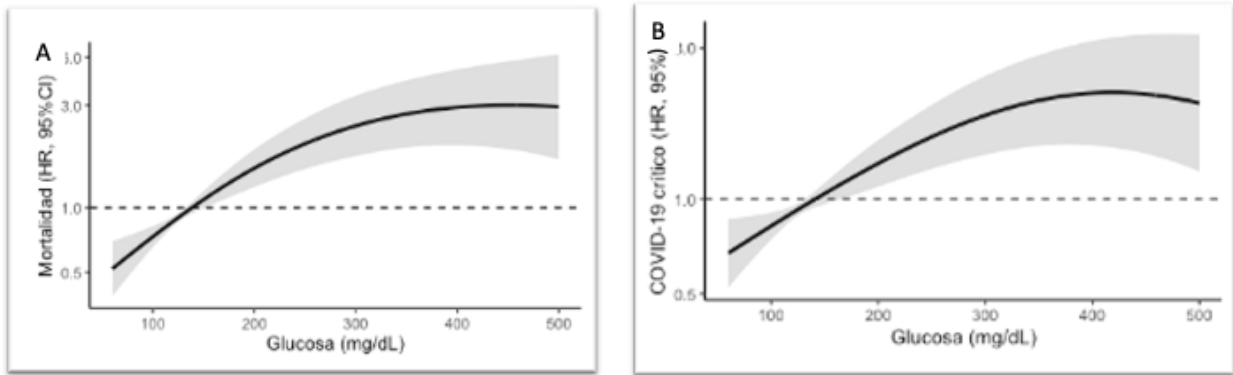


Figura 2. Riesgo de mortalidad (A) y enfermedad crítica (B) según las concentraciones de glucosa sérica.

Riesgo según el diagnóstico conocido de DM

El patrón cuadrático de incremento de riesgo se mantuvo en pacientes sin diagnóstico conocido de DM, tanto para mortalidad como para enfermedad crítica (Figura 3C y 3D). El riesgo de muerte en individuos sin diabetes fue sostenido (**HR 2.27, 95%CI 1.40-3.69**). Hubo una tendencia de mayor riesgo de muerte y de enfermedad crítica en pacientes sin DM que en aquellos que ya contaban con un diagnóstico de DM, sin alcanzar la significancia estadística. Esta tendencia se pronunció a concentraciones de glucosa más elevados.

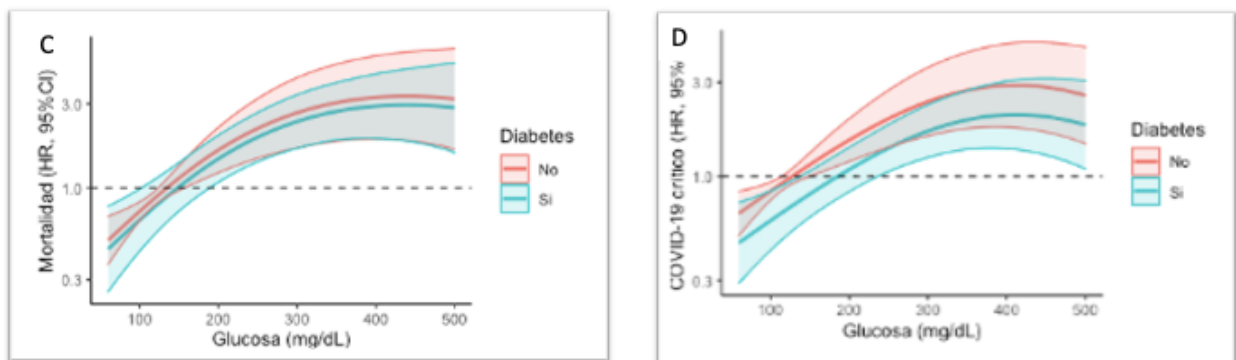


Figura 3. Riesgo de mortalidad (C) y enfermedad crítica (D) según las concentraciones de glucosa sérica en pacientes con y sin diagnóstico de Diabetes Mellitus.

10. DISCUSIÓN

Como objetivo principal, este estudio confirma que la hiperglucemia al ingreso hospitalario es un factor de riesgo, tanto para desarrollar enfermedad severa como para mortalidad en pacientes con COVID-19. Estos hallazgos confirman la participación de los mecanismos expuestos sobre la interacción de la hiperglucemia con la infección viral. Los datos obtenidos confirman algunos conocimientos ya informados en la literatura y a su vez ilustra sobre nuevos conceptos en relación a la hiperglucemia y su efecto en la severidad de la enfermedad por SARS-CoV-2. Llama la atención que la edad de la población estudiada es una población joven, ya que en promedio los pacientes que acudieron a urgencias para recibir atención por COVID -19 tuvieron alrededor de 50 años. La prevalencia de DM en los pacientes estudiados fue del 26%, algo más elevada en comparación con hallazgos en China (9.7%)⁵¹ y en Europa (8.9%)⁵² pero similar a lo encontrado en E.E U.U. La CDC reportó que la prevalencia de DM fue de 24% en pacientes hospitalizados en pisos y del 32% en pacientes en terapia intensiva. Esto se asemeja mas a lo detectado por nosotros, lo que orienta hacia la alta prevalencia de DM en nuestra región.

Por otro lado, llama la atención la prevalencia de obesidad. La obesidad se ha reportado como un factor de riesgo importante para mortalidad en pacientes con COVID-19. Se sabe que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, incluyendo a la DM, son mas comunes en pacientes con sobrepeso y obesidad. En nuestro estudio, el IMC promedio tanto en los pacientes con y sin hiperglucemia al ingreso fue del aproximadamente 29. Esto es, hasta cierto punto, predecible en un país donde el 70% de la población vive con sobrepeso u obesidad. Sin embargo, a diferencia de lo encontrado en otros estudios, no hubo una diferencia significativa entre el peso de los pacientes con y sin hiperglucemia. Esto es un punto importante ya que elimina el posible factor confusor de la obesidad al comparar los desenlaces en pacientes con o sin hiperglucemia.

La mortalidad total, así como la tasa de requerimientos de intubación endotraqueal fue de alrededor del 22% y 19% respectivamente, lo cual concuerda con los datos reportados en la literatura producida en otras regiones del mundo en esas fechas. De los pacientes que fallecieron, el 55.2% tuvieron una glucemia al ingreso > 140 mg/ dL y el 44.8% tuvieron una glucemia al ingreso < 140 mg /dL. Por otro lado, de los pacientes con glucemia al ingreso < 140 mg /dL, solo un 15.2% de pacientes fallecieron mientras que los que presentaron glucemia al ingreso > 140

mg/dL un 37.2% fallecieron. En otras palabras, el riesgo de muerte es del doble en personas que ingresan al hospital con hiperglucemia. Esto también concuerda con lo reportado en otras series. Una revisión sistemática de 9 estudios retrospectivos comparando los desenlaces en pacientes ingresados al hospital con diagnóstico de COVID-19, reportó consistentemente mayor riesgo de requerir atención en áreas críticas, entubación endotraqueal y muerte en pacientes que presentaron hiperglucemia al ingreso, independientemente del diagnóstico de DM⁵³. Bode y sus colaboradores¹⁴ encontraron que la hiperglucemia en personas con DM (HbA1c > 6.5%) y sin DM (dos o más glucosas en sangre > 180 mg/dL pero HbA1C <6.5%) se asociaron significativamente con un aumento de la mortalidad por COVID-19, en comparación con las personas con normoglucemia (28.8% y 6.2% respectivamente; p <0,001). En otro estudio, Zhang y sus colaboradores⁵⁴ informaron un aumento significativo (OR 5.47 IC del 95%, 1.51-19.82; p = 0,010) del desenlace compuesto por el requerimiento de ventilación mecánica, ingreso en la unidad de cuidados intensivos y muerte en personas con hiperglucemia secundaria y COVID-19 (definida como glucosa basal de 126 mg/dL pero HbA1c <6,5%), en comparación con los pacientes con normoglucemia.

En nuestro estudio, queda claro que el riesgo de desenlaces adversos incrementa a mayores niveles de glucosa a partir de un nivel de 150 mg/dL. Tomando en cuenta los mecanismos fisiopatológicos que explican el incremento del riesgo de desenlaces adversos, es esperable que, si se potencia la concentración de glucosa, puedan también potenciarse y acelerarse estas alteraciones a nivel celular. Un estudio en donde se estratificó a los pacientes en quintiles según sus niveles de glucosa al ingreso hospitalario, reportó que la mortalidad fue más alta en los quintiles superiores en comparación con los pacientes que tenían la glucosa solo marginal o levemente elevada⁵⁵. Así mismo, este incremento del riesgo se mantuvo al comparar pacientes con y sin DM, con cierta tendencia a un riesgo mayor en los pacientes sin DM. Datos reportados en el pasado ya han orientado a que es posible que los pacientes sin diabetes que presentan hiperglucemia, tengan un riesgo mayor de tener desenlaces adversos que los pacientes con DM a las mismas concentraciones de glucosa⁵⁶. Se ha propuesto que esto podría explicarse por diversos mecanismos adaptativos que ocurren en pacientes con hiperglucemia crónica. En un estudio ya presentado por Coppelli y sus colaboradores, se reportó que la mortalidad fue mayor en pacientes con hiperglucemia sin diagnóstico de DM en comparación con los pacientes con ese diagnóstico ya conocido⁵⁵.

Se ha sugerido que los niveles de proteína-C reactiva podrían ser un factor de riesgo independiente de severidad y mortalidad en pacientes con COVID-19 y DM. En un estudio retrospectivo que incluyó a 136 pacientes con COVID-19 y DM, se reportó un riesgo de desenlaces adversos de 12% mayor (OR 1.12 CI 95% 1.00-1.24)⁵⁸. En este estudio, a pesar de no haber analizado esto de forma dirigida, vemos que los niveles de proteína-C reactiva fueron significativamente mayores en los pacientes con glucemia > 140 mg/dL. Esto apoya la noción de que los estados de hiperglucemia se acompañan de un ambiente pro-inflamatorio importante.

Nuestro estudio, al ser de carácter retrospectivo, no exploró el efecto de normalizar la glucemia ni los beneficios del control glucémico. Sin embargo, otros estudios han confirmado esta relación causal al estudiar el efecto de reducir los niveles de glucosa en pacientes con hiperglucemia al ingreso y COVID-19. En un estudio prospectivo, se reportó que normalizar las concentraciones de glucosa en pacientes con hiperglucemia por estrés dentro de las primeras 24 horas de hospitalización mejoró los desenlaces en comparación con pacientes que permanecieron con hiperglucemia (33.3% vs. 80.0%, p= 0.03)⁵⁷.

Los resultados expuestos apoyan el concepto de que la hiperglucemia al ingreso hospitalario es un factor de riesgo importante y modificable de severidad y muerte en pacientes con COVID-19. Esto confirma los resultados ya obtenidos en otras regiones del mundo y es de especial importancia en México, un país con un índice de DM y obesidad particularmente alto y a su vez con recursos de salud limitados que se beneficiarían de un triage apropiado de los pacientes.

Limitaciones:

El carácter retrospectivo de este estudio es su principal limitación. Por otro lado, el tamaño de la muestra es pequeña en comparación con otros estudios similares.

11. CONCLUSIONES

- La hiperglucemia al ingreso hospitalario es un factor de riesgo independiente de severidad y mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.
- El incremento de riesgo es independiente de la edad, sexo, diagnóstico de DM y niveles de proteína C reactiva.

- Este riesgo se incrementa de forma lineal a partir de concentraciones de glucosa plasmática de 150 mg/ dL y alcanza una meseta alrededor de concentraciones de 300 mg/dL.
- El patrón de incremento de riesgo se mantiene en pacientes sin diagnóstico conocido de DM.
- Los pacientes sin DM, tienen una tendencia a tener un mayor riesgo de muerte y enfermedad severa al tener hiperglucemia al ingreso en comparación con los pacientes que viven con DM.
- La glucemia al ingreso es un estudio fácil de realizar, rápido y de bajo costo que podría ayudar a estratificar a los pacientes de alto riesgo.
- Al ser un factor fácilmente modificable lo hace atractivo en cuanto a intervenciones para mejorar la morbimortalidad de esta enfermedad.

12. REFERENCIAS

1. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5).
doi:10.1183/13993003.00547-2020
2. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity.* 2020;28(7):1195-1199. doi:10.1002/oby.22831
3. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(7):1-9. doi:10.1002/dmrr.3319
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.

doi:10.1016/j.diabres.2019.107843

5. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, Gaona- Pineda EB, Lazcano-Ponce E, Martínez-Barnetche J, Alpuche-Arana C R-DJ. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 Sobre Covid-19*; 2021.
6. Bragg F, Holmes M V., Iona A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(3):280-289. doi:10.1001/jama.2016.19720
7. Rao Kondapally Seshasai S. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364(9):829-870.
8. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, et al. Diabetes and cause-specific mortality in Mexico City. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1961-1971.
doi:10.1056/NEJMoa1605368
9. Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, et al. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *Lancet.* 2018;391(10138):2430-2440.
doi:10.1016/S0140-6736(18)30314-3
10. GROUP TDCACTR. Adverse Events and Their Association With Treatment Regimens in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 1995;18(11):1415-1427.
doi:10.2337/diacare.18.11.1415
11. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19

- inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):110-118.
doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006
12. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Prato S Del. Review COVID-19 in people with diabetes : understanding the reasons for worse outcomes. *LANCET Diabetes Endocrinol.* 2020;8587(20):1-11. doi:10.1016/S2213-8587(20)30238-2
 13. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
 14. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(4):813-821. doi:10.1177/1932296820924469
 15. Roncon L, Zuin M, Zuliani G, Rigatelli G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU T admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol.* 2020;127(2):104-354. doi:10.1016/j.bja.2020.04.056
 16. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020. doi:10.1007/s00125-020-05180-x
 17. Cheng Y, Yue L, Wang Z, Zhang J, Xiang G. Hyperglycemia associated with lymphopenia and disease severity of COVID-19 in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2021;35(2):107809. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107809
 18. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci.* 2016;351(2):201-211. doi:10.1016/j.amjms.2015.11.011

19. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: Role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106(16):2067-2072. doi:10.1161/01.CIR.0000034509.14906.AE
20. Muniangi-Muhitu H, Akalestou E, Salem V, Misra S, Oliver NS, Rutter GA. Covid-19 and Diabetes: A Complex Bidirectional Relationship. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(October):1-10. doi:10.3389/fendo.2020.582936
21. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro L de B, et al. Erratum: Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis (Cell Metabolism (2020) 32(3) (437–446.e5), (S155041312030365X), (10.1016/j.cmet.2020.07.007)). *Cell Metab*. 2020;32(3):498-499. doi:10.1016/j.cmet.2020.07.015
22. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):513-517. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.049
23. Dunn E, Grant P. Type 2 Diabetes: An Atherothrombotic Syndrome. *Curr Mol Med*. 2005;5(3):323-332. doi:10.2174/1566524053766059
24. Nieuwdorp M, Haeflén TW Van, Gouverneur MCLG, et al. and Coagulation Activation In Vivo. *Diabetes*. 2006;55(February):480-486.
25. Sharma S, Schaper N, Rayman G. Microangiopathy: Is it relevant to wound healing in diabetic foot disease? *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):1-6. doi:10.1002/dmrr.3244
26. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor

- prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768
27. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):782-792. doi:10.1016/S2213-8587(20)30238-2
 28. Buja LM, Wolf D, Zhao B, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol.* 2020;48. doi:10.1016/j.carpath.2020.107233
 29. Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):1-9. doi:10.1136/bmjdr-2020-001343
 30. Chen X, Chen Y, Wu C, et al. Coagulopathy is a major extrapulmonary risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(2). doi:10.1136/bmjdr-2020-001851
 31. Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun.* 2014;5(May):1-7. doi:10.1038/ncomms4594
 32. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:1-3. doi:10.1016/j.diabres.2020.108132
 33. Means C. Mechanisms of increased morbidity and mortality of SARS-CoV-2 infection in individuals with diabetes: what this means for an effective management strategy.

- Metabolism*. 2020;108. doi:10.1016/j.metabol.2020.154254
34. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2020;92(7):770-775. doi:10.1002/jmv.25887
 35. 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. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
 36. Sardu C, Maggi P, Messina V, et al. Could Anti-Hypertensive Drug Therapy Affect the Clinical Prognosis of Hypertensive Patients With COVID-19 Infection? Data From Centers of Southern Italy. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(17):e21. doi:10.1161/JAHA.120.016948
 37. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: A systematic overview. *Lancet*. 2000;355(9206):773-778. doi:10.1016/S0140-6736(99)08415-9
 38. Norhammar AM, Rydén L, Malmberg K. Admission plasma glucose: Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1827-1831. doi:10.2337/diacare.22.11.1827
 39. G A OSWALD, C C T SMITH, D J BETTERIDGE JSY. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6557):1309. doi:10.1136/bmj.293.6557.1309-a
 40. Matchar DB, Divine GW, Heyman A, Feussner JR. The influence of hyperglycemia on outcome of cerebral infarction. *Ann Intern Med*. 1992;117(6):449-456. doi:10.7326/0003-

41. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study. *BMJ*. 1997;314(7090):1303. doi:10.1136/bmj.314.7090.1303
42. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61(4):284-289. doi:10.1136/thx.2005.051029
43. Akirov A, Shimon I. The prognostic significance of admission blood glucose levels in elderly patients with pneumonia (GAP Study). *J Diabetes Complications*. 2016;30(5):845-851. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.03.021
44. Lepper PM, Ott S, Nüesch E, et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: Prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344(7861):1-12. doi:10.1136/bmj.e3397
45. Alanazi KH, Abedi GR, Midgley CM, et al. Diabetes mellitus, hypertension, and death among 32 patients with MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(1):166-168. doi:10.3201/eid2601.190952
46. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;23(6):623-628. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x
47. Lee TF, Drake SM, Roberts GW, et al. Relative hyperglycemia is an independent determinant of in-hospital mortality in patients with critical illness. *Crit Care Med*.

2020;48(2):E115-E122. doi:10.1097/CCM.00000000000004133

48. 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;8(1):1-7. doi:10.1136/bmjdr-2020-001476
49. Wang S, Zhang S, Song 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;(April). doi:10.1007/s00125-020-05209-1
50. Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE, Bernal Mizrachi E. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108185. doi:10.1016/j.diabres.2020.108185
51. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-538. doi:10.1007/s00392-020-01626-9
52. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(6):867-869. doi:10.1007/s40618-020-01236-2
53. 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 Clin Res Rev*. 2020;14(6):1641-1644. doi:10.1016/j.dsx.2020.08.034

54. Zhang Y, Li H, Zhang J, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;22(8):1443-1454. doi:10.1111/dom.14086
55. 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;43(10):2345-2348. doi:10.2337/dc20-1380
56. Umpierrez, Guillermo E., Isaacs, Scott D., Bazargan, Niloofar, You, Xiangdong, Thaler LM. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes [1] (multiple letters). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1402. doi:10.1210/jc.2002-020995
57. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Hyperglycaemia on admission to hospital and COVID-19. *Diabetologia.* 2020;63(11):2486-2487. doi:10.1007/s00125-020-05216-2
58. Chen Y, Yang D, Cheng B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1399-1407. doi:10.2337/dc20-0660