



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



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

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MEDICA E
INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

ASOCIACIÓN ENTRE HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y MORTALIDAD
EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2

PRESENTADO POR

DRA. CORAL DEL SAGRARIO PÉREZ CORONADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS

DR. MENDOZA BALANZARIO JORGE

ASESOR ESTADÍSTICO

DRA. CANTILLO SÁNCHEZ LESLIE DIANA



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.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO





GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



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

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MEDICA E
INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

ASOCIACIÓN ENTRE HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y MORTALIDAD
EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2

PRESENTADO POR
DRA. CORAL DEL SAGRARIO PÉREZ CORONADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS

DR. MENDOZA BALANZARIO JORGE

ASESOR ESTADÍSTICO

DRA. CANTILLO SÁNCHEZ LESLIE DIANA

Ciudad de México

2023



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**Asociación entre hiperglicemia de estrés y mortalidad en pacientes
con infección por SARS-CoV-2**

Coral del Sagrario Pérez Coronado

Vo. Bo.
Dra. Gabriela Olguín Contreras

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Vo. Bo.
Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación,
Secretaría de Salud de la Ciudad de México



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Dr. Jorge Mendoza Balanzario

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



El presente trabajo está dedicado a:

A mis padres, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí. Ha sido el orgullo y el privilegio de ser su hija.

A mi hermano por estar siempre presente, acompañándome y por el apoyo que me ha brindado en todo este tiempo

A mis compañeros de residencia, sobre todo de generación con los que he compartido momentos inolvidables.

A todas las personas que me han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito



ÍNDICE

I. RESUMEN	10
II. INTRODUCCIÓN	11
III. MARCO TEÓRICO	11
3.1. <i>hiperglicemia de estrés</i>	11
3.2. <i>metabolismo de la glucosa y su rol en la inflamación sistémica.</i>	12
3.3. <i>hiperglucemia en la enfermedad severa</i>	14
3.4. <i>la pandemia por sars-cov-2 a nivel internacional y en México</i>	15
3.5. <i>hiperglucemia de estrés e infección por sars-cov-2</i>	15
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
VI. JUSTIFICACIÓN	17
VII. HIPÓTESIS	18
VIII. OBJETIVOS	18
8.1. <i>Objetivo General</i>	18
8.2. <i>Objetivos Específicos</i>	18
IX. MATERIALES Y MÉTODOS	18
9.1. <i>Diseño del estudio</i>	18
9.2. <i>Ubicación temporal y espacial</i>	18
9.3. <i>Criterios de selección de la muestra</i>	19
9.3.1. <i>Criterios de inclusión población expuesta y no expuesta</i>	19
9.3.2. <i>Criterios de exclusión población expuesta y no expuesta</i>	19
9.3.3. <i>Criterios de eliminación</i>	19
9.4. <i>Métodos de medición, herramientas e instrumentos utilizados:</i>	20
9.5. <i>Operacionalización de las variables:</i>	20
9.6. <i>Cálculo de la muestra</i>	23
9.7. <i>Muestreo</i>	23
9.8. <i>Análisis estadístico</i>	23
9.9. <i>Magnitud de asociación</i>	23
X. ASPECTOS ÉTICOS	24



XI. RESULTADOS	24
XII. DISCUSIÓN	26
XIII. CONCLUSIONES	28
XIV. ÍNDICE DE FIGURAS	29
XV. ÍNDICE DE TABLAS	31
TABLA I. DISTRIBUCIÓN POR SEXO.....	31
TABLA II. DISTRIBUCIÓN POR EDAD.....	31
TABLA III. DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD Y SEXO	31
TABLA IV. DISTRIBUCIÓN DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA POR SEXO	31
TABLA V. DISTRIBUCIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL POR SEXO.....	31
TABLA VI. DISTRIBUCIÓN POR COMORBILIDADES Y SEXO.....	32
TABLA VII. DISTRIBUCIÓN POR COMORBILIDADES E HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS.....	32
TABLA VIII. GLUCOSA AL INGRESO Y MOTIVO DE EGRESO	33
TABLA IX. GLUCOSA 2 Y MOTIVO DE EGRESO	33
TABLA X GLUCOSA 3 Y MOTIVO DE EGRESO	33
TABLA XI. GLUCOSA FINAL Y MOTIVO DE EGRESO.....	33
TABLA XII. AMV E HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS	33
TABLA XIII. HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y MOTIVO DE EGRESO	34
TABLA XIV. HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y MOTIVO DE EGRESO (NO DIABÉTICOS)	34
TABLAXV. HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y MOTIVO DE EGRESO (DIABÉTICOS)	34
TABLA XVI. HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS EN DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS.....	34
TABLA XVII ANÁLISIS BIVARIADO.....	35
TABLA XVIII ANÁLISIS MULTIVARIADO.....	35
XVI. ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	36
GRÁFICO 1. CASOS POSITIVOS, SOSPECHOSOS Y NEGATIVOS A NIVEL NACIONAL. OBTENIDO DE COVID19.SINAVE.GOB.MX.....	36
GRÁFICO 2. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON DM2 E HIPERGLICEMIA DE ESTRÉS....	37
GRÁFICO 3. DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD EN SEXO MASCULINO.....	38
GRÁFICO 4. DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD EN SEXO FEMENINO.....	38
GRÁFICO 5. DISTRIBUCIÓN POR COMORBILIDADES E HIPERGLICEMIA DE ESTRÉS	39
XVII. ANEXOS	40



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



ANEXO 1 FORMATO CAPTURA DE DATOS	40
ANEXO 2.....	41
XVIII. REFERENCIAS	42



I. RESUMEN

La hiperglucemia de estrés es una hiperglucemia prepandial ≥ 126 mg/dl o glucosa sérica al azar ≥ 200 mg/dl que ocurre en el transcurso de la hospitalización y que posterior al egreso hospitalario regresa a valores séricos normales. La hiperglucemia de estrés ha mostrado incrementar el riesgo de muerte en pacientes con sepsis, insuficiencia cardiaca congestiva agudizada, infarto agudo al miocardio y choque cardiogénico., por lo que se ha planteado el objetivo de determinar si la hiperglucemia de estrés es un factor de riesgo para el incremento de mortalidad en pacientes con infección por SARS-COV-2 independiente de la presencia de diabetes mellitus.

Se estudiaron pacientes evaluados en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez” durante 2020-2021 que cumplieron con los criterios de inclusión necesarios, y se realizó la recolección de datos mediante formato especial.

Al ser analizados se encontró una asociación significativa entre la hiperglucemia de estrés y la mortalidad en el grupo de estudio coincidiendo con la literatura revisada



II. INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia de estrés guarda una correlación positiva con la gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a una respuesta neuroendocrina, en los estados de inflamación sistémica las catecolaminas endógenas o exógenas son capaces de interferir con esta respuesta de retroalimentación negativa, lo que favorece la persistencia de la hiperglucemia; dichas sustancias son de gran importancia en pacientes catalogadas como graves.

Se sabe que la hiperglicemia de estrés se asocia a un mayor estado de severidad, sin embargo, aún no se cuenta con estudios específicos de población mexicana en la que se tome en cuenta como factor de riesgo independiente para aumento de la mortalidad en pacientes mexicanos con infección por SARS-CoV-2. En el presente documento se resumirán los puntos más importantes disponibles actualmente sobre la relación que existe entre la hiperglicemia de estrés y la infección por SARS-CoV-2, y su rol como un factor de riesgo para mortalidad.

III. MARCO TEÓRICO

3.1. Hiperglicemia de estrés

En 1978, Claude Bernard describió la hipoglucemia durante el shock hemorrágico y ahora es bien conocido que en la enfermedad o lesión agudas pueden resultar en hiperglicemia, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, los cuales colectivamente son llamados hiperglicemia de estrés.

La hiperglucemia de estrés se presenta tanto en pacientes con diagnóstico previo de diabetes como en pacientes sin antecedentes de diabetes de tipo 1 o 2, con una mayor frecuencia se presenta en pacientes críticos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, tanto en los que no requirieron ingreso a cuidados intensivos. Los cuales demuestran mala evolución clínica incluyendo estancia prolongada, sobre infecciones y mortalidad

El fenómeno de hiperglicemia de estrés resulta por la liberación excesiva hormonas contra reguladoras y citocinas. Entre más grave sea la enfermedad del paciente, en general, más frecuente es la aparición de elevaciones de glucosa.

La hiperglicemia como manifestación de la respuesta de estrés es más frecuente posterior a la admisión de cuidados intensivos y suele resolver en cuanto se resuelve la enfermedad aguda

Sin embargo, la identificación de estos pacientes es compleja. No existen guías específicas para la definición de hiperglicemia de estrés. en una revisión técnica escrita por el Comité de escritura de Diabetes en hospitales de la Asociación



Americana de diabetes los pacientes son clasificados en tres grupos a) conocidos con diabetes, recientemente diagnosticados con diabetes e hiperglicemia relacionada a la hospitalización. Esta clasificación necesita información del seguimiento hospitalario la cual no es usualmente disponible.

Lo cambios en la glucosa de los niveles basales y no de la concentración total de glucosa pueden ser evaluación, sin consideras si el paciente tiene diagnóstico previo de diabetes, lo cual prodiga ayudar al diagnóstico de la hiperglicemia de estrés

La universidad de Ohio propone clasificación de hiperglicemia de estrés en dos categorías; hiperglucemia prepancial ≥ 126 mg/dl o glucosa sérica al azar ≥ 200 mg/dl que ocurre en el transcurso de la hospitalización y que posterior al egreso hospitalario regresa a valores séricos normales y diabetes preexistente con deterioro del control glucemia o antes de la enfermedad.

El punto más apropiado de corte para hiperglicemia de estrés en pacientes con diagnóstico previo de diabetes necesita ser establecido, pero se considera con bien controlado un paciente con hemoglobina glucosilada menor del 6.5%. (véase figura 1)

3.2. **Metabolismo de la glucosa y su rol en la inflamación sistémica.**

La hiperglucemia de estrés es secundaria a dos mecanismos importantes:

a) Incremento de la gluconeogénesis hepática por aumento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento) y al aumento de la relación glucagón/insulina a nivel portal

b) Resistencia periférica a la acción de la insulina por inhibición del transportador de glucosa dependiente de la insulina- glucosa 4 (GLUT-4), el cual se encuentra presente en tejido adiposo, músculo estriado, esquelético y cardiaco.

El grado de la hiperglucemia de estrés guarda una correlación positiva con la gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica, secundaria a una respuesta neuroendocrina con hipersecreción de las hormonas contrarreguladoras de la insulina y a la liberación de citocinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas (IL)1 y 6. La respuesta neuroendocrina, es causante del aumento de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis hepática; por medio de las catecolaminas(adrenalina y noradrenalina) , se incrementa la glucogenólisis hepática, en tanto que la adrenalina explica la respuesta glucogenolítica en el músculo estriado esquelético. Esta respuesta glucogenolítica es de corta duración y se agota en un período de tiempo no mayor a las 36 h. Por su parte, la gluconeogénesis (síntesis de glucosa a partir de sustratos no glucídicos



como piruvato, alanina, lactato, glutamina y glicerol) es uno de los mayores determinantes de la hiperglucemia de estrés.(véase figura 2)

En condiciones fisiológicas ante el aumento de la gluconeogénesis se produce un incremento en la secreción de insulina con inhibición de la secreción pancreática de glucagón. Sin embargo, en los estados de inflamación sistémica las catecolaminas endógenas o exógenas son capaces de interferir con esta respuesta de retroalimentación negativa, lo que favorece la persistencia de la hiperglucemia

Los sustratos neoglucogénicos más importantes son los siguientes: piruvato, lactato (secundario al incremento del flujo glucolítico y a la inhibición del complejo piruvato deshidrogenasa por acción de IL-1 y de TNF- α),alanina (derivada del catabolismo muscular, la que es convertida en glucosa vía el ciclo de Cori) y glicerol, producto final de la lipólisis y que explican hasta el 20% de la producción hepática de glucosa.

En los estados de inflamación sistémica, la captación total de glucosa esta aumentada y es más ostensible en el sistema nervioso central y periférico y en las células sanguíneas. Por otra parte, la resistencia hepática a la acción de la insulina se caracteriza por un aumento de los niveles plasmáticos de la proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; estudios recientes permiten afirmar que este incremento guarda una relación directa con el riesgo de mortalidad

hiperglucemia per se es capaz de inducir un estado proinflamatorio. Evidencia creciente permite afirmar que las razones causantes de la toxicidad atribuible a la hiperglucemia son la sobrecarga celular de glucosa y el estrés oxidativo celular; a) Sobrecarga celular de glucosa. La glucosa es transportada hacia el interior celular independientemente de la insulina en hepatocitos, epitelios y tejido nervioso, a través de los transportadores GLUT-1, GLUT-2 (hepatocitos, epitelio de la mucosa del tracto intestinal, células b de los acinos pancreáticos y epitelio tubular renal) y GLUT-3 (neuronas). En los estados de inflamación sistémica se presenta una sobreestimulación de los transportadores GLUT-1 y GLUT-3, fenómeno que afecta particularmente a los endotelios, las neuronas, la astrogía y el músculo liso.

De acuerdo con los conocimientos actuales, las citocinas causantes de la resistencia a la insulina son la IL-1, IL-6 y el TNF - α , así como la proteína C reactiva. Por otra parte, el músculo esquelético y cardiaco que captan la glucosa por un mecanismo dependiente de la insulina mediante el transportador GLUT-4 se encuentran protegidos de la sobrecarga de glucosa. b) Estrés oxidativo celular. Se debe a la generación de radicales libres (RL). La sobrecarga citosólica de glucosa conlleva a un incremento en la generación de piruvato y RL, en particular superóxido y peroxinitrito, que son las causas de estrés oxidativo y de apoptosis celular.



En la célula la sobrecarga de glucosa promueve la activación y traslocación nuclear del factor de transcripción nuclear $\kappa\text{-}\beta$ con la consiguiente expresión de genes proinflamatorios (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α óxido nítrico [NO] sintasa inducible). Por otra parte, la hiperglucemia es causa de disfunción inmunitaria.

En tal sentido, la hiperglucemia afecta la inmunidad celular y provoca: a) Reducción de la activación de neutrófilos al inhibir la degranulación. b) Disminución del quimiotactismo c) Disminución de la fagocitosis, de la actividad bactericida intracelular e hiperproducción de RL. Finalmente, la hiperglucemia afecta a la inmunidad humoral, al inactivar las inmunoglobulinas por glucosilación y por estimular la síntesis de IL-6 y TNF- α por los monocitos periféricos, además de interferir con la degranulación de los neutrófilos y ser un factor procoagulante.

3.3. Hiperglucemia en la 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 infección por SARS-CoV-2 tuvieron hiperglucemia al ingreso, solo 13.4% de ellos tenían un diagnóstico conocido de DM. 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 mencionado 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



3.4. La pandemia por SARS-CoV-2 a nivel internacional y en México

En diciembre del 2019 se identificó en Wuhan, China un brote de neumonía atípica intersticial, cuyo agente causal es el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Tras su rápida propagación a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 11 de marzo de 2020, declaró a la infección por SARS-COV-2 pandemia mundial.

A nivel mundial actualmente desde el inicio de la pandemia a la actualidad (Junio 2022) se han confirmaron 532.201.219 casos y reportado 6.305.358 muertes, según las cifras de la OMS, a pesar del desarrollo de las vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2. (aplicación de 11.854.673.610 dosis han sido administradas a nivel mundial)

En México, el primer caso se confirmó el 28 de febrero 2020, el cual era un paciente procedente de Italia, y cuya defunción fue el 18 de marzo, actualmente las cifras son alarmantes, con un total de casos de 5.8 millones y 325 mil muertes (cifras OMS, véase Gráfico 1). 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

Con el fin de contener la diseminación acelerada, los primeros días de marzo de 2020 el gobierno implementó diversas medidas como el lavado de manos y el aislamiento o distanciamiento social, así como el uso de cubrebocas.

Posteriormente, para finales de marzo se cerraron de manera obligatoria tanto escuelas como centros de reunión multitudinaria: centros comerciales, teatros, cines, iglesias, gimnasios, entre otros. Además, se solicitó, en la manera de lo posible, cerrar centros de trabajo y fábricas “no esenciales”, es decir, aquellos espacios ajenos a la salud, alimentación, transporte, comunicación y gobierno. Incluso se implementaron medidas para disminuir el tránsito vehicular, como prohibir circular un día a la semana.

3.5. Hiperglucemia de estrés e infección por SARS-COV-2

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 infección por SARS-CoV-2 con y sin antecedente de diabetes incluyendo complicaciones como cetoacidosis diabética

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 1α inducible por hipoxia, de esta manera la hiperglucemia promueve la proliferación viral Cabe resaltar que durante el tratamiento de la enfermedad, existe un amplio uso de glucocorticoides en pacientes con infección por SARS-CoV-2 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 (véase figura 3)

Como factor agregado, se ha observado que la replicación del SARS-CoV-2 incrementa con 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 1α 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 infección por SARS-CoV-2 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). (véase figura 4)

Entre los estudios han encontrado una relación entre la hiperglucemia y mal pronóstico en pacientes con infección por SARS CoV-2 se mencionan los siguientes:

Wu et. al. analizaron 2,041 pacientes infección por SARS-CoV-2 , de los cuales el 47.2% presentaban hiperglucemia desde su ingreso a hospitalización (definida como glucosa sérica >110 mg/dl) y sólo el 13.4% tenían diabetes pre existente, 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

Fadini et. al. refieren 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; $p=0.001$) . También



comentan que descartaron la posibilidad de que el uso de glucocorticoides de manera prehospitolaria como tratamiento de otras comorbilidades influyera en la hiperglucemia al ingreso hospitalario se descartó mediante los modelos ajustados en el análisis multivariado

Investigadores en el estudio francés CORONADO, el cual analizó 1925 pacientes con diagnóstico de SARS – CoV.2 determinaron que las concentraciones de glucosa plasmática elevada al ingreso se asocian a necesidad de intubación endotraqueal y muerte a los 7 días de la admisión hospitalaria ($p=0.0001$ odd ratios 1.65, 11.93 y 1.98).

(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%) con un HR no ajustado de 2.196 (95% IC 1.27-3.81, $p=0.005$), }

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presencia de hiperglicemia de estrés en pacientes con infección por SARS CoV- 2 confiere un riesgo incrementado de presentar desenlaces adversos e incluso la muerte. Sin embargo, en nuestra población no se ha podido identificar el impacto que tiene la hiperglicemia de estrés durante la estancia intrahospitalaria en la mortalidad en pacientes mexicanos. Sin embargo en esta unidad hospitalaria se ha observado una estrecha relación entre la hiperglucemia de estrés y la mortalidad

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la asociación entre la hiperglucemia de estrés durante la hospitalización y la mortalidad en pacientes con infección por SARS CoV 2 ?

VI. JUSTIFICACIÓN

La frecuencia de hiperglucemia de estrés en pacientes hospitalizados presenta magnitud elevada (prevalencia del 0.12 al 0.25), la mayoría de los pacientes que ingresan a hospitalización con alguna enfermedad aguda que amerita manejo hospitalario presenta hiperglucemia a su ingreso (con o sin antecedente previo de DM) y de estos, el 0.25 desarrollará DM al año de seguimiento



La mortalidad en aquellos pacientes que presentan hiperglucemia de estrés durante la hospitalización por enfermedad aguda es elevada con respecto a quienes no la desarrollan, de hecho la tasa de mortalidad es mayor inclusive, que en pacientes con antecedente de diabetes

Ante la evidencia actual disponible, la necesidad del control de la glucemia es por lo tanto una condición indispensable para mejorar el pronóstico y su calidad al egreso

VII. HIPÓTESIS

La presencia de hiperglucemia de estrés durante la hospitalización incrementa la mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2 con y sin antecedente de diabetes.

VIII. OBJETIVOS

8.1. Objetivo General

Determinar la asociación entre la hiperglucemia de estrés y la mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2

8.2. Objetivos Específicos

1. Determinar la asociación entre hiperglucemia de estrés y riesgo de mortalidad en pacientes no diabéticos comparados con diabéticos ya conocidos.
2. Determinar la frecuencia de hiperglicemia de estrés en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en pacientes diabéticos y no diabéticos

IX. MATERIALES Y MÉTODOS

9.1. Diseño del estudio

Estudio observacional con diseño de cohorte retrospectivo.

9.2. Ubicación temporal y espacial

El estudio se llevó a cabo usando los datos del universo de pacientes que ingresaron al piso de hospitalización Medicina Interna del Hospital de Especialidades Belisario



Domínguez con diagnóstico de infección por SARSCoV-2 en los años 2020-2021, recolectándolos de forma retrospectiva.

9.3. Criterios de selección de la muestra

9.3.1. Criterios de inclusión población expuesta y no expuesta

- Tener más de 18 años.
- Contar con un diagnóstico de infección por SARSCoV-2 confirmado con una prueba de PCR para SARSCoV-2, prueba rápida o por la presencia de un patrón compatible con neumonía por infección por SARSCoV-2 en imágenes por tomografía axial computarizada (TAC).
- Tener resultados de glucosa central o capilar seriada durante las primeras 72 h durante su hospitalización .
- Contar con datos clínicos en su expediente electrónico para identificar los desenlaces.

9.3.2. Criterios de exclusión población expuesta y no expuesta

- Pacientes en quienes se descartó infección por SARS- CoV-2
- Embarazadas

9.3.3. Criterios de eliminación

Pacientes con expediente electrónico incompleto.

9.4 Metodología y procedimientos generales:

- Se obtuvo una lista de todos los pacientes que ingresaron al piso de Medicina interna en el periodo establecido
- Se utilizó una hoja de recolección de datos para obtener todas las variables de estudio (anexo 1)
- Se revisó 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 revisó : sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo y diagnóstico conocido de enfermedades crónicas como: hipertensión arterial sistémica (HAS), DM y enfermedad renal crónica (ERC) además de el requerimiento de oxígeno suplementario o intubación endotraqueal.



- Se revisaron las notas de ingreso, evolución, egreso y defunción según el caso. Esto con el objetivo de determinar el desenlace de paciente entre alta hospitalaria o defunción.
- Los estudios de laboratorio obtenidos fueron: concentración de glucosa plasmática, hemoglobina glucosilada (HbA1c)
- Se confirmó que todos los pacientes tengan diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 mediante la revisión de su resultado de PCR para SARS-CoV2, prueba rápida de antígenos y/o del informe de TAC de tórax obtenida durante la estancia intrahospitalaria .

9.4. 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 Hospital Belisario Domínguez.
- Para la confirmación del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 se contempló un ensayo de PCR de secreción nasofaríngea obtenida por hisopado, prueba rápida de antígenos o por imagen utilizando tomografía computarizada con el Escáner de 64 cortes
- Se usó el sistema electrónico “Carestream” para consultar resultados de imagen.
- Se usó el sistema electrónico “SAMIH” laboratorio para consultar los resultados de laboratorio
- Se usó el sistema electrónico “ SAMIH” para consultar los datos clínicos necesarios del expediente del paciente.
- Para analizar los datos obtenidos se utilizó el programa estadístico STATA versión 14.

9.5. Operacionalización de las variables:

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Calificación
Glucosa 1	Nivel sérico de este compuesto dentro de las primeras 24 h de ingreso	Cuantitativa	continua	mg/dL
Glucosa 2	Nivel sérico de este compuesto a las 48 horas de estancia	Cuantitativa	continua	mg/dL



Glucosa 3	Nivel sérico de este compuesto a las 72 horas de estancia	Cuantitativa	continua	mg/dL
Glucosa final	Nivel sérico de este compuesto al egreso hospitalario	Cuantitativa	continua	mg/dL
Hiperglicemia de estrés	Hiperglucemia preprandial ≥ 126 mg/dl o glucosa sérica al azar ≥ 200 mg/dl si glucosa 1,2,3 presentan dichos rangos	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Defunción	Estado de paciente al final de la intervención médica de su hospitalización,	Dicotómica	Nominal	1. Si 2. No
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 > 7%.	Dicotómica	Nominal	1. Si 2. No
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,	Cuantitativa	Continúa	%



Edad	Años cumplidos que tiene el paciente desde la fecha de su nacimiento.	Cuantitativa	Continúa	años
Tabaquismo	Si el paciente consume cigarrillos de manera habitual previo al ingreso	Dicotómica	nominal	1. Si 2. No
Sexo	Condición biológica que distingue a las personas en masculino y femenino.	Cualitativa	Dicotómica	M/F
Peso	Kg de peso del paciente al ingreso.	Cuantitativa	Continúa	Kg
Talla	Medida en metros desde el piso hasta la coronilla en bipedestación.	Cuantitativa	Continua	M
Índice de masa corporal (IMC)	Peso en Kg dividido entre estatura en metros al cuadrado.	Cuantitativa	Continua	Kg/m ²
Diagnóstico de hipertensión arterial (HAS)	Diagnóstico previo de hipertensión arterial esencial referido por el paciente a su ingreso o durante la hospitalización, valores	Cualitativa	Dicotómica	1.Si 2. No
Diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC)	Diagnóstico previo de enfermedad renal crónica referido por el paciente a su ingreso o durante la hospitalización,	Cualitativa	Dicotómica	1.Si 2. No
Apoyo mecánico	Método terapéutico empleado para asistir o	Cualitativa	Dicotómica	1. Si 2. No



ventilatorio (AMV)	reemplazar la ventilación espontánea			
--------------------	--------------------------------------	--	--	--

9.6. Cálculo de la muestra

EL cálculo del tamaño de la muestra fue estimado con base en los resultados de la revisión de la literatura con las siguientes suposiciones RR 2.2, tipo de tasa de error 0.05, Poder 1 -beta 0.8, Radio de no expuesto a expuesto 1, p0 0.6, p1 0.4 , tasa de abandono 0%

Tamaño de la muestra	Fleiss	Fleiss con corrección por continuidad
Expuestos	58	66
No expuestos	58	66
Total	116	132

9.7. Muestreo

No probabilístico consecutivo

9.8. Análisis estadístico

Descriptivo

Para las variables cualitativas (hiperglicemia de estrés, defunción, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, AMV sexo.) se realizó determinación de frecuencias relativas y absolutas

Para las variables cuantitativas (glucosa 1, glucosa 2. glucosa 3, glucosa final, hemoglobina glucosilada, edad, peso, talla, IMC) se calcularán las medidas de tendencia central (Rangos, media, DE)

Inferencial

9.9. Magnitud de asociación

Se calculó el valor de P para determinar la asociación entre la hiperglucemia de estrés y la mortalidad en pacientes con infección por SARS COV-2



Se determinó un análisis multivariable (hiperglicemia de estrés, defunción, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, AMV sexo, glucosa 1, glucosa 2, glucosa 3, glucosa final, hemoglobina glucosilada, edad, peso, talla, IMC, días de estancia intrahospitalaria + mortalidad)

X. ASPECTOS ÉTICOS

1. El estudio cuenta se revisó y dictamino por el comité de ética e investigación en humanos del Hospital Belisario Domínguez siendo aprobado con el No de registro 501-010'03-22, vigente hasta Junio 2023
2. Al ser un estudio de carácter retrospectivo, no fue necesario la obtención de consentimiento informado de los pacientes analizados y se solicitará al comité de ética e investigación la exención del mismo (Anexo 2) . Sin embargo, la información recolectada se manejó y almacenó, manteniendo siempre el anonimato y la privacidad de los pacientes. Los datos obtenidos de los expedientes clínicos fueron identificados y se almacenaron en un archivo electrónico seguro.
3. Los pacientes no fueron sometidos a ninguna intervención, por lo que el riesgo personal conferido por la realización de este estudio será sin riesgo. De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, título segundo; de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, artículo No 17

XI. RESULTADOS

Se revisaron un total de 476 expedientes, completando una muestra de 108 pacientes. En su mayoría se eliminaron pacientes cuyo expediente electrónico no se encontraba completo, predominaron la ausencia de captura de estudios de laboratorio.

De los 108 pacientes que conforman la muestra se encontró que la distribución por sexo mostró una distribución mayor en el sexo masculino con una frecuencia de 56% con un restante de 44% para el sexo femenino (Tabla 1). Las edades fueron desde los 22 hasta los 87 años con una media de 55.6 para hombres y 55.3 para mujeres, con una DE de 12.6 y14.6 respectivamente (Tabla II)

En cuanto a la distribución por grupo de edad y sexo se observo predominio en el grupo de 41-60 años para el sexo femenino con un 44% y en el grupo masculino encontramos frecuencias similares entre los grupo de 41-60 años con un 56% y 61-80 años con 59% (Tabla III).



La distribución de hemoglobina glucosilada por sexo se encontró con una media de 7.5% para mujeres y 15.5 para hombres con DE de 2.6 y 4.8 respectivamente. En la distribución de IMC por sexo se encontró una media de 29.9 con DE de 7.1 para el sexo masculino y media 29.8 con DE de 7 para el sexo femenino (Tabla IV)

Con respecto a la distribución por comorbilidades y sexo se encontraron los siguientes porcentajes más significativos para el sexo femenino sin comorbilidades 40%, Tabaquismo 13%, DM2 52%, HAS 50%, Tab+ HAS 100% , DM2+ HAS 68% DM2+ HAS+ ERC 86% y para el sexo masculino Sin comorbilidades 60%, Tabaquismo 87% ,DM2 48%, HAS 50%, Tab+ HAS + DM2 100% , DM2+ ERC 67% Tabaquismo + DM2+ ERC 86%. (Tabla VI)

Con respecto a las variables de Glucosa medidas a las 24,48 y 72 horas y su distribución con el motivo de egreso se encontró lo siguiente: glucosa de 24h y motivo de egreso con una media de 144 DE 60 y para la mejoría y Media de 217 y DE 149 para la defunción (tabla VIII). La glucosa de 48 horas con una media de 126 DE 51 para la mejoría y Media de 209 y DE 236 para la defunción (Tabla IX), la glucosa de 72 h (glucosa 3) con una media de 149 DE 170 y para la mejoría y Media 182 y DE 81 para la defunción. (Tabla X). En la glucosa de egreso se encontró con media de 108 DE 36 para la mejoría y Media de 156 con DE 85 para la defunción. (Tabla XI)

En cuanto al fenómeno por estudiar (Hiperglucemia de estrés) y su distribución por comorbilidades destaca los siguiente: para el grupo sin hiperglicemia de estrés se analizo el grupo sin comorbilidades 55%, tabaquismo 73%, DM2 76%, HAS 67%, tabaquismo + HAS 100%, DM2+HAS 74%, Tabaquismo+ DM2+ HAS 83%, DM2 + ERC 67% y Tabaquismo + DM2 + ERC 100%. En el grupo con hiperglicemia de estrés destaca DM2+HAS+ERC con n 71% y tabaquismo +DM2+ HAS+ ERC con un 100% (Tabla VII).

La distribución de pacientes con hiperglicemia de estrés con apoyo mecánico ventilatorio e hiperglicemia de estrés demostró una frecuencia de 33 correspondiente a 92% en los pacientes expuestos y frecuencia de 50 con correspondiente a 69% en los no expuestos. (Tabla XII)

En los pacientes con hiperglucemia de estrés y motivo de egreso se encontró e 92% defunción y 8% para la mejoría. De los cuales de los pacientes sin antecedente de diabetes y on hiperglicemia de estrés se presentó defunción en 87% mejoría solo en el 13%. En los pacientes con antecedente de diabetes e hiperglucemia de estrés se observa defunción en 95% y mejoría en 5%(Tablas XIII, XIV y XV)

En el análisis descriptivo bivariado se encontró P significativa para Hiperglicemia de estrés y mortalidad (p 0.009 IC 95% de 1.2-26.9 y RM 4.84), en un modelo ajustado. (Tabla XVII) y en el análisis multivariado se encontró una una P de 0.0



XII. DISCUSIÓN

Como objetivo principal, este estudio confirma que la hiperglucemia de estrés desarrollada durante la estancia intrahospitalaria un factor de riesgo, tanto para para mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV- 2 tanto en pacientes diabéticos como en pacientes no diabéticos

Estos hallazgos confirman la participación de los mecanismos expuestos sobre la interacción de la hiperglucemia de estrés con las enfermedades infecto contagiosas , en este caso de origen viral. Los datos obtenidos confirman algunos conocimientos ya informados en la literatura en otras enfermedades en su mayoría que ameritan estancia intrahospitalaria en terapia intensiva

Al realizar la comparación entre el grupo de hiperglucemia de estrés (glucosa sérica ≥ 126 mg/dL) y el grupo control (< 126 mg/dL) n encontramos diferencia significativa para la mortalidad, como en estudios previos se ha descrito , por ejemplo Mamtani et , mediante una cohorte retrospectiva 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%; 95% IC 1.27-3.81, $p=0.005$), ambos usando un punto de corte para hiperglucemia diferente al nuestro, con un rango mayor (140 mg/dL) , otro de los autores que demostraron que la glucosa al ingreso es un factor de riesgo independiente para el desarrollo del desenlace progresión a enfermedad crítica/muerte es Wu et al (95% IC 1.03-1.63, $p=0.026$) sin embargo ellos definieron como hiperglucemia una glucosa sérica > 110 mg/dL , lo cual representa un punto de corte menor al manejado en este estudio.

Wang et al reportó que una hiperglucemia al ingreso > 126 mg/dL en pacientes sin diagnóstico conocido de diabetes presentó un 95% IC 1.49-3.55 para mortalidad a los 28 días, mismo al utilizado en esta ocasión y con resultados similares

Las diferencias entre estos estudios y el nuestro pueden sustentarse en los diferentes puntos de corte utilizados para definir hiperglicemia de estrés, sobre todo en pacientes sin antecedente conocido de diabetes pero con hemoglobina glucosilada mayor a 7%. Además de una diferencia en el número de población empleada, lo que implica se debería considerar un punto de corte más flexible en este tipo de pacientes.

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



Si bien 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 para nuestra base se empleó un porcentaje 7 % debido a la alta incidencia de pacientes con DM2 que desconocían de su diagnóstico previo al ingreso.

En nuestro estudio, queda claro que el riesgo de desenlaces adversos incrementa a mayores niveles de glucosa a partir de un nivel de 126 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 gl

México al ser un país con un índice de diabetes tipo 2 y obesidad particularmente alto y a su vez con recursos de salud limitados se beneficiarían con tratamiento durante los primeros 3 días de estancia intrahospitalaria.

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.

A su vez nuestro estudio, no analizó los beneficios del control glucémico a pesar de que en su totalidad los pacientes que desarrollaron hiperglicemia fueron tratados mediante esquemas de insulina de acción rápida. En otros estudios han confirmado esta relación causal al estudiar el efecto de reducir los niveles de glucosa, por ejemplo 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%, $p = 0.03$)

Contamos un número pequeño de muestra debido a falta de resultados de laboratorio, que llevaron a la exclusión de pacientes y expedientes faltantes que llevaron a la eliminación de una parte importante de la población hospitalizada en el piso de medicina interna de nuestro hospital

Otro de las deficiencias más importantes fue la inclusión de pacientes con uso de glucocorticoides previo a su hospitalización y que puede ser un sesgo importante por sus efectos hiperglucemiantes.



XIII. CONCLUSIONES

La hiperglucemia de estrés en pacientes con infección de SARS-CoV-2 en nuestro grupo de estudio demostró una asociación estadísticamente significativa, coincidiendo con los estudios bibliográficos revisados

Además durante la en la evaluación pacientes con hiperglucemia se encontró una correlación se identificó que patrón de incremento de riesgo se mantiene tanto en pacientes sin diagnóstico conocido de DM como en pacientes diabéticos

La medición de la glicemia durante la hospitalización es un estudio fácil de realizar, que por lo general se solicita de manera rutinaria a los pacientes por lo que si se toma en cuenta la elevación de la mismos durante los primeros días de la hospitalización podría ayudar a estratificar a los pacientes de alto riesgo y disminución la mortalidad.



XIV. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Vista general de la hiperglicemia de estrés. Lancet 2009;373 Stress hyperglycaemia

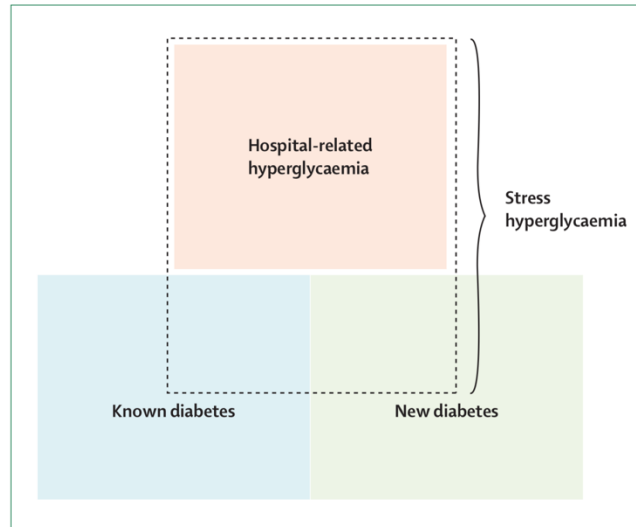


Figura 2. La respuesta neuroendocrina al estrés es caracterizada por la gluconeogénesis y glicogenólisis resultando en hiperglicemia de estrés lo que provee al sistema inmune y al cerebro con abundante sustrato. Lancet 2009;373 Stress hyperglycaemia

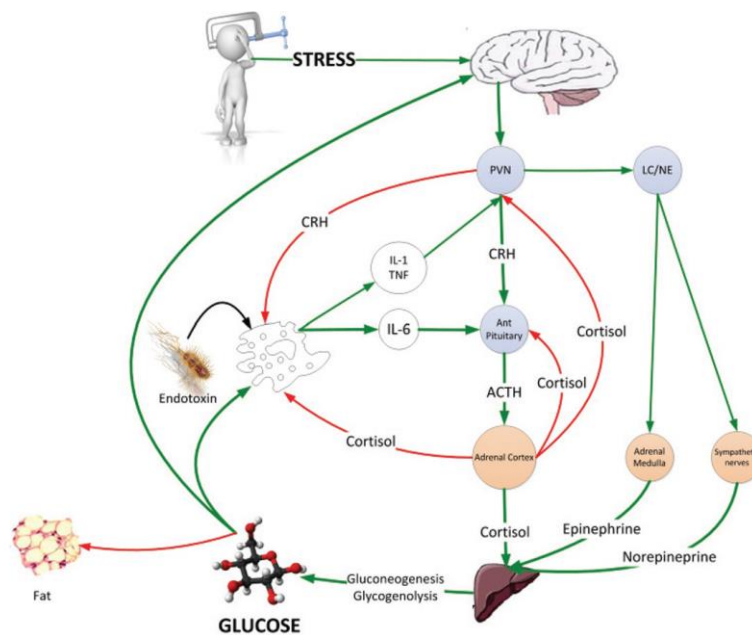
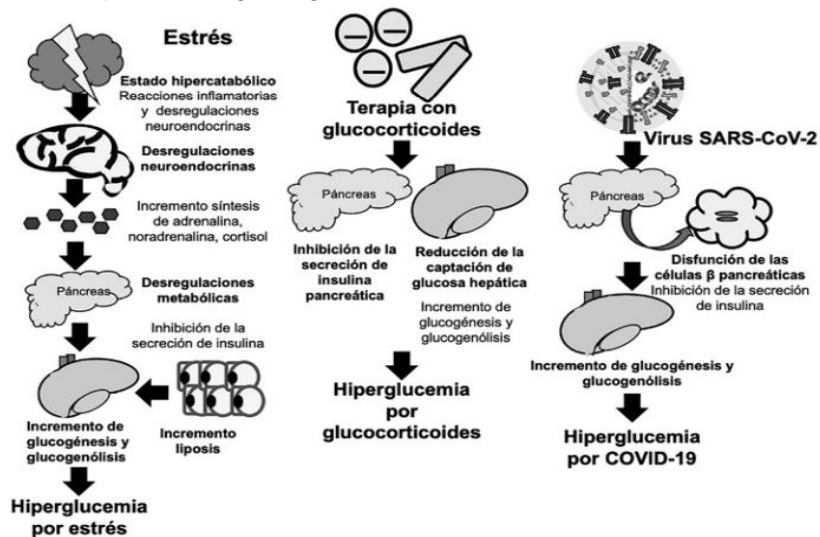




Figura 3. Factores relacionados con el desarrollo de hiperglucemia en pacientes diabéticos y no diabéticos hospitalizados por COVID-19. COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo. Rev. Mex Endocrinol. Metab. Nutr 2021; 8 grave.



Figura 4 Fisiopatología asociada al origen postestrés, uso de glucocorticoides e infección por SARS-CoV-2. Se describe la fisiopatología de los principales factores relacionados con hiperglucemia intrahospitalaria no relacionada con diabetes: hiperglucemia por estrés, hiperglucemia por glucocorticoides e hiperglucemia por COVID-19. COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.





XV. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Distribución por sexo

Sexo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Femenino	48	44
Masculino	60	56
Total	108	100

Tabla II. Distribución por edad

Edad (años)	Masculino		Femenino	
	Media	DE	Media	DE
	55.6	12.6	55.3	14.6

Tabla III. Distribución por grupo de edad y sexo

Grupo de edad	Femenino		Masculino		Total	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
20 a 40 años	6	43	8	57	14	100
41 a 60 años	27	44	35	56	62	100
61 a 80 años	12	41	17	59	29	100
80 años y más	3	100	0	0	3	100

Tabla IV. Distribución de hemoglobina glucosilada por sexo

Hb1ac	Masculino		Femenino	
	Media	DE	Media	DE
	7.5	2.6	15.4	48

Tabla V. Distribución del Índice de Masa Corporal por sexo

IMC	Masculino		Femenino	
	Media	DE	Media	DE
	29.9	7.1	29.8	7



Tabla VI. Distribución por comorbilidades y sexo

Comorbilidades	Femenino		Masculino		Total	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sin comorbilidad	8	40	12	60	20	100
Tab	2	13	13	87	15	100
DM2	13	52	12	48	25	100
Tab+DM2	0	0	4	100	4	100
HAS	3	50	3	50	6	100
Tab + HAS	1	100	0	0	1	100
DM2+HAS	13	68	6	32	19	100
Tab+DM2+HAS	0	0	6	100	6	100
DM2+ERC	1	33	2	67	3	100
Tab+DM2+ERC	0	0	1	100	1	100
DM2+HAS+ERC	6	86	1	14	7	100
Tab+DM2+HAS+ERC	1	100	0	0	1	100
Total	48	44	60	56	108	100

Tabla VII. Distribución por comorbilidades e hiperglucemia de estrés

Comorbilidades	Sin hiperglucemia de estrés		Con hiperglucemia de estrés		Total	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sin comorbilidad	11	55	9	45	20	100
Tab	11	73	4	27	15	100
DM2	19	76	6	24	25	100
Tab+DM2	2	50	2	50	4	100
HAS	4	67	2	33	6	100
Tab + HAS	1	100	0	0	1	100
DM2+HAS	14	74	5	26	19	100
Tab+DM2+HAS	5	83	1	17	6	100
DM2+ERC	2	67	1	33	3	100
Tab+DM2+ERC	1	100	0	0	1	100
DM2+HAS+ERC	2	29	5	71	7	100
Tab+DM2+HAS+ERC	0	0	1	100	1	100
Total	72	67	36	33	108	100



Tabla VIII. Glucosa al ingreso y motivo de egreso

Glucosa 1	Mejoría		Defunción	
	Media	DE	Media	DE
	144	60	217	149

Tabla IX. Glucosa 2 y motivo de egreso

Glucosa 2	Mejoría		Defunción	
	Media	DE	Media	DE
	126	51	209	136

Tabla X Glucosa 3 y motivo de egreso

Glucosa 3	Mejoría		Defunción	
	Media	DE	Media	DE
	149	170	182	81

Tabla XI. Glucosa final y motivo de egreso

Glucosa final	Mejoría		Defunción	
	Media	DE	Media	DE
	108	36	156	85

Tabla XII. AMV e hiperglucemia de estrés

AMV	Sin hiperglucemia de estrés		Con hiperglucemia de estrés		Total
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)	
No	22	31	3	8	25
Si	50	69	33	92	83
Total	72	100	36	100	108



Tabla XIII. Hiperglucemia de estrés y motivo de egreso

Egreso	Sin hiperglucemia de estrés		Con hiperglucemia de estrés		Total
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)	
Defunción	50	69	33	92	83
Mejoría	22	31	3	8	25
Total	72	100	36	100	108

Tabla XIV. Hiperglucemia de estrés y motivo de egreso (No Diabéticos)

Egreso	Sin hiperglucemia de estrés		Con hiperglucemia de estrés		Total
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)	
Defunción	13	48	13	87	26
Mejoría	14	52	2	13	16
Total	27	100	15	100	42

Tabla XV. Hiperglucemia de estrés y motivo de egreso (diabéticos)

Egreso	Sin hiperglucemia de estrés		Con hiperglucemia de estrés		Total
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)	
Defunción	37	82	20	95	57
Mejoría	8	18	1	5	9
Total	45	100	21	100	66

Tabla XVI. Hiperglucemia de estrés en diabéticos y no diabéticos

DM	Sin hiperglucemia de estrés		Con hiperglucemia de estrés		Total
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)	
No	27	38	15	42	42
Si	45	62	21	58	66
Total	72	100	36	100	108



Tabla XVII Análisis bivariado

Variables	RM*	IC 95%	p**
Sexo			
Femenino	1	(0.4-2.4)	1
Masculino	Ref		
Defunción			
Si	4.84	(1.2-26.9)	0.009
No	Ref		
DM2			
Si	0.84	(0.3-2.0)	0.6
No	Ref		
Comorbilidades			
Tabaquismo	0.44	(0.09-1.97)	0.27
DM2	0.38	(0.10-1.44)	0.14
Tab+DM2	1.22	(0.13-10.99)	0.85
HAS	0.61	(0.08-4.33)	0.61
DM2+HAS	0.43	(0.10-1.75)	0.23
Tab+DM2+HAS	0.24	(0.02-2.80)	0.21
DM2+ERC	0.61	(0.04-8.41)	0.71
DM2+HAS+ERC	3.05	(0.43-21.47)	0.23
Sin comorbilidades	Ref		

*Razón de Momios

**Chi2 de Pearson, p<0.05 como estadísticamente significativa

Tabla XVIII Análisis multivariado

Variables	Modelo 1*			Modelo 2**		
	RM***	IC 95%	p≠	RM***	IC 95%	p≠
41 a 60 años	2.38	(0.43-13.06)	0.3	2.53	(0.22-28.14)	0.5
61 a 80 años	1.67	(0.27-10.26)	0.6	3.01	(0.23-39.41)	0.4
>80 años	2.48	(0.12-47.43)	0.5	2.71	(0.10-71.11)	0.6
Femenino	1.04	(0.43-2.49)	0.9			
Defunción	5	(1.24-20.06)	0.0	2.47	(0.38-15.71)	0.3
DM2	0.54	(0.21-1.34)	0.2	0.41	(0.10-1.7)	0.2

*Modelo crudo

**Modelo ajustado por sexo: femenino

***Razón de momios regresión logística no condicional

≠Chi2 de Pearson, p<0.05 como estadísticamente significativa



XVI. ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Casos positivos, sospechosos y negativos a nivel nacional. Obtenido de covid19.sinave.gob.mx

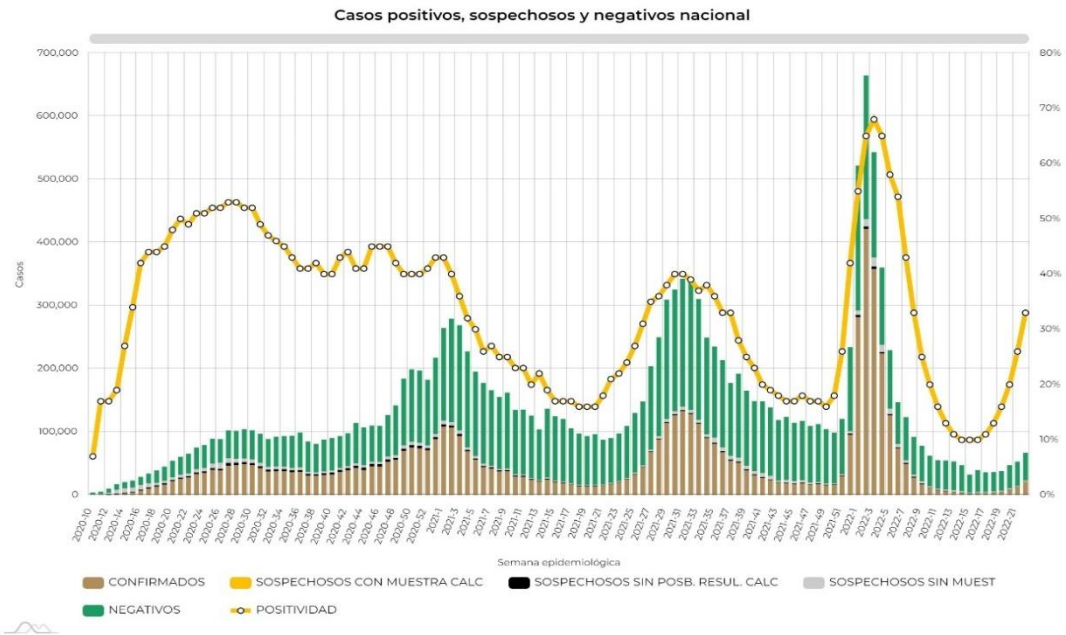




Gráfico 2. Distribución de pacientes con DM2 e hiperglicemia de estrés

Gráfico 3. Distribución de pacientes no diabéticos e hiperglicemia de estrés

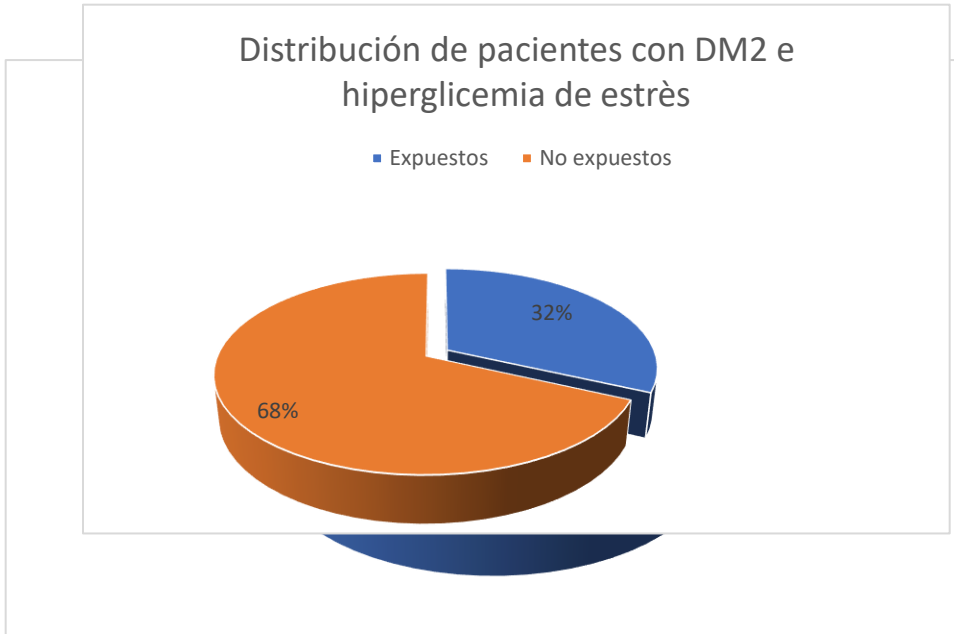


Gráfico 4. Distribución de pacientes con AMV e hiperglicemia de estrés

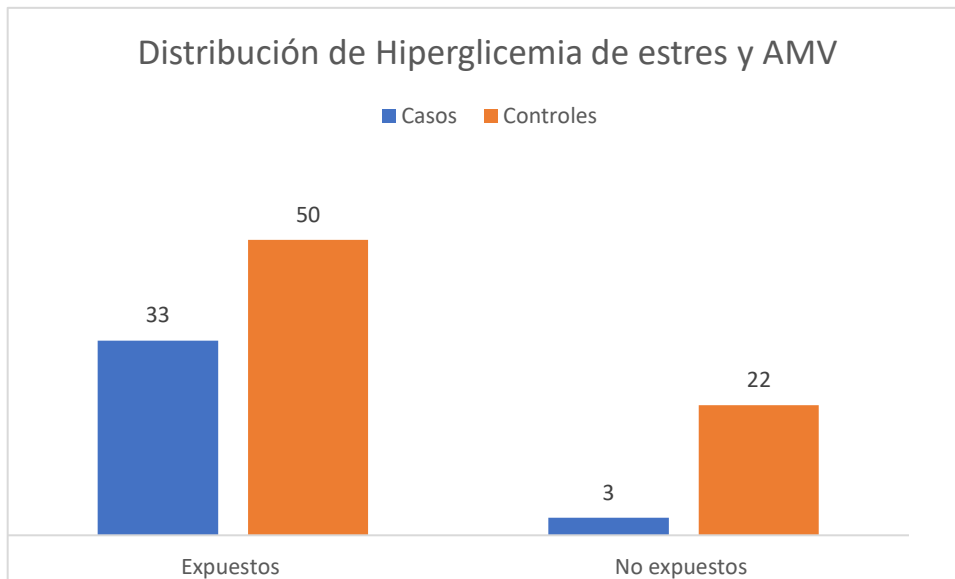




Gráfico 3. Distribución por grupo de edad en sexo masculino

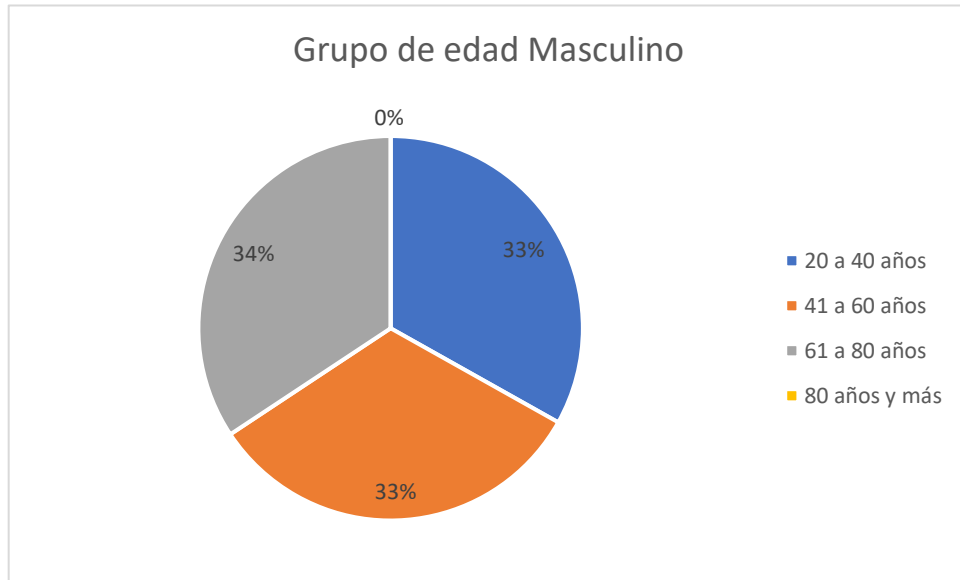


Gráfico 4. Distribución por grupo de edad en sexo femenino

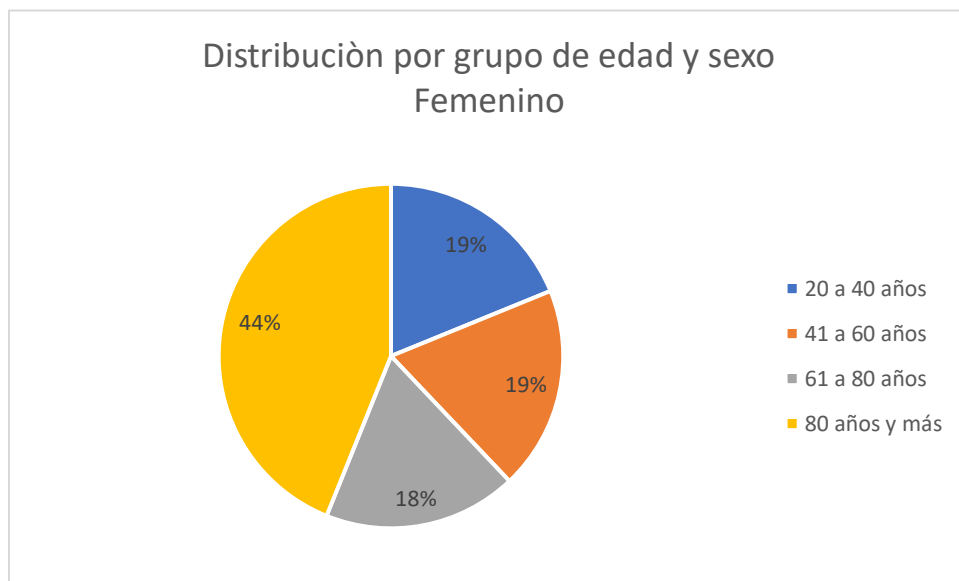
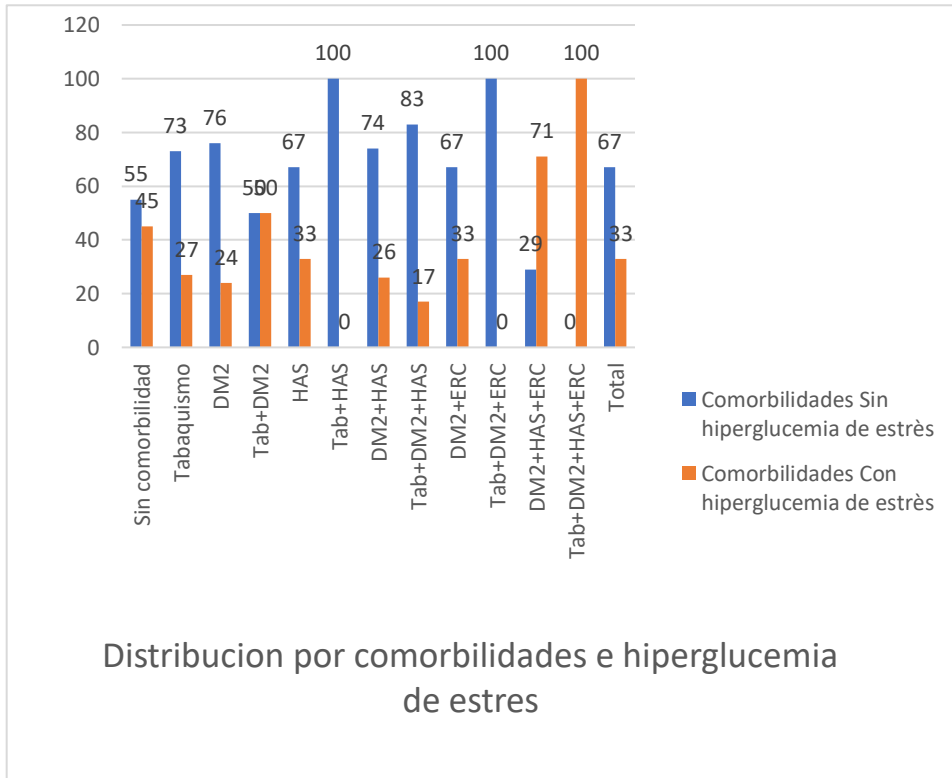




Gráfico 5. Distribución por comorbilidades e hiperglicemia de estrés





XVII.ANEXOS

ANEXO 1 Formato captura de datos

No	Exp	Edad	Sexo	Peso	Talla	Tabaquismo	IMC	Glucosa 1	Glucosa 2	Glucosa 3	Glucosa final	Hiperlipidemia de estrés	DM	HbA1c % HHS	ERC	AMV	Defunción
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13																	
14																	
15																	
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	
24																	
25																	
26																	



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



ANEXO 2

SOLICITUD DE EXENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Comité de ética en investigación

PRESENTE

Por medio de la presente, solicito de la manera más atenta se considere la exención del proceso de consentimiento informado para la realización del protocolo de investigación “Asociación entre hiperglicemia de estrés y mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2”, considerando que la propuesta de investigación cumple los siguientes puntos:

- La investigación se realizará utilizando una base de datos existente en el servicio de Medicina interna del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México Dr. Belisario Domínguez
- La investigación es de bajo riesgo o con riesgo mínimo
- El diseño de estudio es retrospectivo
- El investigador declara el conocimiento y cumplimiento del Reglamento de la Ley Federal de Protección de datos personales en Posesión de Particulares.

Atentamente

Coral del Sagrario Pérez Coronado

Investigadora Principal



XVIII. REFERENCIAS

1. 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
2. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of SARS-COV-2 infection Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(4):813-821. doi:10.1177/1932296820924469
3. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with SARS-CoV-2 infection in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55 doi:10.1183/13993003.00547-2020
4. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult with iSARS-COV-2 infection inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:110-118. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006
5. Roncon L, Zuin M, Zuliani G, Rigatelli G. Diabetic patients with SARS-COV-2 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
6. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with SARS-COV-2 infection and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020. doi:10.1007/s00125-020-05180-x
7. Cheng Y, Yue L, Wang Z, Zhang J, Xiang G. Hyperglycemia associated with lymphopenia and disease severity of SARS-COV-2 infection in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2021;35:107809. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107809
8. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci.* 2016;351:201-211. doi:10.1016/j.amjms.2015.11.011
9. 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



10. Muniangi-Muhitu H, Akalestou E, Salem V, Misra S, Oliver NS, Rutter GA. I SARS-CoV-2 and Diabetes: A Complex Bidirectional Relationship. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(October):1-10. doi:10.3389/fendo.2020.582936
11. 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
12. Pal R, Bhadada SK. SARS-COV-2 infection 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
13. 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
14. Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe infección por SARS-CoV-2 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):1-9. doi:10.1136/bmjdr-2020-001343
15. Chen X, Chen Y, Wu C, et al. Coagulopathy is a major extrapulmonary risk factor for mortality in hospitalized patients with SARS-COV-2 infection with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2). doi:10.1136/bmjdr-2020-001851
16. Pal R, Bhansali A. SARS-COV-2 infection , diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:1-3. doi:10.1016/j.diabres.2020.108132
17. 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
18. 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:e21. doi:10.1161/JAHA.120.016948



19. 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
20. 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
21. yMatchar DB, Divine GW, Heyman A, Feussner JR. The influence of hyperglycemia on outcome of cerebral infarction. *Ann Intern Med*. 1992;117:449-456. doi:10.7326/00034819-117-6-449
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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:E115-E122. doi:10.1097/CCM.0000000000004133
27. Wu J, Huang J, Zhu G, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with SARS-COV-2 infection : A retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;:1-7. doi:10.1136/bmjdr-2020-001476



28. Wang S, Zhang S, Song S, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with SARS-COV-2 infection without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020;(April). doi:10.1007/s00125-020-05209-1
29. 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
30. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on SARS-COV-2 infection in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:531-538. doi:10.1007/s00392-020-01626-9
31. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020;43:867-869. doi:10.1007/s40618-020-01236-2
32. 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
33. 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;88:1402. doi:10.1210/jc.2002-020995
34. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Hyperglycaemia on admission to hospital and SARS-COV-2 infection. *Diabetologia*. 2020;63:2486-2487. doi:10.1007/s00125-020-05216-2