

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA**  
**HUMANA**



**TESIS**

**“HIPERGLUCEMIA AL INGRESO COMO FACTOR PREDICTIVO  
DE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR  
COVID-19 INDEPENDIENTE DEL ESTADO DIABÉTICO, EN EL  
HOSPITAL ESSALUD II-CAJAMARCA, PERÍODO MARZO 2020-  
MARZO 2021”**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTOR:**

**BACH. ANTHONY JAMIR LINAREZ SÁNCHEZ**

**ASESORES:**

**MC. Mg. IVÁN ULISES QUIROZ MENDOZA (Medicina Interna)**

**MC. JUAN CRISÓSTOMO SALAZAR PAJARES (Neurología)**

**CAJAMARCA – PERÚ**

**2021**

## **DEDICATORIA**

Dedicado a mis padres Doris y Roger, a mi abuela Nieves, quienes me formaron y cuidaron, y por quienes llegué a concluir mis estudios preprofesionales.

A mis hermanos Janier, Alexander, Yadhira, Natalia y Cristofer, que siempre confían en mí, y día a día me lo demuestran.

A mis maestros por brindarme sus conocimientos y apoyar a mi formación como profesional.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios y a mi familia, que me apoyaron en todo momento durante la carrera, por ser mi sustento día a día, y por nunca dejar que abandone mis sueños.

Agradezco a mis asesores Iván Quiroz y Juan Salazar, por el apoyo durante la realización de mi trabajo de investigación.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si la hiperglucemia al ingreso es factor predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 independiente del estado diabético. **Métodos:** Es un estudio de tipo cohorte retrospectiva. Los pacientes fueron divididos en tres grupos según sus niveles de glucosa en sangre al ingreso:  $<140$  mg / dL, 140-180 mg / dL y  $> 180$  mg / dL. El criterio de valoración principal es la mortalidad hospitalaria causada por diversas causas.

**Resultados:** De los 222 pacientes, solo 42 (18,9%) tenían diabetes, mientras que 73 (32,9%) fallecieron durante la hospitalización. La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 16,0% ( $<140$  mg / dL), 58,8% (140-180 mg) y 60,8% ( $> 180$  mg / dL),  $p < 0,001$ . La hiperglucemia (después de ajustar por variables confusoras) es un factor de riesgo independiente de mortalidad (glicemia  $> 180$  mg/dL: RR 2,4; IC del 95%: 2,0-2,9) (glicemia 140-180 mg / dl, RR 1,9, IC del 95%: 1,3-2,9). No se encontró asociación de la hiperglucemia con ingreso a UCI ( $p=0,92$ ) y/o uso de ventilación mecánica ( $p=0,64$ ). **Conclusiones:** La hiperglucemia al ingreso ( $>140$  mg/dl) es predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19, hiperglucemia, diabetes, mortalidad, admisión a UCI, uso de ventilación mecánica

**Hyperglycemia on admission as a predictive factor of mortality in patients  
hospitalized for COVID-19 regardless of diabetic status, at Hospital ESSALUD II-  
Cajamarca, period March 2020-March 2021**

**ABSTRACT**

**Objective:** To determine if hyperglycemia on admission is a predictive factor of mortality in patients hospitalized for COVID-19 independent of diabetic status. **Methods:** It is a retrospective cohort type study. The patients were divided into three groups according to their blood glucose levels at admission: <140 mg / dL, 140-180 mg / dL and > 180 mg / dL. The primary endpoint is in-hospital mortality from various causes. **Results:** Of the 222 patients, only 42 (18.9%) had diabetes, while 73 (32.9%) died during hospitalization. The hospital mortality rate was 16.0% (<140 mg / dL), 58.8% (140-180 mg), and 60.8% (> 180 mg / dL),  $p < 0.001$ . Hyperglycemia (after adjusting for confounding variables) is an independent risk factor for mortality (blood glucose > 180 mg / dL: RR 2.4, 95% CI 2.0-2.9) (blood glucose 140-180 mg / dl, RR 1.9, 95% CI 1.3-2.9). There was no association of hyperglycemia with admission to the ICU ( $p = 0.92$ ) and / or use of mechanical ventilation ( $p = 0.64$ ). **Conclusions:** Hyperglycemia on admission (> 140 mg / dl) is a predictor of mortality in patients hospitalized for COVID-19.

**Key words:** COVID-19, hyperglycemia, diabetes, mortality, ICU admission, use of mechanical ventilation

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

I.	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
II.	<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	5
	2.1. Antecedentes.....	5
	2.2. Bases teóricas.....	16
	2.2.1. Hiperglucemia.....	16
	2.2.2. Enfermedad por coronavirus 2019.....	21
	2.2.3. Hiperglucemia en pacientes COVID-19.....	27
III.	<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	31
	3.1. Hipótesis.....	31
	3.2. Variables.....	31
	3.3. Operacionalización de las variables e indicadores.....	32
	3.4. Tipo y diseño del estudio.....	33
	3.5. Población.....	33
	3.6. Muestra.....	34
	3.7. Técnica de recolección de datos.....	34
	3.8. Procesamiento estadístico.....	34
	3.9. Aspectos éticos.....	36
IV.	<b>RESULTADOS</b> .....	37
	4.1. Características generales de los participantes del estudio.....	37
	4.2. Características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales, manejo y estancia hospitalaria de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 comparando el desenlace hospitalario, modelo bivariado.....	41
	4.3. Relación de glucemia al ingreso y desenlaces durante la hospitalización.....	45
	4.4. Análisis multivariado de factores predictores de mortalidad en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19.....	46
V.	<b>DISCUSIÓN</b> .....	48
VI.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	52
VII.	<b>RECOMENDACIONES</b> .....	53
VIII.	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	54
	<b>ANEXOS</b> .....	57

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características epidemiológicas de los participantes del estudio.....	38
Tabla 2: Características laboratoriales y clasificación clínica de los participantes del estudio.....	39
Tabla 3: Tratamiento específico, estancia hospitalaria y desenlace de los participantes del estudio.....	40
Tabla 4: Características epidemiológicas y clínicas de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 comparando el desenlace hospitalario, modelo bivariado.....	41
Tabla 5: Características laboratoriales de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 comparando el desenlace hospitalario, modelo bivariado.....	43
Tabla 6: Características de manejo y estancia hospitalaria en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 comparando el desenlace hospitalario, modelo bivariado.....	44
Tabla 7: Desenlaces según los niveles de glucemia al ingreso.....	45
Tabla 8: Análisis multivariado de factores predictores de mortalidad con regresión de Poisson.....	46

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo de inclusión de pacientes para estudio.....	37
---	----

## I. INTRODUCCIÓN

El coronavirus es un importante patógeno humano y animal. A finales de 2019, en Wuhan, provincia de Hubei, China, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de los casos de neumonía. Se propagó rápidamente, provocando una epidemia en toda China y luego una pandemia mundial. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud designó la enfermedad COVID-19, que representa la enfermedad por coronavirus de 2019. El virus que causa COVID-19 se llama Síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2); anteriormente, se llamaba 2019-nCoV<sup>19</sup>.

La comprensión de COVID-19 está evolucionando, y ahora se conoce o están en estudio una serie de factores que contribuyen a una mayor severidad del cuadro clínico, incluso a una mayor mortalidad, uno de estos factores es la Hiperglucemia. La hiperglucemia se asocia con un riesgo elevado de mortalidad en neumonía extrahospitalaria, ictus, infarto agudo de miocardio, traumatismos y cirugías, entre otras afecciones<sup>1</sup>.

En pacientes no críticamente enfermos con y sin diabetes (DM), la hiperglucemia aguda se asocia con complicaciones hospitalarias. Con respecto al COVID-19, la glucemia elevada también se asocia con complicaciones en el hospital, como la necesidad de ventilación mecánica, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la muerte. Por lo tanto, independientemente del estado de la diabetes, la hiperglucemia (especialmente al ingreso) puede ser un signo de mal pronóstico. Esto indica que la hiperglucemia puede jugar un papel decisivo en la gravedad de la enfermedad en la etapa inicial<sup>17</sup>.



En este estudio se analizará como la Hiperglucemia al ingreso es un factor predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, basándonos en estudios ya realizados y publicados en la base de datos de Pubmed, Scopus, Sciendirect, entre otros. Los casos analizados son pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmados por prueba rápida y/o tomografía, mayores de 18 años del Hospital ESSALUD II- Cajamarca, El rango de tiempo de este trabajo abarca desde marzo 2020 – marzo 2021.

**Formulación del problema de investigación:**

Se planteó como problema de investigación ¿Es la hiperglucemia al ingreso factor predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 independiente del estado diabético, en el Hospital ESSALUD II-Cajamarca, período marzo 2020-marzo 2021?

**Objetivos:**

**Objetivo general:**

Determinar si la hiperglucemia al ingreso es factor predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 independiente del estado diabético, en el Hospital ESSALUD II-Cajamarca, período marzo 2020-marzo 2021.

**Objetivos Específicos:**

- 1) Determinar que valores de glucemia al ingreso se relacionan con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 independiente del estado diabético, en el Hospital ESSALUD II-Cajamarca, período marzo 2020-marzo 2021.
- 2) Determinar qué sexo se relaciona con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 independiente del estado diabético, en el Hospital ESSALUD II- Cajamarca, período marzo 2020-marzo 2021.

3) Determinar qué grupo de edad ( $\geq 18$  años de edad) se relaciona con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 independiente del estado diabético, en el Hospital ESSALUD II-Cajamarca, período marzo 2020-marzo 2021.

4) Determinar la relación de Hiperglucemia al ingreso y el ingreso a UCI y/o ventilación mecánica, en pacientes hospitalizados por COVID-19 independiente del estado diabético, en el Hospital ESSALUD II- Cajamarca, período marzo 2020-marzo 2021.

### **Justificación del problema de investigación:**

Desde que surgió la pandemia del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-Cov-2) en China, se han notificado 1 040 231 casos y aproximadamente 38 399 muertes relacionadas con la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) en Perú a la fecha de redacción de este informe de tesis<sup>23</sup>.

Aunque múltiples estudios y metanálisis han demostrado que los pacientes con diabetes tienen un riesgo significativamente mayor de COVID-19 grave y una tasa de mortalidad más alta, el impacto de la hiperglucemia en sí, más que la presencia de DM, no ha sido suficientemente descrito en pacientes no críticos hospitalizados con COVID-19<sup>1</sup>.

Por lo que es de suma importancia la realización de este trabajo con lo que se busca informar y dar a conocer, sobre como la hiperglucemia al ingreso es un factor predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, y a la vez que este sirva como guía o referencia, para trabajos de investigación posteriores, en el Área de Medicina Interna, relacionados con el Sars-Cov-2 y la enfermedad que produce, ya que como mostraremos más

adelante, aún no hay estudios de este nuevo patógeno y la enfermedad que produce en nuestro ámbito, que como vemos es un problema de salud mundial actualmente.

Este trabajo encontró como limitaciones el registro de los datos de los pacientes para el estudio, ya que, por tiempo de pandemia, fue dificultoso el transporte, el acceso a las historias y entre otros factores, sin embargo, al final se logró conseguir los objetivos planteados.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Antecedentes:**

#### **A NIVEL LOCAL:**

En el Departamento de Cajamarca, no se han realizado estudios en el campo de la Medicina Interna con respecto a la Hiperglucemia al ingreso y su relación con Mortalidad en Pacientes hospitalizados con COVID-19, por tanto, presentaremos estudios en otras regiones del país y en otros países, ya que son de aporte importante para el desarrollo de esta investigación.

#### **A NIVEL NACIONAL:**

Camacho L.<sup>1</sup> (Lima, Perú-2020), realizó una revisión sistemática, donde estudió si la hiperglucemia es un factor pronóstico en la mortalidad de los pacientes con infección por SARS-Cov 2. Realizó la búsqueda en las bases de datos de PubMed y Google Scholar hasta el 30 de julio de 2020. Palabras clave: "hiperglucemia", "síndrome respiratorio agudo severo", "neumonía viral", "viremia", "infección por coronavirus", "período de incubación", "transmisión", "características clínicas", "patología" "Fisiología", "Hiperglucemia" e inserto el operador booleano "Y". Además, visito la literatura científica y las recomendaciones actualmente disponibles en los sitios web de la OMS y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Encontró que, en comparación con los pacientes con control de azúcar en sangre, los pacientes infectados con SARS-CoV-2 e hiperglucemia (azúcar en sangre > 180 mg / dL) tienen una mayor mortalidad.

#### **A NIVEL MUNDIAL:**

Carrasco F. et al<sup>2</sup> (Huelva, España-2020), realizaron un estudio multicéntrico retrospectivo. Los pacientes fueron divididos en tres grupos según sus niveles de glucosa en sangre al ingreso: <140 mg / dL, 140-180 mg / dL y > 180 mg / dL. El criterio de valoración principal

es la mortalidad hospitalaria causada por diversas causas. Los resultados obtenidos fueron: de 11.312 pacientes, solo 2.128 (18,9%) tenían diabetes, mientras que 2289 (20,4%) fallecieron durante la hospitalización. La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 15,7% (<140 mg / dL), 33,7% (140-180 mg) y 41,1% (> 180 mg / dL),  $p < 0,001$ . La probabilidad acumulada de mortalidad en pacientes con hiperglucemia fue significativamente mayor que la de los pacientes con azúcar en sangre normal (log rank,  $p < 0,001$ ), independientemente de la diabetes preexistente. La hiperglucemia (después de ajustar por edad, diabetes, hipertensión y otros factores de confusión) es un factor de riesgo independiente de mortalidad (GS > 180 mg / dL: HR 1,50; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,31-1,73) (GS 140-180 mg / dl, HR 1,48, IC del 95%: 1,29-1,70). La hiperglucemia también se asocia con ventilación mecánica, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad. Concluyeron que independientemente de la historia previa de diabetes, la hiperglucemia al ingreso es un poderoso predictor de mortalidad por todas las causas en pacientes con COVID-19 hospitalizados en estado no crítico.

Lazarus G. et al<sup>3</sup> (Yakarta, Indonesia-2020), realizaron un metanálisis de dosis-respuesta de efectos aleatorios para investigar el gradiente de exposición-respuesta potencial lineal o no lineal, investigaron el valor pronóstico de la glucemia (GS) al ingreso para predecir los resultados del COVID-19, incluidos los resultados compuestos deficientes (mortalidad / gravedad), la mortalidad y la gravedad. Incluyeron los estudios elegibles que evaluaban la asociación entre la glucemia en ayunas (FBG) y los niveles aleatorios de glucemia (RBG) con los resultados de COVID-19 y se evaluó el riesgo de sesgo con la herramienta Quality in Prognosis Studies. Los resultados obtenidos fueron: La búsqueda arrojó 35 estudios con un total de 14.502 pacientes. Descubrieron una asociación independiente entre la FBG al ingreso

y el mal pronóstico de COVID-19. Además, demostraron una relación no lineal entre la FBG al ingreso y la gravedad (P no linealidad  $<0,001$ ), donde cada aumento de 1 mmol / L aumentaba el riesgo de gravedad en un 33% (cociente de riesgos 1,33 [IC 95%: 1,26-1,40]). La evaluación GRADE arrojó evidencia de alta calidad para la asociación entre la FBG al ingreso y la gravedad del COVID-19, y evidencia de calidad moderada para su asociación con la mortalidad y los resultados deficientes. Concluyeron que el nivel alto de FBG al ingreso predijo de forma independiente un mal pronóstico de COVID-19.

Fadini G. et al<sup>4</sup> (Padova, Italia-2020), realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, investigaron si la diabetes preexistente, la diabetes recién diagnosticada y la hiperglucemia al ingreso se asociaron con la gravedad del COVID-19 independientemente de los factores de confusión. Analizaron retrospectivamente los datos de pacientes con COVID-19 hospitalizados entre febrero y abril de 2020 en un hospital de brotes en el noreste de Italia. El resultado primario fue una combinación de ingreso en UCI o muerte. Los resultados obtenidos fueron: se incluyeron 413 sujetos, de los cuales 107 (25,6%) tenían diabetes, incluidos 21 recién diagnosticados. Los pacientes con diabetes eran mayores y tenían una mayor carga de comorbilidad. El resultado primario ocurrió en el 37,4% de los pacientes con diabetes en comparación con el 20,3% en los que no la tenían (RR 1,85; IC del 95%: 1,33-2,57;  $p <0,001$ ). La asociación fue más fuerte para la diabetes recién diagnosticada en comparación con la diabetes preexistente (RR 3,06 frente a 1,55;  $p = 0,004$ ). El nivel más alto de glucosa al ingreso se asoció con la gravedad de COVID-19, con una asociación más fuerte entre los pacientes sin diabetes en comparación con aquellos con diabetes preexistente (interacción  $p <0,001$ ). La glucosa al ingreso se correlacionó con la mayoría de los índices de gravedad clínica y su asociación con resultados adversos estuvo mediada principalmente

por una peor función respiratoria. Concluyeron que la diabetes recién diagnosticada y la hiperglucemia al ingreso son poderosos predictores de la gravedad del COVID-19 debido al rápido deterioro respiratorio.

Liu S. et al<sup>5</sup> (Unan, China-2020), realizaron un estudio de casos y controles, el objetivo de este estudio es explorar la asociación entre la diabetes documentada, la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y los resultados clínicos de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Este estudio retrospectivo incluyó a 255 pacientes con COVID-19, de éstos, 214 ingresaron en salas de aislamiento y 41 ingresaron en unidades de cuidados intensivos (UCI). Se recopilaron datos demográficos, clínicos, de tratamiento y de laboratorio y se compararon entre pacientes de UCI y no UCI. Se utilizaron modelos de regresión logística multivariable para explorar los factores de riesgo asociados con malos resultados clínicos (ingreso en UCI o muerte). Los resultados obtenidos fueron: Hubo cambios significativos en varios parámetros clínicos en pacientes de UCI (leucopenia, linfopenia, dímero D elevado, así como niveles más altos de FPG, troponina cardíaca, ferritina sérica, IL-6 y proteína C reactiva de alta sensibilidad) en comparación con pacientes no UCI. La prevalencia de diabetes conocida fue sustancialmente más alta en la UCI que en los pacientes fuera de la UCI (31,7% frente a 17,8%,  $P = 0,0408$ ). El análisis de regresión multivariable mostró que los antecedentes de diabetes [razón de posibilidades (OR), 0,099; Intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,016-0,627;  $P = 0,014$ ], GPA alta al ingreso (OR, 1,587; IC del 95%, 1,299-1,939,  $P < 0,001$ ), IL-6 alta (OR, 1,01; IC del 95%, 1,002-1,018,  $P = 0,013$ ), y El dímero D superior a 1 mg / L al ingreso (OR, 4,341; IC del 95%, 1,139-16,547,  $P = 0,032$ ) fueron predictores independientes de malos resultados. Concluyeron que la hiperglucemia y los antecedentes de diabetes al ingreso predijeron resultados clínicos desfavorables en el COVID-19.

Sachdeva S. et al<sup>6</sup> (Nueva Delhi, India-2020), presentaron un resumen y un análisis agrupado de la evidencia disponible para determinar la relación entre la hiperglucemia en los diabéticos no diagnosticados y los resultados de la enfermedad COVID-19. Los resultados obtenidos fueron: la hiperglucemia en los no diabéticos se asoció con un mayor riesgo de enfermedad grave / crítica (OR 1.1, P <0,001) y mortalidad (2,822, IC del 95% 1,587-5,019, P <0,001) en comparación con aquellos con valores normales de glucosa en sangre.

Singh A., Singh R.<sup>7</sup> (Kolkata, India-2020), realizaron una revisión sistemática, buscaron averiguar los resultados de la hiperglucemia al ingreso y el efecto de la intervención temprana para lograr un control glucémico óptimo en relación con los pacientes con COVID-19. Buscaron en la base de datos de PubMed y Google Scholar hasta el 20 de agosto de 2020 utilizando palabras clave específicas relacionadas con sus propósitos y objetivos. Los resultados obtenidos fueron: todas las evidencias actualmente disponibles insinúan claramente que la hiperglucemia al ingreso en pacientes con COVID-19 se asocia con un resultado más pobre, en comparación con los individuos normoglucémicos. Afortunadamente, la intervención temprana para lograr un control glucémico óptimo también se ha asociado con una mejora significativa en los resultados en pacientes con COVID-19. Concluyeron que todos los médicos que tratan a pacientes con COVID-19 deben tomar en serio la hiperglucemia al ingreso. Se deben hacer todos los esfuerzos para lograr un control glucémico óptimo en pacientes con COVID-19, incluso en ausencia de diabetes preexistente.

Coppelli A. et al<sup>8</sup> (Pisa, Italia-2020), realizaron un estudio de cohorte prospectiva, su objetivo fue explorar si la hiperglucemia al ingreso se asocia con peores resultados en pacientes hospitalizados por coronavirus 2019 (COVID-19). Diseñaron su estudio, los pacientes



hospitalizados con COVID-19 ( N = 271) se subdividieron según el estado glucémico al momento de la admisión: 1 ) niveles de glucosa <7,78 mmol / L (NG) ( N = 149 [55,0%]; mediana de glucosa 5,99 mmol / L [rango 5.38-6.72]), 2 ) diabetes mellitus (DM) conocida ( N = 56 [20.7%]; 9.18 mmol / L [7.67-12.71]) y 3 ) sin diabetes y niveles de glucosa  $\geq$ 7.78 mmol / L (HG) ( N = 66 [24,3%]; 8,57 mmol / L [8,18-10,47]). Los resultados obtenidos fueron: Los neutrófilos fueron más altos y los linfocitos y la PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> más bajas en los pacientes con HG que en los pacientes con DM y NG. Los pacientes con DM y HG tenían mayor dímero D y peor perfil inflamatorio. La mortalidad fue mayor en HG (39,4% frente a 16,8%; índice de riesgo no ajustado [HR] 2,20; IC del 95%: 1,27-3,81; p = 0,005) que en NG (16,8%) y marginalmente en DM (28,6%; 1,73, 0,92-3,25, P = 0,086) pacientes. Tras múltiples ajustes, solo la HG siguió siendo un predictor independiente (HR 1,80; IC del 95%: 1,03-3,15; P = 0,04). Concluyeron que la hiperglucemia es un factor independiente asociado a pronóstico severo en personas hospitalizadas por COVID-19.

Chen J. et al<sup>9</sup> (Nanjing, China-2020), realizaron un metanálisis que tuvo como objetivo resumir los datos disponibles sobre la asociación entre los parámetros glucémicos y la gravedad de COVID-19. Realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE y Cochrane Library desde el 1 de diciembre de 2019 hasta el 15 de mayo de 2020. Se consideraron para su inclusión los estudios observacionales que investigan la glucosa en sangre o la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) según la gravedad de COVID-19. Dos investigadores independientes extrajeron datos de estudios elegibles utilizando una hoja de extracción de datos estandarizada y luego procedieron a verificar los resultados. Los datos se agruparon mediante un modelo de efectos fijos o aleatorios para calcular las diferencias de medias ponderadas (DMP) y los intervalos de confianza (IC) del 95%. Los resultados obtenidos

fueron: tres estudios informaron la glucosa en sangre y la HbA1c de acuerdo con la gravedad de COVID-19 y se incluyeron en este metanálisis. Los resultados combinados mostraron que el COVID-19 severo se asoció con un mayor nivel de glucosa en sangre (DMP 2,21, IC del 95%: 1,30-3,13,  $P < 0,001$ ). Además, la HbA1c fue ligeramente más alta en pacientes con COVID-19 grave que en aquellos con COVID-19 leve, aunque esta diferencia no alcanzó significación (DMP 0,29; IC del 95%: -0,59 a 1,16;  $p = 0,52$ ). Concluyeron que este metanálisis proporciona evidencia de que el COVID-19 grave está asociado con un aumento de la glucosa en sangre.

Li H. et al<sup>10</sup> (Wuhan, China-2020), realizaron un estudio retrospectivo, su objetivo fue evaluar la asociación entre diferentes grados de hiperglucemia y el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes hospitalizados por COVID-19, 453 pacientes fueron ingresados en el Union Hospital en Wuhan, China, con una infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo confirmado por laboratorio. Los pacientes se clasificaron en cuatro categorías: glucosa normal, hiperglucemia (glucosa en ayunas 5,6-6,9 mmol / L y / o HbA1c 5,7% -6,4%), diabetes recién diagnosticada (glucosa en ayunas  $\geq 7$  mmol / L y / o HbA1c  $\geq 6,5\%$ ) y diabetes conocida. Los principales resultados incluyeron mortalidad hospitalaria, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica invasiva (VMI). Los resultados obtenidos fueron: Los pacientes con diabetes recién diagnosticada constituyeron el mayor porcentaje de ingreso en UCI (11,7%) y precisaron VMI (11,7%), seguidos de los pacientes con diabetes conocida (4,1%; 9,2%) y los pacientes con hiperglucemia (6,2%; 4,7%), en comparación con pacientes con glucosa normal (1,5%; 2,3%), respectivamente. Los cocientes de riesgo multivariable de mortalidad entre los pacientes con COVID-19 con glucosa normal, hiperglucemia, diabetes recién diagnosticada

y diabetes conocida fueron 1,00, 3,29 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,65-16,6), 9,42 (IC del 95%: 2,18-40,7) y 4.63 (95% CI 1.02-21.0), respectivamente. Concluyeron que los pacientes con COVID-19 con diabetes recién diagnosticada tenían el mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con los pacientes con COVID-19 con diabetes conocida, hiperglucemia y glucosa normal.

Wang S. et al<sup>11</sup> (Wuhan, China-2020), realizaron un estudio retrospectivo, en este estudio examinan la relación entre la glucosa en sangre en ayunas (FBG) y la mortalidad a los 28 días en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que no tenían diagnóstico previo de diabetes. Se analizaron los datos demográficos y clínicos, los resultados a los 28 días, las complicaciones hospitalarias y los puntajes CRB-65 de los pacientes con COVID-19 en los dos hospitales. Los resultados obtenidos fueron: se inscribieron seiscientos cinco pacientes con COVID-19, incluidos 114 que murieron en el hospital. El análisis de regresión de Cox multivariable mostró que la edad (HR 1,02 [IC 95% 1,00, 1,04]), sexo masculino (HR 1,75 [IC 95% 1,17, 2,60]), puntuación CRB-65 1-2 (HR 2,68 [IC 95% 1.56, 4.59]), CRB-65 puntuación 3-4 (HR 5.25 [95% CI 2.05, 13.43]) y FBG  $\geq 7.0$  mmol / l (HR 2.30 [95% CI 1.49, 3.55]) fueron predictores independientes para 28 días mortalidad. La OR para las complicaciones intrahospitalarias a los 28 días en aquellos con FBG  $\geq 7,0$  mmol / l y 6,1-6,9 mmol / l frente a  $<6,1$  mmol / l fue 3,99 (IC del 95%: 2,71; 5,88) o 2,61 (IC del 95%: 1,64; 4.41), respectivamente. Concluyeron que FBG  $\geq 7.0$  mmol / l al ingreso es un predictor independiente de mortalidad a 28 días en pacientes con COVID-19 sin diagnóstico previo de diabetes.

Wu J. et al<sup>12</sup> (Wuhan, China-2020), realizaron un estudio retrospectivo, recopilaron información clínica y de supervivencia de 2041 pacientes hospitalizados consecutivos con COVID-19 de dos centros médicos en Wuhan. Se excluyeron los pacientes sin nivel de glucosa en sangre disponible. Realizaron una regresión de Cox multivariable para calcular las FC de los índices asociados a la glucosa en sangre para el riesgo de progresión a casos críticos / mortalidad entre los casos no críticos, así como la mortalidad hospitalaria en los casos críticos. Se realizaron análisis de sensibilidad en pacientes sin diabetes. Los resultados obtenidos fueron: la elevación del nivel de glucosa en sangre al ingreso fue un factor de riesgo independiente para la progresión a casos críticos / muerte entre los casos no críticos (HR = 1,30; IC del 95%: 1,03 a 1,63; p = 0,026). La elevación del nivel inicial de glucosa en sangre del diagnóstico crítico fue un factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria en casos críticos (HR = 1,84, IC del 95%: 1,14 a 2,98, p = 0,013). Un nivel medio de glucosa más alto durante la estancia hospitalaria o después del diagnóstico crítico ( $\geq 6,1$  mmol / L) se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de progresión a casos críticos / muerte entre los casos no críticos, así como con la mortalidad hospitalaria en los casos críticos. Los resultados anteriores fueron consistentes en el análisis de sensibilidad en pacientes sin diabetes. Concluyeron que la elevación del nivel de glucosa en sangre predijo peores resultados en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Saand A. et al<sup>13</sup> (Ohio, EE. UU-2020), realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico en el que participaron todos los adultos con COVID-19 ingresados en la UCI entre marzo y mayo de 2020. Los pacientes se dividieron en normoglucémicos (glucosa en sangre promedio  $< 140$  mg / dL) e hiperglucémicos (glucosa en sangre promedio  $\geq 140$  mg / dL). Se midieron resultados como la mortalidad, la necesidad y la duración de la ventilación mecánica y la

duración de la estancia hospitalaria y en la UCI. Los resultados obtenidos fueron: entre 495 pacientes, el 58,4% eran hombres con una mediana de edad de 68 años (rango intercuartílico [RIQ]: 58,00-77,00), y la glucemia media basal fue 186,6 (DE  $\pm$  130,8). La diabetes preexistente estuvo presente en el 35,8% de la cohorte estudiada. Las tasas combinadas de mortalidad hospitalaria y en la UCI fueron del 23,8%; Las tasas de mortalidad y ventilación mecánica fueron significativamente más altas en el grupo hiperglucémicos con 31,4% frente a 16,6% ( $p = 0,001$ ) y 50,0% frente a 37,2% ( $p = 0,004$ ), respectivamente. La edad mayor de 60 años (índice de riesgo [HR] 3,21; IC del 95%: 1,78, 5,78) y la hiperglucemia (HR 1,79; IC del 95%: 1,14, 2,82) fueron los únicos predictores significativos de mortalidad hospitalaria. Se encontró un mayor riesgo de hiperglucemia en pacientes con uso de esteroides (razón de probabilidades [OR] 1,521; IC del 95%: 1,054, 2,194), triglicéridos  $\geq 150$  mg / dL (OR 1,62; IC del 95%: 1,109, 2,379) y raza afroamericana (OR 0,79). Concluyeron que la hiperglucemia en pacientes con COVID-19 se asocia significativamente con una estancia prolongada en la UCI, una mayor necesidad de ventilación mecánica y un mayor riesgo de mortalidad en el entorno de cuidados intensivos.

Liu Z. et al<sup>14</sup> (Changsha, China-2019), realizaron un estudio correlacional, inscribieron a 52 pacientes gravemente enfermos con coronavirus. Entre ellos, 12 casos progresaron a enfermedad crítica. Se compararon las características clínicas y bioquímicas de los pacientes graves y críticos. Los resultados obtenidos fueron: en comparación con los pacientes gravemente enfermos, los pacientes críticamente enfermos tenían recuentos más altos de glóbulos blancos y neutrófilos, así como niveles más altos de dímero D, IL-6 y proteína C reactiva (todos  $P < 0,05$ ). Antes del tratamiento, los niveles de glucosa plasmática en ayunas (GPA) eran significativamente más altos en el grupo de pacientes críticamente enfermos

[(10,23 ± 3,71) mmol / L] en comparación con los de los pacientes gravemente enfermos [(7,12 ± 3,35) mmol / L, P < 0,05]. Después de ajustar por edad, sexo y evolución de la enfermedad, glucemia en ayunas al ingreso (OR = 1,308; IC del 95%: 1,066 a 1,606; P = 0,01) e hiperglucemia al ingreso (OR = 29,198; IC del 95%: 2,903 a 293,639, P= 0,004) estuvieron estrechamente relacionados con si los pacientes gravemente enfermos progresaron a pacientes críticos con enfermedad por coronavirus 2019. En nuestro estudio, 15 (34,8%) de los pacientes gravemente enfermos y 10 (83,3%) pacientes críticos recibieron el tratamiento con esteroides. En comparación con los pacientes gravemente enfermos, los niveles de FPG en los pacientes críticamente enfermos fueron más altos (P <0,05). Concluyeron que la hiperglucemia en ayunas al ingreso es un predictor significativo para el pronóstico de pacientes gravemente enfermos con enfermedad por coronavirus 2019.

Chang M. et al<sup>15</sup> (Daegu, Corea del Sur-2020), este fue un estudio de cohorte retrospectivo que evaluó a 106 pacientes adultos hospitalizados ( $\geq 18$  años). Los participantes fueron trasladados a hospitales terciarios porque su condición médica requería cuidados intensivos inmediatos. Los datos demográficos y de laboratorio se compararon entre los pacientes con COVID-19 que sobrevivieron y los que no. Los resultados obtenidos fueron: en comparación con el grupo de supervivientes, la edad y las proporciones de diabetes, enfermedad pulmonar crónica y FPG fueron significativamente mayores en el grupo de fallecidos. En el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para el análisis de supervivencia, el nivel de FPG y la edad se identificaron como predictores significativos de mortalidad (P<0,05). Los valores umbral para predecir una alta mortalidad fueron la edad de 68 años y la GPA de 168 mg / dl, respectivamente. Entre los que no tenían diabetes, la FPG elevada siguió siendo un predictor significativo de mortalidad (P<0,04). Concluyeron que los niveles altos de FPG predijeron

significativamente la mortalidad en COVID-19, independientemente de una historia conocida de diabetes.

## **2.2. Bases teóricas**

### **2.2.1. Hiperglucemia**

El término "hiperglucemia" deriva del griego hiper (alto) + glykys (dulce / azúcar) + haima (sangre). La hiperglucemia se refiere a la glucemia en ayunas superior a 125 mg / dL y superior a 180 mg / dL 2 horas después de una comida. El paciente tiene intolerancia a la glucosa o prediabetes, si la glucosa plasmática en ayunas es de 100 mg / dl a 125 mg / dl. Los pacientes con glucosa en sangre en ayunas superior a 125 mg / dL se denominan pacientes diabéticos.<sup>16</sup>

Los pacientes con enfermedades agudas suelen presentar hiperglucemia (causada, entre otros factores, por la hipersecreción de glucocorticoides endógena inducida por el estrés).<sup>17</sup>

La hiperglucemia de estrés es un fenómeno descrito por primera vez por Claude Bernard en respuesta al shock hipovolémico. En la actualidad se ha reconocido su etiología multifactorial, y existe en la mayoría de patologías o lesiones agudas acompañadas de resistencia a la insulina. La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) define la hiperglucemia de estrés si el nivel de glucosa en sangre de un paciente hospitalizado que no ha sido diagnosticado previamente con diabetes es > 140 mg / dL.<sup>18</sup>

#### **a) Etiología**

Los factores que conducen a la hiperglucemia incluyen disminución de la secreción de insulina, disminución de la utilización de glucosa y aumento de la producción de glucosa. La

homeostasis de la glucosa es el equilibrio entre la producción de glucosa hepática y la captación y utilización de glucosa periférica. La insulina es el regulador más importante en la homeostasis de la glucosa.<sup>16</sup>

La hiperglucemia puede ser crónica y aguda. La primera caracterizada por la DM tipo 1, que se manifiesta por la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas y una falta absoluta de insulina. La DM tipo 2 se caracteriza por una deficiencia relativa de insulina o una mayor resistencia a sus efectos. La segunda es transitoria e incluye la hiperglucemia de estrés, que es una característica clave de los no diabéticos, aunque puede ocurrir en pacientes diabéticos y puede ser causada por estrés orgánico (accidente cerebrovascular, sepsis, quemaduras, cirugía, intervención quirúrgica).<sup>19</sup>

Las causas secundarias de hiperglucemia incluyen las siguientes:<sup>16</sup>

- ✓ Destrucción del páncreas por pancreatitis crónica, hemocromatosis, cáncer de páncreas y fibrosis quística.
- ✓ Trastornos endocrinos que causan resistencia a la insulina periférica como síndrome de Cushing, acromegalia y feocromocitoma.
- ✓ Uso de medicamentos como glucocorticoides, fenitoína y estrógenos.
- ✓ Se sabe que la diabetes gestacional ocurre en el 4% de todos los embarazos y se debe principalmente a la disminución de la sensibilidad a la insulina.
- ✓ Nutrición parental total e infusión de dextrosa.
- ✓ Reactivo como se observa en el postoperatorio o en pacientes críticos.

Principales factores de riesgo de hiperglucemia:<sup>16</sup>

- ✓ Peso superior al 120% del peso corporal deseado.
- ✓ Antecedentes familiares de diabetes tipo 2.



- ✓ Nativos americanos, hispanos, asiáticoamericanos, isleños del Pacífico o afroamericanos.
- ✓ Presencia de hiperlipidemia o hipertensión.
- ✓ Historia de diabetes gestacional.
- ✓ Presencia de síndrome de ovario poliquístico.

#### **b) Fisiopatología**

La hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 1 es el resultado de factores genéticos, ambientales e inmunológicos que conducen a la destrucción de las células beta pancreáticas y la deficiencia de insulina. En pacientes con diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina y la secreción anormal de insulina pueden causar hiperglucemia.<sup>16</sup>

#### **c) Historia y examen físico**

Los síntomas de la hiperglucemia grave incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso. A medida que aumenta el nivel de azúcar en sangre del paciente, pueden aparecer síntomas neurológicos. Los pacientes pueden experimentar somnolencia, déficits neurológicos focales o cambios en el estado mental. El paciente puede desarrollar coma. El examen físico puede revelar signos de hipovolemia como hipotensión, taquicardia y membranas mucosas secas.<sup>16</sup>

#### **d) Evaluación**

Al evaluar la hiperglucemia del paciente, uno debe centrarse en el estado cardiopulmonar, mental y de volumen del paciente. La glucosa sérica al lado de la cama se puede obtener rápidamente. Las pruebas incluyen electrolitos séricos, brecha aniónica, BUN y creatinina, y se puede calcular el recuento sanguíneo completo. El análisis de orina con tira reactiva detecta glucosa y cetonas en la orina. Si el bicarbonato sérico se reduce en gran medida, es posible que se necesiten gases en sangre arterial o gases en sangre venosa.<sup>16</sup>

Para determinar si un paciente tiene diabetes tipo 2, el paciente debe tener los siguientes resultados en estas pruebas:<sup>16</sup>

- ✓ Un nivel de glucosa plasmática en ayunas de 126 mg / dL o más.
- ✓ Un nivel de glucosa en plasma de 2 horas de 200 mg / dL o más durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (PTOG).
- ✓ Glucosa plasmática aleatoria de 200 mg / dl o más en presencia de síntomas de hiperglucemia.
- ✓ Un nivel de hemoglobina A1c de 6.5% o más.

#### **e) Manejo y tratamiento**

Los objetivos del tratamiento de la hiperglucemia incluyen eliminar los síntomas asociados con la hiperglucemia y reducir las complicaciones a largo plazo. El control de la glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 1 se logra mediante un régimen de insulina variable combinado con una nutrición adecuada. Se cambiará la dieta y el estilo de vida de los pacientes con diabetes tipo 2 y a esto se asociará la medicación. La diabetes tipo 2 también se puede tratar con hipoglucemiantes orales. Los pacientes con hiperglucemia deben someterse a pruebas de detección de complicaciones como retinopatía, enfermedad renal y enfermedad cardiovascular.<sup>16</sup>

El objetivo del tratamiento es reducir las siguientes complicaciones relacionadas con la hiperglucemia:<sup>16</sup>

- ✓ Enfermedad renal y ocular por regulación de la presión arterial y disminución de la hiperglucemia.
- ✓ Cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica mediante el control de la hipertensión, la hiperlipidemia y el abandono del tabaquismo.

- ✓ Reducir el riesgo de síndrome metabólico y accidente cerebrovascular mediante el control del peso corporal y el control de la hiperglucemia.

#### **f) Pronóstico**

La condición de los pacientes con hiperglucemia depende de qué tan bien controlen sus niveles de azúcar en sangre. La hiperglucemia crónica puede provocar complicaciones graves que ponen en peligro la vida. Los cambios en el estilo de vida, el ejercicio físico regular y los cambios en la dieta son las claves para mejorar el pronóstico. En comparación con las personas que mantienen un nivel alto de azúcar en sangre, las que mantienen un nivel de azúcar en sangre normal tienen un pronóstico significativamente mejorado y una mejor calidad de vida. Una vez que ocurren las complicaciones de la hiperglucemia, son básicamente irreversibles. Numerosos estudios han demostrado que la hiperglucemia no tratada puede acortar la vida útil y empeorar la calidad de vida. Por lo tanto, debemos comenzar a reducir activamente la hiperglucemia y prestar mucha atención a los pacientes. Los estudios han demostrado que deberíamos intentar mantener los niveles de A1C por debajo del 7%.<sup>20</sup>

#### **g) Tasa de Letalidad en el Paciente Crítico**

La hiperglucemia diagnosticada en el momento de la admisión a Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) se asoció con una tasa de mortalidad de 16% en comparación con un 3% para pacientes con diabetes previa. Esto sugirió que la hiperglucemia durante la admisión a UCI tenía mayor impacto de mortalidad en los pacientes sin diabetes comparado con los que ya tenían.<sup>21</sup>

#### **h) Objetivos glucémicos en enfermedad crítica**

En un ensayo clínico se demostró que el rango glucémico de 80-110 mg/dL redujo la mortalidad en un 40% en comparación con un rango glucémico de 180-215 mg/dL en

pacientes críticos. Sin embargo, un estudio multicéntrico, con pacientes críticos asignados al azar al control glucémico intensivo (80-110 mg/dL) no tuvo ventaja significativa en comparación con objetivos glucémicos moderados (140-180 mg/dL). El grupo de tratamiento intensivo tuvo tasas de hipoglucemia (<70 mg/dL) de 10 a 15 veces mayores causando mayor mortalidad. Por tanto, un objetivo de glucosa de 140 a 180 mg/dL es razonable en la mayoría de los pacientes críticos y no críticos.<sup>22</sup>

### **2.2.2. Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19)**

#### **a) Características Principales del COVID-19<sup>23</sup>**

**Enfermedad:** COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)

**Virus:** SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

**Origen del virus:** COVID-19 es una enfermedad zoonótica. El análisis filogenético ha identificado a los murciélagos como reservorios.

**Modo de transmisión:** En contacto estrecho y sin protección entre las personas infectadas y las susceptibles, se transmite a través de gotitas respiratorias y fómites.

**Período de incubación:** los síntomas aparecen en promedio cinco a seis días después de la infección (rango: 1 a 14 días)

**Período de transmisión:** Se estima que la transmisión puede comenzar antes de que aparezcan los síntomas, entre 2 y 4 días, pero puede extenderse a 14 días.

**Susceptibilidad e inmunidad:** Se estima que, debido a la reciente epidemia del virus, no ha habido inmunidad al virus antes.

**Frecuencia de presentación clínica:** Cuadros leves y moderados: 80%, cuadros severos: 13,8% y cuadros críticos: 6,1%.

**Transmisión familiar:** la transmisión interpersonal del virus COVID-19 ocurre principalmente en la familia.

**Trabajadores de la salud:** Se han identificado factores relacionados con la infección por SARS-CoV-2 en los trabajadores de la salud: procedimientos inadecuados de lavado de manos, mala higiene de las manos antes del contacto con los pacientes, mala higiene de las manos después del contacto con pacientes y uso inadecuado de equipo de protección personal.

**Tasa de letalidad:** 3,69%

#### **b) Factores de riesgo para COVID-19**

Los factores de riesgo individuales asociados con el desarrollo de complicaciones relacionadas con COVID-19 son:<sup>23</sup>

- ✓ Edad > 60 años
- ✓ Comorbilidades: hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, asma, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia renal crónica, enfermedad o tratamiento inmunosupresor.

#### **c) Signos de alarma de COVID-19**

Las señales de advertencia ayudan a identificar situaciones que requieren atención médica inmediata en el caso de COVID-19<sup>23</sup>

- ✓ Siente falta de aire o dificultad para respirar.
- ✓ Perdido o confundido.
- ✓ La fiebre ( $T > 38^{\circ} \text{C}$ ) dura más de dos días.
- ✓ Dolor de pecho.
- ✓ Cianosis

#### **d) Tamizaje para COVID-19**

En el escenario de transmisión comunitaria, con la finalidad de fortalecer las medidas de contención, es necesario implementar estrategias de tamizaje con la prueba rápida IgM/IgG para COVID-19 en personas asintomáticas, pero que se encuentren en mayor riesgo de infección:<sup>23</sup>

- ✓ Trabajadores de salud
- ✓ Contactos directos de casos confirmados de COVID-19 en espacios cerrados.

#### **e) Diagnóstico y clasificación clínica de COVID-19**

En el caso de transmisión comunitaria, el diagnóstico de COVID-19 se basa en la historia epidemiológica y las características clínicas del paciente. La clasificación clínica puede determinar la gravedad de los casos de COVID-19 sospechados y confirmados.<sup>23</sup>

#### **CASO LEVE**

Cualquier persona con una infección respiratoria aguda con al menos dos de los siguientes síntomas y signos:

- a. Tos
- b. Malestar general
- c. Dolor de garganta
- d. Fiebre
- e. Congestión nasal

Se describen otros síntomas, como trastornos del gusto, trastornos del olor y erupciones cutáneas. No requiere hospitalización y se puede aislar en el hogar y realizar un seguimiento.

En casos leves sin factores de riesgo: monitorización remota y en casos leves con factores de riesgo: monitorización remota y presencial.<sup>23</sup>

## **CASO MODERADO**

Cualquier paciente con infección respiratoria aguda que cumpla alguna de las siguientes condiciones:

- a. Disnea o dificultad respiratoria
- b. Frecuencia respiratoria  $> 22$  respiraciones por minuto
- c. Saturación de oxígeno  $< 95\%$
- d. Alteración del nivel de conciencia (desorientación, confusión)
- e. Hipotensión arterial o shock
- f. Signos clínicos y radiológicos de neumonía
- g. Recuento linfocitario menor de 1000 células/ul

El caso moderado requiere hospitalización.<sup>23</sup>

## **CASO SEVERO**

Cualquiera que tenga una infección respiratoria aguda con dos o más de los siguientes criterios:

- a. Frecuencia respiratoria  $> 22$  respiraciones por minuto o  $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
- b. Alteración del nivel de conciencia
- c. Presión arterial sistólica menor a 100 mmHg o  $\text{PAM} < 65\text{ mmHg}$
- d.  $\text{PaO}_2 < 60\text{ mmHg}$  o  $\text{PaFiO}_2 < 300$
- e. Signos clínicos de fatiga muscular: aleteo nasal, uso de músculos accesorios, desbalance tóraco-abdominal
- f. Lactato sérico  $> 2\text{ mosm/L}$

El caso severo requiere hospitalización y manejo en área de cuidados críticos.<sup>23</sup>

## f) **Tratamientos específicos para COVID-19**

Los ensayos clínicos aleatorizados actualmente no tienen evidencia para recomendar tratamientos específicos para pacientes con infección por COVID-19 sospechada o confirmada. Podemos clasificar en dos grupos: fármacos usados por su potencial actividad antiviral, y otros que actúan como antiinflamatorios, para frenar o controlar el estado de hiperinflamación desencadenado por el virus. En este momento hay cientos de ensayos en marcha, y pocos datos concluyentes; hacemos un breve resumen de lo concluido hasta este momento:

### **FÁRMACOS CON ACTIVIDAD ANTIVIRAL<sup>24</sup>**

- ✓ **REMDESIVIR:** Análogo de nucleótido que interfiere con la polimerización del ARN del virus. Actualmente se administra vía iv, y el efecto adverso más frecuente es la hipotensión durante la infusión.
- Indicado en: Infectados > 12 años, que requieren oxigenoterapia, se encuentran en los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas y presentan al menos 2 criterios de gravedad de los 3 siguientes (FR > 24 rpm, Sat O<sub>2</sub> < 94%, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300).
- Contraindicado si: Necesidad de ventilación mecánica, o ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea), enfermedad hepática o renal grave, inestabilidad hemodinámica, fallo multiorgánico y embarazo.
- ✓ **ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-SARS-COV2:** bamlanivimab, casirivimab + imdevimab. Pueden ser útiles en pacientes con síntomas leves-moderados no hospitalizados que presenten alto riesgo de progresión de la enfermedad.
- ✓ **PLASMA DE CONVALECIENTES:** En ensayo clínico. Podría reducir la mortalidad administrado en los 3 primeros días de enfermedad.



- ✓ (Al principio se usó también lopinavir/ritonavir, interferón beta-1B y alfa-2B, ribavirina, favipiravir...)

## **AGENTES INMUNOMODULADORES Y ANTIINFLAMATORIOS<sup>24</sup>**

- ✓ **DEXAMETASONA:** Indicada en hospitalizados que precisan oxigenoterapia. En casos de marcado estado inflamatoria se emplean bolos de metilprednisolona o dexametasona.
- ✓ **INHIBIDORES DE LA IL-6: TOCILIZUMAB.** En algunos protocolos se recomienda en pacientes con empeoramiento respiratorio rápido y refractario y datos inflamatorios elevados (fiebre alta persistente, ferritina > 2000, IL6>40, D-dímeros > 1500, citopenias...). Puede producir neutropenia y se contraindica en diverticulitis complicada por riesgo de perforación intestinal. Las últimas recomendaciones de las guías no lo incluyen como tratamiento de uso habitual.
- ✓ Hay un ensayo en el que remdesivir + baricitinib (inhibidor de JAK quinasa) puede favorecer una recuperación más rápida que remdesivir solo.

### **g) Tratamiento antimicrobiano asociado y otros<sup>23</sup>**

- a. Administrar antibióticos si existe sospecha de una infección bacteriana concomitante.
- b. Administrar antivirales si existe sospecha de una infección por influenza concomitante.
- c. Evitar el uso de AINES.
- d. Profilaxis tromboembólica con HBPM: En todos los pacientes hospitalizados. Si presentan alto riesgo trombótico (enfermedad grave, dímero D muy elevado [ $>3.0$  mg/L], trombofilia, cirugía reciente o embarazadas) podría ser necesario intensificar la profilaxis, mientras que en los pacientes que no precisen ingreso hospitalario el uso de profilaxis se debe individualizar y considerar sólo en los pacientes con algún factor de riesgo trombótico personal y/ o familiar.

## **h) Medidas de prevención y control<sup>23</sup>**

- a. Distanciamiento social
- b. Realizar el lavado de manos
- c. Practicar higiene respiratoria y etiqueta de la tos.
- d. Uso obligatorio de mascarilla
- e. Vacunación de neumococo e influenza en población con factores de riesgo.

## **i) Vacuna**

La mayoría de las vacunas que se están desarrollando están basadas en la inducción de anticuerpos dirigidos a diferentes zonas de la proteína S (de forma que se minimice el posible efecto de las mutaciones).<sup>24</sup>

### **2.2.3. Hiperglucemia en pacientes COVID-19**

La unión de ECA2 por SARS - CoV - 2 en COVID - 19 también sugiere que la hiperglucemia no controlada prolongada, y no solo un historial de diabetes mellitus, puede ser importante en la patogénesis de la enfermedad<sup>25</sup>.

Se encontró que una historia conocida de diabetes (DM) e hiperglucemia son factores de riesgo independientes de morbilidad y mortalidad en el SARS-CoV-2. En un análisis de seguimiento de 135 pacientes, la glucosa plasmática en ayunas (GPA) alta fue un predictor independiente de la mortalidad por SARS. Se encontró diabetes en el 7,4% de una cohorte de pacientes hospitalizados con COVID-19 y pareció ser un factor de riesgo de gravedad de la enfermedad. Un historial de diabetes se asoció con el 22,5% de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) COVID - 19 frente al 5,9% de los ingresos fuera de la UCI en una serie de casos, y otra serie de casos reciente en la UCI informó 14 de 24 (58%) con

antecedentes de diabetes. Se encontró que la mortalidad de COVID-19 en pacientes con diabetes fue del 7,6% frente al 0,9% en pacientes sin comorbilidades.<sup>25</sup>

Una posible explicación de un vínculo entre la hiperglucemia y los niveles de ECA2 en la gravedad de la enfermedad COVID-19 podría explicarse por varias observaciones clínicas en el SARS y observaciones preclínicas en el ratón diabético NOD. Como se señaló anteriormente, los cambios potenciales en la glicosilación de la ECA2, así como la glicosilación de la proteína de pico viral, ambos posiblemente inducidos por hiperglucemia incontrolada, pueden alterar tanto la unión de la proteína de pico viral a ECA2 como el grado de respuesta inmune al virus.<sup>25</sup>

En un subconjunto de 39 pacientes que no tenían diabetes previa, no recibieron tratamiento con esteroides durante la hospitalización y que sobrevivieron al SARS, se encontró que los niveles de FPG durante la hospitalización disminuyeron antes del alta. Veinte de estos 39 (51%) pacientes tenían diabetes durante la hospitalización y, a los 3 años de seguimiento, solo 2 de 39 (5%) la tenían. El examen de la autopsia de un individuo no emparentado reveló altos niveles de expresión de ECA2 en el tejido alveolar del pulmón, las células de los islotes del páncreas, el corazón y el riñón. Esto sugirió un mecanismo de hiperglucemia transitoria inducida por una inflamación transitoria de las células de los islotes del páncreas por el SARS-CoV a través de la unión del SARS-CoV al ECA2 presente en las células de los islotes, lo que resultó en una diabetes mellitus insulín dependiente transitoria, que se resolvió con resolución. de la enfermedad.<sup>25</sup>

En un estudio de ratones diabéticos NOD, los niveles de proteína ECA2 en el pulmón estaban supuestamente elevados en comparación con los ratones de control y volvieron al nivel de control cuando se administró insulina. Al reducir los niveles de la diana de ECA2 glicosilada en el tejido pulmonar mediante el control glucémico, esto posiblemente podría reducir el número de sitios de unión viral glicosilada en el pulmón y, por lo tanto, posiblemente mejorar parte de la inflamación y los síntomas de la enfermedad COVID-19. Esto también sugiere una posible hipótesis del bucle paracrino para la infección por COVID-19, en la que el virus infecta el páncreas y el pulmón, lo que provoca hiperglucemia y regulación del alza de la ECA2 glicosilada en el pulmón, y una mayor inflamación y unión del virus. Por lo tanto, un control deficiente de la glucemia podría agravar la enfermedad.<sup>10</sup>

La ECA2 potencialmente alta y aberrantemente glicosilada en el pulmón, las vías respiratorias nasales, la lengua y la orofaringe en la hiperglucemia no controlada también podría servir como un aumento de los sitios de unión del virus del SARS - CoV - 2, lo que conduce a una mayor propensión a la infección por COVID - 19 y una mayor gravedad de la enfermedad.<sup>25</sup>

De ser cierto, esto aboga por un mejor control glucémico en pacientes con prediabetes y diabetes como un mecanismo potencial para ralentizar la propagación de COVID-19 y reducir la gravedad de los síntomas.<sup>25</sup>

Estudios descriptivos sugieren que muchos pacientes COVID-19 tienen hiperglucemia. Esto puede deberse a altos niveles de estrés, inflamación, falta de protocolos adecuados para el manejo de la glucosa y cambios en la dieta.<sup>26</sup>

Se ha reportado el uso de esteroides en hasta un 45% de los casos especialmente en pacientes graves, lo que puede ocasionar hiperglucemia. Por eso será importante controlar los niveles de glucosa en pacientes críticos COVID-19 y posiblemente agregar insulina a la terapia. El objetivo de glucosa de 140 a 180 mg/dL sugiere el inicio de la terapia con insulina con una hiperglucemia  $\geq 180$  mg/dl.<sup>26</sup>

Se ha sugerido que se debe lograr objetivos de glucosa en sangre  $< 180$  mg/dL en los pacientes diabéticos con COVID-19, sin provocar hipoglucemia, en ausencia de evidencia de lo contrario.<sup>26</sup>

La hiperglucemia, aguda o crónica y, más aún, cuando permanece no controlada se asocia con un aumento de la gravedad y la mortalidad en los pacientes infectados con SARS-CoV2.<sup>27</sup>

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. Hipótesis:**

##### **Hipótesis de investigación**

Es la hiperglucemia al ingreso factor predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 independiente del estado diabético, en el Hospital ESSALUD II-Cajamarca, período marzo 2020 – marzo 2021.

##### **Hipótesis nula**

No es la hiperglucemia al ingreso factor predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 independiente del estado diabético, en el Hospital ESSALUD II-Cajamarca, período marzo 2020 - marzo 2021.

##### **Hipótesis alternativas**

1. El principal valor de glucemia al ingreso que se asocia a mayor mortalidad, registrado en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 independiente del estado diabético, en el Hospital ESSALUD II-Cajamarca, período marzo 2020 – marzo 2021, será la glucemia mayor de 180 mg/dl.
2. El sexo que se relaciona a mayor mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 independiente del estado diabético, en el Hospital ESSALUD II-Cajamarca, período marzo 2020 – marzo 2021, será el sexo masculino.
3. El grupo de edad que se relaciona a mayor mortalidad, en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 independiente del estado diabético, en el Hospital ESSALUD II- Cajamarca, período marzo 2020 – marzo 2021, será el grupo de > 60 años.

#### **3.2. Variables**

- **Variable independiente:** Hiperglucemia al ingreso

- **Variable dependiente:** Mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19
- **Variables intervinientes:**
  - ✓ Edad del paciente
  - ✓ Sexo del paciente
  - ✓ Presencia de comorbilidades
  - ✓ Clasificación clínica
  - ✓ Resultados de laboratorio
  - ✓ Tratamiento específico

### **3.3. Operacionalización de las variables e indicadores**

#### **Variable 1:** Hiperglucemia al ingreso

La hiperglucemia se refiere a la glucemia en ayunas superior a 125 mg / dL y superior a 180 mg / dL 2 horas después de una comida. Se define hiperglucemia por estrés cuando la glucemia es >140 mg/dl.

**Tipo de variable:** Cuantitativa continua medible en escala de razón. Cuantitativa por la naturaleza numérica que tiene, continua porque puede asumir valores de los reales y medible en escala de razón ya que la variable puede asumir en valor del cero absoluto, en nuestro estudio esta variable será categorizada con el propósito de facilitar el análisis estadístico.

Sus dimensiones o categorías y sus definiciones operacionales e indicadores están consideradas en **Anexos**.

#### **Variable 2:** Mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19

Muertes en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Letalidad actual: 3,69%

**Tipo de variable:** Cualitativa dicotómica nominal. Porque está caracterizada por 2 eventos mutuamente excluyentes.

Sus dimensiones o categorías y sus definiciones operacionales e indicadores están consideradas en **Anexos**.

**Variables intervinientes:** Sus dimensiones o categorías y sus definiciones operacionales e indicadores están consideradas en **Anexos**.

### **3.4. Tipo y diseño del estudio:**

Es un estudio analítico observacional, tipo cohorte retrospectiva.

### **3.5. Población:**

Las Historias Clínicas completas de pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmados por prueba rápida y/o Tomografía, del Hospital ESSALUD II-Cajamarca. Para lo cual se toma como criterios de inclusión:

- ✓ Todos los pacientes con información completa, todos los pacientes atendidos durante el periodo de estudio.
- ✓ Mayores de 18 años.
- ✓ Pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 confirmado por prueba rápida y/o tomografía para COVID-19
- ✓ Pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, que cuenten con glucemia de ingreso.

Y como criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 menores de 18 años.



- ✓ Pacientes con diagnóstico de COVID-19; que según la clasificación clínica sea leve y no fueron hospitalizados.
- ✓ Pacientes con diagnóstico de COVID-19 críticamente enfermos.
- ✓ Pacientes que registren ingresos posteriores al ingreso que se considera para el estudio.

Estos criterios deben ser cumplidos por los pacientes que serán la muestra para el estudio.

### **3.6. Muestra**

Las Historias Clínicas completas de pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmados por prueba rápida y/o Tomografía, del Hospital ESSALUD II-Cajamarca, que cumplan los criterios de inclusión y de exclusión.

### **3.7. Técnicas de recolección de datos**

Se revisó las historias clínicas de los pacientes admitidos para el estudio, registrándose las glucemias de ingreso, así como comorbilidades, tratamientos previos, otros valores de laboratorio y que tratamiento específico se les fue instaurado, estos fueron consignados en la ficha de recolección de datos (**Anexos**). Luego se procedió a verificar en las mismas historias clínicas de los pacientes admitidos para el estudio cual fue el desenlace durante su estancia hospitalaria; si se recuperaron, fallecieron, fueron admitidos a UCI o si requirieron ventilación mecánica, estos también se registraron en la ficha de recolección de datos.

### **3.8. Procesamiento estadístico**

Los datos obtenidos de las historias clínicas se digitaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2016. Luego, se exportó la información al programa STATA 16.0 para Windows para

realizar el análisis estadístico correspondiente. Para el análisis univariado se empleó frecuencias y porcentajes para las variables categóricas de edad, sexo, comorbilidades, tratamiento previo para la diabetes, resultados de prueba rápida para COVID-19, clasificación clínica, laboratorio (linfocitos, hemoglobina, glucosa, creatinina y bun), tratamiento específico, estancia hospitalaria y desenlaces.

Para el análisis bivariado del desenlace hospitalario se usaron dos pruebas estadísticas. Para el cruce de desenlace hospitalario con edad, sexo, comorbilidades como hipertensión, diabetes, obesidad y dependiente/frágil, tratamiento para la diabetes (excepto insulina), resultados de prueba rápida, clasificación clínica, linfocitos, glucosa, creatinina y tratamiento específico (excepto hidroxiclороquina), se empleó la prueba estadística de Chi-cuadrado. Para el cruce de desenlace hospitalario con comorbilidades como Stroke, EPOC, enfermedad renal crónica, falla cardíaca, fibrilación auricular, demencia, dislipidemia, cáncer y arteriopatía coronaria, uso de insulina, hemoglobina, BUN, tratamiento específico con hidroxiclороquina y estancia hospitalaria, se empleó la prueba estadística de Test exacto de Fisher, para ambas pruebas estadísticas un valor de  $p < 0,05$  se considerará estadísticamente significativo. Finalmente, para el análisis de múltiples variables, con el propósito de ajustar la variable hiperglucemia al ingreso con las otras variables elegidas por criterio epidemiológico y las estadísticamente significativas en el análisis bivariado, se empleó la Regresión de Poisson con varianza robusta para determinar los RR crudos y ajustados con su intervalo de confianza al 95%.

### **3.9. Aspectos éticos:**

Entre los aspectos éticos basados para esta investigación se basa en la reforma de la declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos, realizada en la 64° Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013:

- ✓ El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
- ✓ En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- ✓ El ser humano tiene completa autonomía, intimidad y acceso a toda la información sobre la investigación.
- ✓ Estricta privacidad, anonimato y confidencialidad en el manejo de la información.

## IV. RESULTADOS

### 4.1. Características generales de los participantes del estudio

Se identificaron 858 pacientes que ingresaron por triaje del Servicio de COVID del Hospital ESSALUD II-Cajamarca en el periodo marzo 2020 – marzo 2021, de este total de pacientes 626 no contaron con registro de historia y solo 232 pacientes contaron con el mismo; de estos 232 pacientes, 10 pacientes no contaron con glucemia de ingreso y cumplen criterios de exclusión. Al final 222 pacientes entran al estudio, donde todos contaron con glucemia de ingreso, además todos tienen tomografía pulmonar compatible con COVID-19. **(Figura 1)**

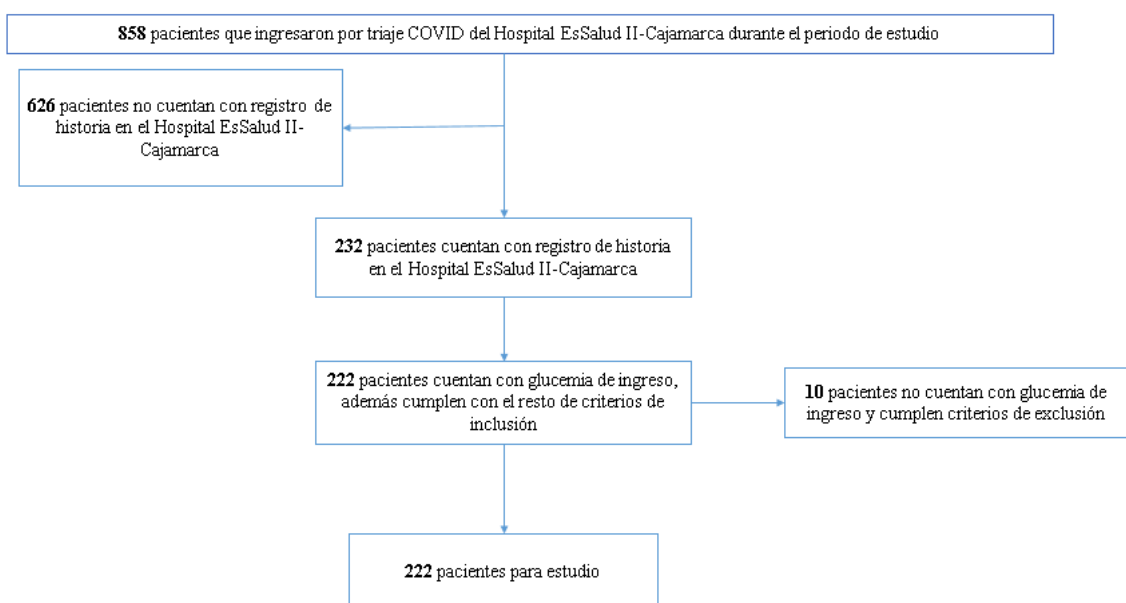


Figura 1: Diagrama de flujo de inclusión de pacientes para estudio

Tabla 1: Características epidemiológicas de los participantes del estudio

<b>VARIABLES</b>	<b>n (%)</b>
<b>Edad</b>	
18-29	20 (9,0)
30-59	81 (36,5)
>60	121 (54,5)
<b>Sexo</b>	
Femenino	109 (49,1)
Masculino	113 (50,9)
<b>Comorbilidades</b>	
Hipertensión	66 (29,7)
Diabetes	42 (18,9)
Obesidad	23 (10,4)
Dependiente/frágil/otra patología	18 (8,1)
Stroke	14 (6,3)
EPOC	11 (5,0)
Enfermedad renal crónica	5 (2,3)
Falla cardíaca	5 (2,3)
Fibrilación auricular	5 (2,3)
Demencia	5 (2,3)
Dislipidemia	4 (1,8)
Cáncer	4 (1,8)
Arteriopatía coronaria	1 (0,5)
<b>Tratamiento previo para la diabetes</b>	
Metformina	34 (15,3)
Sulfonilureas	20 (9,0)
Insulina	3 (1,4)

**Fuente:** Historias clínicas Hospital ESSALUD II-Cajamarca

El grupo mayoritario fueron los mayores de 60 años (54,5%) y el minoritario el grupo entre 18-29 años (9,0%). El 50,9% fueron varones y el 49,1% fueron mujeres. En cuanto a comorbilidades la hipertensión arterial fue la más prevalente (29,7%) seguida de la diabetes y obesidad, con 18,9% y 10,4% respectivamente, y como menos prevalentes se encontró a la arteriopatía coronaria, cáncer y dislipidemia, con 0,5%, 1,8% y 1,8% respectivamente. Los pacientes diabéticos que contaban con un régimen de tratamiento, se encontró que el 15,3%

usaba metformina, el 9,0% usaba sulfonilureas y el 1,4% usaba insulina., no se valoró la variable si usaban dos medicamentos o la combinación de las tres juntas.

Tabla 2: Características laboratoriales y clasificación clínica de los participantes del estudio

<b>VARIABLES</b>	<b>n (%)</b>
<b>Resultados prueba rápida</b>	
IgM+	108 (48,7)
IgG+	154 (69,4)
No reactivo	39 (17,6)
<b>Clasificación clínica</b>	
Leve	107 (48,2)
Moderado	98 (44,1)
Severo	17 (7,7)
<b>Recuento sanguíneo</b>	
<b>Linfocitos (x106 L)</b>	
< 800	46 (20,7)
800-1200	39 (17,6)
> 1200	137 (61,7)
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	
<12	7 (3,2)
12-13.5	21 (9,5)
13.6-15	85 (38,3)
>15	109 (49,1)
<b>Bioquímica</b>	
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	
<140	137 (61,7)
140-180	34 (15,3)
>180	51 (23,0)
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	
0.5-1	153 (68,9)
1.1-1.5	52 (23,4)
>1.5	17 (7,7)
<b>BUN (mg/dl)</b>	
6--25	8 (3,6)
>25	214 (96,4)

**Fuente:** Historias clínicas Hospital ESSALUD II-Cajamarca

En la identificación de la infección por COVID-19, la prueba serológica (prueba rápida) mostró que el 48,7% dio IgM+, el 69,4% dio IgG+ y un 17,6% dio no reactivo. Basándose

en la clasificación clínica del MINSA encontramos que el 48,2% fueron casos leves, 44,1% casos moderados y el 7,7% casos severos. En los exámenes de laboratorio, donde esta nuestra variable principal de estudio la glucemia al ingreso se encontró que el 61,7% tenía una glucemia <140 mg/dl, 15,3% tenía una glucemia entre 140-180 mg/dl y el 23,0% tenía una glucemia >180 mg/dl. El resto de parámetros de laboratorio arrojó en cuanto a linfocitos (<800), hemoglobina (<12g/dl), creatinina (>1,5 mg/dl) y BUN (>25 mg/dl), que el 20,7%, 3,2% 7,7% y 96,4% respectivamente de pacientes presentó estos parámetros.

Tabla 3: Tratamiento específico, estancia hospitalaria y desenlace de los participantes del estudio

<b>VARIABLES</b>	<b>n (%)</b>
<b>Tratamiento específico</b>	
Hidroxicloroquina	1 (0,5)
Azitromicina	196 (88,3)
Ivermectina	182 (82,0)
ATB diferente a azitromicina	178 (80,2)
Anticoagulación	120 (54,1)
Corticoides	122 (55,0)
<b>Estancia hospitalaria</b>	
<7 días	130 (58,6)
7-14 días	81 (36,5)
14-21 días	10 (4,5)
>21 días	1 (0,5)
<b>Desenlaces</b>	
Recuperado	149 (67,1)
Admisión a UCI	47 (21,2)
Ventilación mecánica	18 (8,1)
Fallecido	73 (32,9)

**Fuente:** Historias clínicas Hospital ESSALUD II-Cajamarca

Durante la hospitalización los pacientes del estudio recibieron un tratamiento específico, se encontró que sólo el 0,5% recibió hidroxycloroquina, mientras que el 88,3% recibió azitromicina, 82,0% recibió ivermectina, 80,2% recibió otros antibióticos aparte de

azitromicina como ceftriaxona, ceftazidima, vancomicina, piperacilina-tazobactam, clindamicina y levofloxacino, 54,1% recibió anticoagulación como enoxaparina y el 55,0% recibió corticoides como hidrocortisona o dexametasona. En cuanto a la estancia hospitalaria se obtuvo que la mayoría de pacientes tuvieron una estancia hospitalaria menor a los 7 días (58,6%), además solo el 0,5% tuvo una estancia hospitalaria >21 días. En el desenlace final el 32,9% de pacientes fallecieron durante su hospitalización, 21,2% ingresaron a la UCI y de dicho porcentaje el 8,1% requirió uso de ventilación mecánica.

#### **4.2. Características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales, manejo y estancia hospitalaria de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 comparando el desenlace hospitalario, modelo bivariado**

En este análisis bivariado entre las variables y el desenlace final, se analizó como las variables ya sea clínicas, laboratoriales o de tratamiento se relacionan con el desenlace final.

Tabla 4: Características epidemiológicas y clínicas de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 comparando el desenlace hospitalario, modelo bivariado

<b>Características</b>	<b>Recuperados n (%)</b>	<b>Fallecidos n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>			
18-29	19 (95,0)	1 (5,0)	<0,001
30-59	70 (86,4)	11 (13,6)	
>60	60 (49,6)	61 (50,4)	
<b>Sexo</b>			
Femenino	82 (75,2)	27 (24,8)	0,01
Masculino	67 (59,3)	46 (40,7)	
<b>Comorbilidades</b>			
Hipertensión	42 (63,6)	24 (36,4)	0,47
Diabetes	29 (69,0)	13 (31,0)	0,77
Obesidad	21 (91,3)	2 (8,7)	0,01
Dependiente/frágil	7 (38,9)	11 (61,1)	0,01
Stroke*	9 (64,3)	5 (35,7)	0,78



EPOC*	6 (54,5)	5 (45,5)	0,51
Enfermedad renal crónica*	4 (80,0)	1 (20,0)	1,000
Falla cardiaca*	1 (20,0)	4 (80,0)	0,04
Fibrilación auricular*	4 (80,0)	1 (20,0)	1,000
Demencia*	2 (40,0)	3 (60,0)	0,33
Dislipidemia*	4 (100,0)	0	0,31
Cáncer*	3 (75,0)	1 (25,0)	1,000
Arteriopatía coronaria*	1 (100,0)	0	1,000
<b>Tratamiento previo para la diabetes</b>			
Metformina	25 (73,5)	9 (26,5)	0,39
Sulfonilureas	14 (70,0)	6 (30,0)	0,77
Insulina*	3 (100,0)	0	0,55
<b>Clasificación clínica</b>			
Leve	107 (100,0)	0	
Moderado	38 (38,8)	60 (61,2)	<0,001
Severo	4 (23,5)	13 (76,5)	

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En La mayoría de las asociaciones entre variables se usó chi-cuadrado, salvo algunas en las que se usó Test exacto de Fisher (\*)

**Fuente:** Historias clínicas Hospital ESSALUD II-Cajamarca

Se encontró que las siguientes variables con un valor de p estadísticamente significativo, se relacionan al desenlace final: edad sobre todo la mayor de 60 años (50,4% fallecieron vs. grupo 18-29 años donde fallecieron sólo el 5,0%,  $p<0,001$ ), sexo masculino (40,7% fallecieron vs. sexo femenino donde fallecieron el 24,8%,  $p=0,01$ ). En cuanto a las comorbilidades la obesidad, paciente dependiente/frágil y falla cardiaca resultaron ser estadísticamente significativas. También se evidenció en la clasificación clínica que tener un cuadro clínico severo (76,5% fallecieron vs. cuadro clínico leve donde 0% fallecieron,  $p<0,001$ ).

Tabla 5: Características laboratoriales de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 comparando el desenlace hospitalario, modelo bivariado

<b>Características</b>	<b>Recuperados n (%)</b>	<b>Fallecidos n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Resultados prueba rápida</b>			
IgM+	76 (70,4)	32 (29,6)	0,32
IgG+	128 (83,1)	26 (16,9)	<0,001
No reactivo	0	39 (100,0)	<0,001
<b>Recuento sanguíneo</b>			
<b>Linfocitos (x10<sup>6</sup> L)</b>			
< 800	7 (15,2)	39 (84,8)	
800 - 1200	21 (53,8)	18 (46,2)	<0,001
> 1200	121 (88,3)	16 (11,7)	
<b>Hemoglobina (g/dl)*</b>			
< 12	2 (28,6)	5 (71,4)	
12 - 13.5	12 (57,1)	9 (42,9)	
13.6 - 15	68 (80,0)	17 (20,0)	0,003
> 15	67 (61,5)	42 (38,5)	
<b>Bioquímica sanguínea</b>			
<b>Glucosa (mg/dl)</b>			
< 140	115 (84,0)	22 (16,0)	
140-180	14 (41,2)	20 (58,8)	<0,001
> 180	20 (39,2)	31 (60,8)	
<b>Creatinina (mg/dl)</b>			
0.5 - 1	115 (75,2)	38 (24,8)	
1.1 - 1.5	34 (65,4)	18 (34,6)	<0,001
> 1.5	0	17 (100)	
<b>BUN (mg/dl)*</b>			
6--25	6 (75,0)	2 (25,0)	
> 25	143 (66,8)	71 (33,2)	1,000

BUN: Nitrógeno ureico en sangre. En La mayoría de las asociaciones entre variables se usó chi-cuadrado, salvo algunas en las que se usó Test exacto de Fisher (\*)

**Fuente:** Historias clínicas Hospital ESSALUD II-Cajamarca

En los hallazgos de laboratorio el recuento de linfocitos, hemoglobina, glucosa y creatinina resultaron ser estadísticamente significativos con valores de p de <0.001, 0.003, <0.001 y <0,001 respectivamente. En aquellos pacientes con linfocitos <800, fallecieron el 84,8% vs. aquellos pacientes con linfocitos >1200, donde fallecieron el 11,7%. Lo mismo se evidenció

con la hemoglobina, donde aquellos pacientes con hemoglobina <12 mg/dl fallecieron el 71,4% vs. aquellos pacientes con hemoglobina >15 mg/dl, donde fallecieron el 38,5%. En cuanto a la glucemia de ingreso se evidenció que aquellos pacientes con glucemia <140 mg/dl, fallecieron 16%, mientras que aquellos pacientes con glucemia entre 140-180 mg/dl y >180 mg/dl, fallecieron 58,8% y 60,8% respectivamente. Asimismo, se observó que aquellos pacientes con creatinina >1,5 mg/dl fallecieron el 100% vs. aquellos pacientes con creatinina entre 0,5-1 mg/dl, donde fallecieron el 24,8%.

Tabla 6: Características de manejo y estancia hospitalaria en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 comparando el desenlace hospitalario, modelo bivariado

<b>Características</b>	<b>Recuperados n (%)</b>	<b>Fallecidos n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Tratamiento específico</b>			
Hidroxicloroquina*	0	1(100,0)	0,33
Azitromicina	146 (74,5)	50 (25,5)	<0001
Ivermectina	145 (79,7)	37 (20,3)	<0001
ATB diferente a azitromicina	106 (59,6)	72 (40,4)	<0,001
Anticoagulación	55 (45,8)	65 (54,2)	<0,001
Corticoides	51 (41,8)	71 (58,2)	<0,001
<b>Estancia hospitalaria(días)*</b>			
< 7	81 (62,3)	49 (37,7)	0,1
07--14	61 (75,3)	20 (24,7)	
15--21	7 (70,0)	3 (30,0)	
>21	0	1 (100,0)	

ATB: antibiótico. En La mayoría de las asociaciones entre variables se usó chi-cuadrado, salvo algunas en las que se usó Test exacto de Fisher (\*)

**Fuente:** Historias clínicas Hospital ESSALUD II-Cajamarca

Se encontró que el uso de anticoagulación y corticoides se relacionaron estadísticamente con el desenlace final, de los pacientes que recibieron anticoagulación el 54,2% falleció y de los que recibieron corticoides el 58,2% falleció (p<0,001 en ambas asociaciones).

Este análisis bivariado nos permite demostrar que variables ya sea clínicas, laboratoriales o de tratamiento se relacionan estadísticamente al desenlace final, el objeto de esto es identificar que variables a parte de la de estudio (hiperglucemia al ingreso) se asocian a que el paciente se recupere o fallezca.

### 4.3. Relación de glucemia al ingreso y desenlaces durante la hospitalización

Tabla 7: Desenlaces según los niveles de glucemia al ingreso

<b>Desenlaces Glucemia al ingreso (mg/dl)</b>	<b>Fallecido n (%)</b>	<b>p</b>	<b>Admisión a UCI n (%)</b>	<b>p</b>	<b>Ventilación mecánica n (%)</b>	<b>p</b>
<140 mg/dl	22 (16,1)		28 (20,4)		11 (8,0)	
140-180 mg/dl	20 (58,8)	<0,001	8 (23,5)	0,92	4 (11,8)	0,64
>180 mg/dl	31 (60,9)		11 (21,6)		3 (5,9)	

**Fuente:** Historias clínicas Hospital ESSALUD II-Cajamarca

La mortalidad por todas las causas fue mayor en los pacientes con niveles de glucemia al ingreso > 180 mg / dl (60,9%) en comparación con los pacientes con niveles de 140 a 180 mg / dl (58,8%) o <140 mg / dl (16,1%), con un valor de p estadísticamente significativo <0.001, esto no se pudo demostrar con el desenlace de admisión a UCI o uso de ventilación mecánica, en donde se observa un valor de p no estadísticamente significativo 0.922 y 0.639 respectivamente.

#### 4.4. Análisis multivariado de factores predictores de mortalidad en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19.

Tabla 8: Análisis multivariado de factores predictores de mortalidad con regresión de Poisson

Variables	Fallecido (crudo)		Fallecido (ajustado)	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
<b>Edad (años)</b>				
18-29	Referencia			
30-59	2,7 (0,4 - 19,9)	0,33	1,7 (0,7 - 4,2)	0,27
>60	10,1 (1,5 - 69,0)	0,02	2,1 (0,9 - 5,0)	0,09
<b>Sexo</b>				
Femenino	Referencia			
Masculino	1,6 (1,1 - 2,4)	0,01	1,2 (0,9 - 1,6)	0,19
<b>Comorbilidad</b>				
Obesidad	0,2 (0,1 - 0,9)	0,04	0,3 (0,1-0,7)	0,01
Dependiente/frágil	2,0 (1,3 - 3,1)	0,001	0,8 (0,6 - 1,1)	0,18
Falla cardíaca	2,5 (1,6 - 4,0)	<0,001	1,9 (1,3 - 2,8)	0,001
<b>Recuento sanguíneo</b>				
Linfocitos (x106 L)				
<800	Referencia			
800-1200	0,5 (0,4 - 0,8)	0,001	0,7 (0,5 - 0,9)	0,02
>1200	0,1 (0,08 - 0,2)	<0,001	0,6 (0,4 - 0,9)	0,02
<b>Bioquímica sanguínea</b>				
Glucosa (mg/dl)				
<140	Referencia			
140-180	3,7 (2,3 - 5,9)	<0,001	1,9 (1,3 - 2,9)	0,002
>180	3,8 (2,4 - 5,9)	<0,001	2,4 (2 - 2,9)	0,001
Creatinina (mg/dl)				
0,5-1	Referencia			
1,1 - 1,5	1,4 (0,9 - 2,2)	0,16	1,3 (1,0 - 1,8)	0,09
>1,5	4,0 (3,1 - 5,3)	<0,001	1,5 (1,0 - 2,2)	0,03

RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; p: significancia estadística

**Fuente:** Historias clínicas Hospital ESSALUD II-Cajamarca

Con relación al modelo de múltiples variables (ajustado por edad, sexo, comorbilidades estadísticamente significativas, linfocitos, glucosa y creatinina), se encontró asociación entre glucemia de ingreso y mortalidad, glucemias de ingreso > 140 mg/dl mostraron un riesgo aumentado de mortalidad; 1,9 (IC95% 1,3-2,9) y 2,4 (IC95% 2,0-2,9) veces mayor riesgo de

muerte en glucemia de ingreso de 140-180 mg/dl y >180 mg/dl, respectivamente; tomando como referencia al grupo con glucemia de ingreso <140 mg/dl, aquel paciente con glucemia entre 140-180 mg/dl tiene 1,9 veces más riesgo de fallecer que aquel paciente con glucemia de ingreso <140 mg/dl, asimismo aquel paciente con glucemia de ingreso >180 mg/dl tiene 2,4 veces más riesgo de fallecer que aquel paciente con glucemia de ingreso <140 mg/dl, ambas asociaciones estadísticamente significativas ( $p=0,002$  y  $0,001$  respectivamente). Adicionalmente creatinina >1,5 mg/dl se asoció a 1,5 mayor mortalidad y tener falla cardíaca se asoció a 1,9 mayor mortalidad, ambas asociaciones estadísticamente significativas. No se encontró asociación con edad, sexo, obesidad, dependiente/frágil, linfocitos >800 ( $p>0,05$ ).

## V. DISCUSIÓN

La finalidad de este estudio fue determinar si la hiperglucemia al ingreso es factor predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 independiente del estado diabético, y esto permita tomar consideraciones y proponer estrategias para optimizar el manejo de los pacientes hospitalizados por COVID-19.

Nuestro estudio reporta una asociación entre glucemia de ingreso y mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, glucemias de ingreso  $> 140$  mg/dl mostraron un riesgo aumentado de mortalidad; 1,9 (IC95% 1,3-2,9) y 2,4 (IC95% 2,0-2,9) veces mayor riesgo de muerte en glucemia de ingreso de 140-180 mg/dl y  $>180$  mg/dl, respectivamente. Esto se reportó también en otros estudios donde muestran esta asociación. En España Carrasco F. et al, realizaron un estudio multicéntrico retrospectivo en el que participaron pacientes hospitalizados por COVID-19, donde encontraron que la hiperglucemia al ingreso (después de ajustar por edad, diabetes, hipertensión y otros factores de confusión) es un factor de riesgo independiente de mortalidad (GS  $> 180$  mg / dL: HR 1,50; IC del 95%: 1,31-1,73) (GS 140-180 mg / dl, HR 1,48, IC del 95%: 1,29-1,70)<sup>2</sup>. En Italia Fadini G. et al, encontraron que la glucosa al ingreso se correlacionó con la mayoría de los índices de gravedad clínica y su asociación con resultados adversos estuvo mediada principalmente por una peor función respiratoria<sup>4</sup>. Otro estudio en Italia realizado por Coppelli A. et al, encontró que la mortalidad fue mayor en pacientes con hiperglucemia (39,4% frente a 16,8%; índice de riesgo no ajustado [HR] 2,20; IC del 95%: 1,27-3,81;  $p = 0,005$ ) que en pacientes con glucosa normal (16,8%) y marginalmente en DM (28,6%; 1,73, 0,92-3,25,  $P = 0,086$ ), tras múltiples ajustes realizados por los investigadores, solo la hiperglucemia siguió siendo un predictor independiente (HR 1,80; IC del 95%: 1,03-3,15;  $P = 0,04$ )<sup>8</sup>. En China Wu J. et al encontraron

que la elevación del nivel de glucosa en sangre al ingreso fue un factor de riesgo independiente para la progresión a casos críticos / muerte entre los casos no críticos (HR = 1,30; IC del 95%: 1,03 a 1,63;  $p = 0,026$ )<sup>12</sup>. Otro estudio en China por Saand A. et al encontró que las tasas de mortalidad y ventilación mecánica fueron significativamente más altas en el grupo hiperglucémico con 31,4% frente a 16,6% ( $p = 0,001$ ) y 50,0% frente a 37,2% ( $p = 0,004$ ), respectivamente<sup>13</sup>. En Corea del Sur Liu Z. et al encontraron que la hiperglucemia en ayunas al ingreso es un predictor significativo para el pronóstico de pacientes gravemente enfermos con enfermedad por coronavirus 2019<sup>15</sup>. Otro estudio en Corea del Sur por Chang M. et al, demostró que niveles altos de glucemia plasmática predijeron significativamente la mortalidad en COVID-19, independientemente de una historia conocida de diabetes<sup>16</sup>. Todos los estudios reafirman la asociación hallada en este estudio, no se encontraron estudios que manifiesten que una glucemia de ingreso elevada no predijo mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, salvo un estudio europeo por Klonoff D. et al donde encontraron que tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia se asociaron con malos resultados en pacientes con COVID-19, sin embargo, es importante resaltar que estos hallazgos fueron en pacientes ingresados directamente a la UCI<sup>28</sup>.

Con respecto a los valores de glucemia al ingreso que se relacionan con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19, nuestro estudio encontró las asociaciones mencionadas párrafos anteriores, además la tasa de mortalidad hospitalaria fue del 16,1% (<140 mg / dL), 58,8% (140-180 mg) y 60,9% (> 180 mg / dL),  $p < 0,001$ ; estos hallazgos se apoyan en los resultados encontrados en España por Carrasco F. et al donde obtienen porcentajes parecidos a los encontrados en nuestro estudio la tasa de mortalidad hospitalaria fue del 15,7% (<140 mg / dL), 33,7% (140-180 mg) y 41,1% (> 180 mg / dL),  $p < 0,001$ <sup>2</sup>. Lo



importante a destacar aquí es que, a mayor valor de glucemia al ingreso, aumenta el porcentaje de fallecidos, especialmente evidente en el grupo de glucemia de ingreso  $>180$  mg/dl.

Por otro lado, nuestro estudio reveló que el sexo donde se observó mayor número de fallecidos fue el sexo masculino (40,7% vs. 24,8% en mujeres  $p=0,01$ ), sin embargo, esto se hace poco significativo al momento de calcular los RR ajustados ( $p=0,19$ ), esto se evidencio en un estudio peruano donde encontraron que el sexo masculino tuvo un RR de 0,78 en relación con la mortalidad<sup>29</sup>. Nuestros resultados sobre que el sexo masculino es el más afectado, se complementan con los estudios publicados<sup>23</sup>, donde se manifiesta que el sexo masculino tiene más riesgo de fallecer en comparación con el sexo femenino, este RR no fue significativo para nuestro estudio, quizás por el tamaño de la muestra o por sesgos durante la investigación, sin embargo, si se demostró cierta asociación entre sexo masculino y mortalidad en el análisis bivariado ( $p=0,01$ ).

Asimismo, si mencionamos la edad y su relación con la mortalidad, se observó que el mayor número de fallecidos se encontró en el grupo cuya edad era  $>60$  años (50,4%  $p<0,001$ ), sin embargo, esto se hace poco significativo al momento de calcular los RR ajustados ( $p=0,09$ ), nuestros resultados sobre que una edad  $>60$  años es la más afectado, se complementan con los estudios publicados<sup>23</sup>, donde se manifiesta que una edad  $>60$  años tiene más riesgo de fallecer en comparación con una edad menor a esta, este RR no fue significativo para nuestro estudio, quizás por el tamaño de la muestra o por sesgos durante la investigación, sin embargo si se demostró cierta asociación entre edad  $>60$  años y mortalidad en el análisis bivariado

( $p < 0,001$ ). Un estudio en Perú por Mejía F. et al, encontró que una edad  $>60$  años tiene 1,9 veces más riesgo de mortalidad en comparación con una edad  $<60$  años<sup>29</sup>.

Nuestro estudio no fue significativo para relacionar la hiperglucemia al ingreso y posterior ingreso a UCI y/o uso de ventilación mecánica ( $p=0,92$  y  $0,64$  respectivamente) (Tabla 3), esto se diferencia con los estudios encontrados, en donde la hiperglucemia al ingreso, además de predecir mortalidad, también predijo ingreso a la UCI y/o ventilación mecánica; por ejemplo, el gran estudio español SEMI-COVID demostró que la hiperglucemia al ingreso también se asocia con ventilación mecánica e ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>2</sup>.

## **VI. CONCLUSIONES**

- 1) El presente estudio evidenció que la hiperglucemia al ingreso ( $>140$  mg/dl) es predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.
  
- 2) Tener falla cardiaca y un valor de creatinina  $>1,5$  mg/dl aumentan el riesgo de fallecer por COVID-19.
  
- 3) El sexo masculino y la edad  $>60$  años se asocian a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.
  
- 4) No se evidenció relación entre los valores de glucemia al ingreso y la admisión a UCI y/o ventilación mecánica.

## **VII. RECOMENDACIONES**

1) Debido a que no existe mucha información a nivel nacional de como la hiperglucemia al ingreso predice mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, se recomienda realizar más estudios que permitan ampliar el conocimiento al respecto, estos estudios futuros deben ser estudios de análisis de supervivencia, que nos permitan graficar las curvas de supervivencia de Kaplan – Meier según los niveles de un factor de riesgo determinado, en este caso los niveles de glucemia al ingreso.

2) Actualmente la enfermedad de COVID-19 es un tema de salud mundial, por lo que es importante saber qué factores predicen mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19, para identificarlos a tiempo y así poder mejorar el pronóstico de dichos pacientes.

3) Asimismo, se recomienda no pasar por alto la hiperglucemia al ingreso, sino más bien detectarse y tratarse adecuadamente para mejorar los resultados de los pacientes con COVID-19 con y sin diabetes.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camacho-Saavedra, L. A. (2020). Hiperglucemia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2. *Revista De La Sociedad Peruana De Medicina Interna*, 33(4), 151-154. [<https://doi.org/10.36393/spmi.v33i4.562>].
2. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM et al; SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):103-116. doi: 10.1080/07853890.2020.1836566. PMID: 33063540; PMCID: PMC7651248.
3. Lazarus G, Audrey J, Wangsaputra VK, Tamara A, Tahapary DL. High admission blood glucose independently predicts poor prognosis in COVID-19 patients: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Dec 9; 171:108561. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108561. Epub ahead of print. PMID: 33310127; PMCID: PMC7725108.
4. Fadini GP, Morieri ML, Boscari F et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Oct; 168:108374. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108374. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32805345; PMCID: PMC7428425.
5. Liu SP, Zhang Q, Wang W et al. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Sep; 167:108338. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108338. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32712122; PMCID: PMC7377976.
6. Sachdeva S, Desai R, Gupta U et al. Admission Hyperglycemia in Non-diabetics Predicts Mortality and Disease Severity in COVID-19: a Pooled Analysis and Meta-summary of Literature. *SN Compr Clin Med*. 2020 Oct 12:1-6. doi: 10.1007/s42399-020-00575-8. Epub ahead of print. PMID: 33073173; PMCID: PMC7550017.
7. Singh AK, Singh R. At-admission hyperglycemia is consistently associated with poor prognosis and early intervention can improve outcomes in patients with COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Nov-Dec;14(6):1641-1644. doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.034. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32896795; PMCID: PMC7456191.
8. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M et al; Pisa COVID-19 Study Group. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated with Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care*. 2020 Oct;43(10):2345-2348. doi: 10.2337/dc20-1380. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32788285.
9. Chen J, Wu C, Wang X, Yu J, Sun Z. The Impact of COVID-19 on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 5; 11:574541. doi: 10.3389/fendo.2020.574541. PMID: 33123093; PMCID: PMC7570435.

10. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, Qiu K, Zhang J, Zeng T, Chen L, Zheng J. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct;22(10):1897-1906. doi: 10.1111/dom.14099. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32469464; PMCID: PMC7283710.
11. Wang S, Ma P, Zhang S et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020 Oct;63(10):2102-2111. doi: 10.1007/s00125-020-05209-1. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32647915; PMCID: PMC7347402.
12. Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, Yu Y, Si X, Yi H, Wang C, Liu Y, Xiao H, Zhou Q, Liu X, Yang D, Guan X, Li Y, Peng S, Sung J, Xiao H. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jun;8(1): e001476. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001476. PMID: 32503812; PMCID: PMC7298690.
13. Saand AR, Flores M, Kewan T, Alqaisi S, Alwakeel M, Griffiths L, Wang X, Han X, Burton R, Al-Jaghbeer MJ, Abi Fadel F. Does inpatient hyperglycemia predict a worse outcome in COVID-19 intensive care unit patients? *J Diabetes*. 2020 Nov 20;10.1111/1753-0407.13137. doi: 10.1111/1753-0407.13137. Epub ahead of print. PMID: 33216443; PMCID: PMC7753721.
14. Liu Z, Liu S, Wang Z, Liu C, Long F, Jin P. Relation between blood glucose and the prognosis of severe coronavirus disease 2019. *Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 May 28;45(5):530-535. English, Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2020.200182. PMID: 32879102.
15. Chang MC, Hwang JM, Jeon JH, Kwak SG, Park D, Moon JS. Fasting Plasma Glucose Level Independently Predicts the Mortality of Patients with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020 Sep;35(3):595-601. doi: 10.3803/EnM.2020.719. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32842719; PMCID: PMC7520580.
16. Mouri MI, Badireddy M. Hiperglucemia. [Actualizado el 10 de septiembre de 2020]. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 enero-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430900/>
17. Ilias I, Zabulienė L. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms. *Med Hypotheses*. 2020 Jun; 139:109699. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109699. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32240876; PMCID: PMC7203506.
18. Aleman Larissa, Guerrero Julia. Hiperglicemia por sepsis: del mecanismo a la clínica. *Rev. méd. Chile [Internet]*. 2018 Abr [citado 2021 Ene 14]; 146(4): 502-510. Disponible en:

- [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003498872018000400502&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872018000400502&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000400502>.
19. Camacho-Saavedra, L. A. (2020). Hiperglucemia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2. *Revista De La Sociedad Peruana De Medicina Interna*, 33(4), 151-154. [<https://doi.org/10.36393/spmi.v33i4.562>].
  20. Elgebaly MM, Arreguin J, Storke N. Targets, Treatments, and Outcomes Updates in Diabetic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jun; 28 (6): 1413-1420. [ PubMed]
  21. Pérez Á, Guillén A, Fraire I, Anica E, Briones J, Carrillo R. Actualidades en el control metabólico del paciente crítico: hiperglucemia, variabilidad de la glucosa, hipoglucemia e hipoglucemia relativa. *Cirugía y Cirujanos* [Internet]. 2017; 85(1): 93100. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741116301074>
  22. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diab Care*[Internet]. 2019; 43 (Supplement 1): S193-S202. Disponible en: [https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement\\_1/S193](https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S193)
  23. MINSA. DOCUMENTO TÉCNICO: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Personas Afectadas por COVID-19 en el Perú. 2020.
  24. Arthur Y Kim, MD, Rajesh T Gandhi, MD. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): Manejo en adultos hospitalizados. Uptodate. Revisión de la literatura vigente hasta: diciembre de 2020. | Última actualización de este tema: 25 de enero de 2021.
  25. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):770-775. doi: 10.1002/jmv.25887. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32293710; PMCID: PMC7262330.
  26. Al-Jaghbeer M, Lansang M. Manejo de la hiperglucemia en el paciente crítico con COVID-19. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2020.
  27. Singh A, Singh R. Does poor glucose control increase the severity and mortality in patients with diabetes and COVID-19? *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020
  28. Klonoff DC, Messler JC, Umpierrez GE, Peng L, Booth R, Crowe J, Garrett V, McFarland R, Pasquel FJ. Association Between Achieving Inpatient Glycemic Control and Clinical Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19: A Multicenter, Retrospective Hospital-Based Analysis. *Diabetes Care*. 2020 Dec 15: dc201857. doi: 10.2337/dc20-1857. Epub ahead of print. PMID: 33323475.
  29. Mejia F. Et al. Clinical features and prognostic factors related to mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *Acta méd. Perú* [Internet]. 2020 Oct [citado 2021 mayo 16]; 37(4): 437-446. Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/858/1187>

## ANEXOS

<b>Operacionalización de la variable Hiperglucemia al ingreso</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Fuente</b>
<b>Hiperglucemia al ingreso</b>	La hiperglucemia se refiere a la glucemia en ayunas superior a 125 mg / dL y superior a 180 mg / dL 2 horas después de una comida.	-<140 mg/dl -140 – 180 mg/dl ->180 mg/dl	Cualitativa	-Historia clínica -Base de datos

<b>Operacionalización de la variable Mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Fuente</b>
<b>Mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19</b>	Muertes en pacientes con diagnóstico de COVID-19.  Letalidad actual:  3,69%	-Fallece -No Fallece	Cualitativa	-Historia clínica -Base de datos



### Operacionalización de las variables intervinientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Fuente
<b>Condiciones asociadas</b>	Edad del paciente, según sala situacional de COVID-19 en Perú según Minsa, a partir de 60 años arriba la mortalidad aumenta	-18 – 29 años -30 – 59 años ->60 años	Cualitativa	-Historia clínica -Base de datos
	Sexo del paciente, según sala situacional de COVID-19 en Perú según Minsa, el sexo masculino tiene la mayor tasa de mortalidad	-Femenino -Masculino	Cualitativa	-Historia clínica -Base de datos
	Presencia de comorbilidades,	a. Diabetes b. Hipertensión c. Dislipidemia	Cualitativa	-Historia clínica

---

según Norma	d. Obesidad	-Base de datos
Técnica del	e. Demencia	
MINSA, existen	f. Enfermedad	
comorbilidades	arterial periférica	
que contribuyen	g. Enfermedad	
a un peor	pulmonar	
pronóstico de los	obstructiva	
pacientes	crónica	
infectados por	h. Fibrilación	
COVID-19:	auricular	
-Enfermedad	i. Arteriopatía	
cardiovascular	coronaria	
(10,5 %)	j. Falla cardiaca	
-Diabetes (7,3	k. Enfermedad renal	
%)	crónica	
-Enfermedad	l. Stroke	
pulmonar	m. Cáncer	
crónica (6,3 %)	n. Pacientes	
-HTA (6,0 %)	dependientes/	
-Cáncer (5,6 %)	frágiles	

---

Tratamiento previo para la diabetes, medicamentos para la diabetes que están consumiendo los pacientes antes de su admisión.	a. Metformina b. Sulfonilureas c. Insulina	Cualitativa	-Historia clínica -Base de datos
Resultados prueba rápida COVID-19 y resultados de imagen	a. IgM+ b. IgG+ c. No reactivo d. Imagen compatible	Cualitativa	-Historia clínica -Base de datos
Clasificación clínica, permite determinar el nivel de severidad de los casos sospechosos y confirmados de	<b>-CASO LEVE:</b> al menos dos +Tos +Malestar general +Dolor de garganta +Fiebre +Congestión nasal  <b>-CASO MODERADO:</b> al menos uno +Disnea o dificultad respiratoria	Cualitativa	-Historia clínica -Base de datos

---

COVID-19, así como la definición del lugar más adecuado para su manejo.

- +Frecuencia respiratoria > 22 respiraciones por minuto
- +Saturación de oxígeno < 95%
- +Alteración del nivel de conciencia (desorientación, confusión)
- +Hipotensión arterial o shock
- +Signos clínicos y radiológicos de neumonía
- +Recuento linfocitario menor de 1000 células/ul

**-CASO SEVERO:**

dos o más

- +Frecuencia respiratoria > 22 respiraciones por minuto o PaCO<sub>2</sub> < 32mmHg
- +Alteración del nivel de conciencia
- +Presión arterial sistólica menor a 100 mmHg o PAM < 65 mmHg
- +PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg o PaFiO<sub>2</sub> < 300
- +Signos clínicos de fatiga muscular: aleteo nasal, uso de músculos accesorios,

---

	disbalance tóraco-abdominal +Lactato sérico > 2 mosm/L		
Resultados de laboratorio, valores de parámetros laboratoriales que aumentan la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19.	a. Linfopenia <800 b. Hemoglobina <10 g/dL c. Creatinina, mg/dL d. PCR >60 mg/L	Cualitativa	-Historia clínica -Base de datos
Tratamiento específico	a. Hidroxicloroquina b. Azitromicina c. Ivermectina d. ATB diferente a Azitromicina e. Anticoagulación f. Corticoides	Cualitativa	-Historia clínica -Base de datos
Días de estancia hospitalaria, días que transcurre desde el ingreso hasta el	a. <7 días b. 7 – 14 días c. 14 – 21 días d. >21 días	Cualitativa	-Historia clínica -Base de datos

---

desenlace final:  
recuperado o  
fallecido, ambos  
grupos incluyen  
a pacientes que  
ingresaron a UCI  
y/o requirieron  
ventilación  
mecánica

---

---

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

---

**1. NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA:**

---

**2. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:**

---

a. EDAD:

---

b. SEXO: M ( )    F ( )

---

**3. HISTORIAL MÉDICO:**

---

1. Diabetes..... ( )

---

2. Hipertensión..... ( )

---

3. Dislipidemia..... ( )

---

4. Obesidad..... ( )

---

5. Demencia..... ( )

---

6. Enfermedad arterial periférica..... ( )

---

7. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica..... ( )

---

8. Fibrilación auricular..... ( )

---

9. Arteriopatía coronaria..... ( )

---

10. Falla cardíaca..... ( )

---

11. Enfermedad renal crónica..... ( )

---

12. Stroke..... ( )

---

13. Cáncer..... ( )

---

14. Pacientes dependientes / frágiles/otra patología..... ( )

---

---

**4. TRATAMIENTO PREVIO PARA LA DIABETES:**

---

1. Metformina..... ( )

---

2. Sulfonilureas..... ( )

---

3. iDPP4..... ( )

---

4. iSGLT2..... ( )

---

5. arGLP1..... ( )

---

6. Insulina..... ( )

---

---

**5. RESULTADOS PRUEBA RÁPIDA COVID-19:**

---

1. IgM +..... ( )

---

2. IgG +..... ( )

---

3. No reactivo..... ( )

---

---

**6. CLASIFICACIÓN CLÍNICA:**

---

---

**7. RECuento SANGUÍNEO:**

---

**a. Recuento de linfocitos:**

---

ü <800..... ( )

---

ü 800 – 1200..... ( )

---

ü >1200..... ( )

---

---

**b. Hemoglobina:.....**

---

---

**8. BIOQUÍMICA:**

---

a. Glucosa (mg/dl): .....

---



---

b. Creatinina (mg/dl): .....

---

c. Urea (mg/dl) o BUN: .....

---

d. PCR (mg/dl): .....

---

---

**9. HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS:**

---

---

---

**10. TRATAMIENTO ESPECÍFICO:**

---

a. Hidroxicloroquina: ..... ( )

---

b. Azitromicina: ..... ( )

---

c. Ivermectina: ..... ( )

---

d. ATB diferente a Azitromicina: ..... ( )

---

e. Anticoagulación: ..... ( )      f. Corticoides:..... ( )

---

---

**11. DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA: .....**

---

---

**12. RESULTADO FINAL DEL PACIENTE:**

---

1. Recuperado.....( )

---

2. Admisión a UCI..... ( )

---

3. Ventilación mecánica..... ( )

---

4. Fallecido..... ( )

---