



## Artículo Original

# Glucemia de ingreso asociada a mortalidad y estancia hospitalaria en un servicio multidisciplinario de un hospital nacional peruano

## Admission glycemia associated with mortality and hospital stay in a multidisciplinary service of a Peruvian national hospital

DOI

Víctor Raúl García-Ruiz<sup>1,3,6</sup>; Julio César Álvarez-Gamero<sup>1,4,6</sup>; Carolina Salas-Rodríguez<sup>1,5,6</sup>; Fernando Quinto-Reyes<sup>1,3,6</sup>; Sofía Sáenz-Bustamante<sup>2,3,6</sup>; José Luis Paz-Ibarra<sup>1,3,6</sup>

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.154.1555>

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la asociación entre glucemia de ingreso y desenlaces adversos en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital nacional peruano. **Material y Métodos:** Estudio observacional tipo cohorte retrospectiva. Se revisaron historias clínicas electrónicas de pacientes hospitalizados por COVID-19 en un servicio de especialidades. Los pacientes se clasificaron según niveles de glucemia al ingreso:  $\leq$  y  $>140$ mg/dL; el desenlace primario fue mortalidad y el secundario un compuesto que incluyó mortalidad, shock séptico, ventilación mecánica o traslado a UCI. Se evaluó la estancia hospitalaria y se realizó un subanálisis de regresión logística multivariada en pacientes diabéticos. **Resultados:** Se evaluaron 169 pacientes, media de edad 61 años, 64.5% varones. 71% presentaban alguna comorbilidad, siendo las más frecuentes: hipertensión arterial (34%), obesidad (30%), diabetes (26%). El 70% presentó gravedad tomográfica. La mediana de glucemia de ingreso fue 126.5mg/dL (RIC: 109-157mg/dL), uno de cada 3 presentó glucemia  $>140$ mg/dL. La tasa de mortalidad fue 9700 muertes por cada 100 000 personas-semana, con frecuencia de 21.3%. No se encontró diferencia significativa entre hiperglucemia y normoglucemia, tanto en mortalidad como desenlace compuesto. Los pacientes con hiperglucemia de ingreso presentaron mayor estancia hospitalaria que los normoglucémicos (19 días vs 13 días,  $p<0.01$ ). En subanálisis con regresión logística multivariada para desenlace compuesto en pacientes diabéticos, una glucemia  $>180$ mg/dL presentó OR de 6.42 (IC95%: 1.07-38.6), ajustado a edad y a gravedad clínica de ingreso. **Conclusiones:** La hiperglucemia al ingreso se asoció a mayor estancia hospitalaria, y los pacientes diabéticos con hiperglucemia  $>180$ mg/dL presentaron un riesgo 6 veces mayor de presentar desenlace adverso.

**Palabras Clave:** Glucemia; Diabetes Mellitus; COVID-19; SARS-CoV-2, mortalidad, ventilación mecánica, estancia hospitalaria (Fuente: DeCS-BIREME).

### ABSTRACT

**Objective:** Evaluate the association between glycemia on admission and adverse outcomes in hospitalized patients with COVID19 in a Peruvian national hospital. **Material and Methods:** Retrospective, observational cohort study. We collected data from electronic medical records of COVID19 patients in a medical specialties service. Patients were classified according to blood glucose levels on admission:  $\leq$  and  $>140$ mg/dL. Primary outcome was mortality, and the secondary a composite that included mortality, septic shock, mechanical ventilation, or transfer to ICU. We also evaluated hospital stay and a multivariate logistic regression sub analysis was performed in diabetic patients.

**Results:** 169 patients were evaluated. The mean age was 61 years, 64.5% were male. 71% had at least one comorbidity, the most frequent: arterial hypertension (34%), obesity (30%) and diabetes (26%). 70% presented

### FILIACIÓN

1. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins , EsSalud, Lima, Perú.
2. Instituto Nacional de Ciencias Médica y Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México
3. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
4. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
5. Universidad Privada Ricardo Palma, Lima, Perú.
6. Médico especialista en Endocrinología.

### ORCID

1. Víctor Raúl García-Ruiz / [0000-0002-6846-7630](https://orcid.org/0000-0002-6846-7630)
2. Julio César Álvarez-Gamero / [0000-0002-6861-5699](https://orcid.org/0000-0002-6861-5699)
3. Carolina Salas-Rodríguez / [0000-0002-5049-741X](https://orcid.org/0000-0002-5049-741X)
4. Fernando Quinto-Reyes / [0000-0002-2064-6509](https://orcid.org/0000-0002-2064-6509)
5. Sofía Sáenz-Bustamante / [0000-0003-2932-380X](https://orcid.org/0000-0003-2932-380X)
6. José Luis Paz-Ibarra / [0000-0002-2851-3727](https://orcid.org/0000-0002-2851-3727)

### CORRESPONDENCIA

Víctor Raúl García Ruiz  
Dirección: Av. Edgardo Rebagliati 490, Jesús María 15072. Lima-Perú  
Teléfono: +51 969428007

### EMAIL

[vrsgarcia16@gmail.com](mailto:vrsgarcia16@gmail.com)

### CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan conflictos de interés.

### FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento

### CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

VGR, CSR, JAG, FQR, JPI han participado por igual en la concepción del protocolo, recolección de datos, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final del mismo. SSB ha participado en el procesamiento de los datos, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final del mismo.

### REVISIÓN DE PARES

Recibido: 13/06/2022  
Aceptado: 30/10/2022

### COMO CITAR

García-Ruiz VR, Álvarez-Gamero J, Salas-Rodríguez C, Quinto-Reyes F, Sáenz-Bustamante S, Paz-Ibarra J. Glucemia de ingreso asociada a mortalidad y estancia hospitalaria en un servicio multidisciplinario de un hospital nacional peruano. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 6 de febrero de 2023 [citado 15 de abril de 2023];15(4). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2022.154.1555](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.154.1555)



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.  
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109  
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731  
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa  
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

tomographic gravity. Median blood glucose at admission was 126.5mg/dL (IQR: 109-157mg/dL), one of every 3 had blood glucose levels >140mg/dL. Mortality rate was 9700 deaths per 100000 person-weeks, with a frequency of 21.3%. No significant difference was found between hyperglycemia and normoglycemia, mortality and in composite outcome. Patients with hyperglycemia on admission had longer hospital stay than normoglycemic patients (19 vs 13 days,  $p < 0.01$ ). In sub-analysis with multivariate logistic regression for composite outcome among diabetic patients, admission blood glucose >180mg/dL presented OR of 6.42 (95% CI: 1.07-38.6) for composite outcome, adjusted for age and clinical severity at admission. **Conclusions:** Hyperglycemia at admission was associated with a longer hospital stay and diabetic patients with hyperglycemia >180mg/dL had a 6-fold increased risk of presenting an adverse outcome.

**Keywords:** Blood Glucose; Diabetes Mellitus; COVID-19; SARS-CoV-2, Mortality, Mechanical Ventilation, Hospital Stay. (Source: DeCS-BIREME).

## INTRODUCCIÓN

En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud designó el nombre de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) al síndrome respiratorio agudo severo causado por el nuevo coronavirus: SARS-CoV-2<sup>(1)</sup>. Al momento de esta redacción, se informó que el Perú era el segundo país con mayor mortalidad por cien mil habitantes. (Total fallecidos 39 044)<sup>(2)</sup>.

La diabetes mellitus (DM) se ha reportado como una de las comorbilidades más importantes relacionadas con la gravedad de las infecciones por coronavirus patógenos humanos: SARS-CoV-1, virus del Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS por sus siglas en inglés "Middle East Respiratory Syndrome") y el nuevo SARS-CoV-2; describiéndola como la segunda comorbilidad más común asociada a COVID-19<sup>(3-5)</sup> con prevalencias de 8,2% a 9,7<sup>(6,7)</sup>. La DM no parece aumentar el riesgo de infección por SARS-CoV-2, pero sí se ha relacionado con formas más graves de esta infección<sup>(8)</sup>, progresión de la enfermedad, mortalidad<sup>(9)</sup> y complicaciones graves como falla multiorgánica<sup>(10)</sup>.

Asimismo, se ha evaluado el efecto deletéreo de la hiperglucemia (glucemia > 140 mg/dl) en los pacientes hospitalizados, con o sin antecedente de DM<sup>(11)</sup>. La hiperglucemia, por sí misma, resulta perjudicial para el control de la viremia y la inflamación, ocasionando mayor morbilidad y mortalidad<sup>(12-14)</sup>. En pacientes con COVID-19, la hiperglucemia al ingreso hospitalario se ha relacionado con un mayor riesgo de ingreso a UCI, ventilación mecánica y muerte comparado con pacientes que no tenían hiperglucemia al ingreso<sup>(15,16)</sup>.

El objetivo del presente estudio fue determinar la relación entre glucemia al ingreso y desenlaces adversos en pacientes hospitalizados con COVID-19.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Estudio observacional de tipo cohorte retrospectiva, se recopiló anónimamente datos procedentes de historias clínicas electrónicas. El estudio se notificó y contó con la aprobación del comité de ética institucional del Hospital Edgardo Rebagliati Martins; además de ajustarse a la normativa ética de la Declaración de Helsinki de 1975.

### Población de estudio

El estudio se realizó en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins

(HNERM), Lima, Perú, centro de referencia a nivel nacional. Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 de gravedad moderada a severa, hospitalizados en un servicio COVID-19 a cargo de un equipo multidisciplinario liderado por un médico neumólogo en trabajo conjunto con endocrinólogos, reumatólogos, inmunólogos durante los meses de abril a junio del 2020. Dicha confirmación se realizó, según documento técnico de salud<sup>(17)</sup> mediante: 1) detección de anticuerpos con ensayo inmunocromatográfico para la detección cualitativa de los mismos contra SARS-CoV-2 y/o 2) prueba de reacción en cadena de la polimerasa de hisopado nasofaríngeo (RT-PCR) positiva, y 3) tomografía axial computarizada pulmonar con informe compatible con hallazgos sugestivos de SARS-CoV-2. Se excluyeron pacientes con historia clínica incompleta, y aquellos sin desenlace hasta el final del seguimiento.

### Recolección de datos

Se revisaron 169 historias clínicas electrónicas y el tiempo de seguimiento se contabilizó desde el día de ingreso hasta el alta hospitalaria o fallecimiento del paciente. El alta se basó en criterios netamente clínicos<sup>(17)</sup>. El equipo multidisciplinario en consenso considero los siguientes factores: 1) tolerancia oral, 2) ausencia de fiebre más de 3 días y 3) mejoría clínica respiratoria con saturación de oxígeno mayor a 93% sin apoyo oxigenatorio por más de 24 horas<sup>(15)</sup>.

Se registró la glucemia de ingreso al hospital, definida como la primera determinación de glucosa sérica realizada dentro de las 24 horas después de su admisión. No se excluyó pacientes que previamente hayan recibido medicación que podría alterar los valores de glucemia. Se registraron variables demográficas, comorbilidades, criterios laboratoriales de gravedad propuestos por Zheng Z y Ponti (lactato deshidrogenasa > 250U/L, ferritina > 500ng/ml, PCR > 10ug/ml, TGO > 50U/L, linfocitos < 1000células/uL y dímero D > 1mg/ml), índice de severidad tomográfica escala de COVID-19 Reporting and Data System (CORADS), hemoglobina glicosilada y tratamiento prescrito. Se estableció la gravedad clínica del ingreso de acuerdo al documento técnico elaborado por el ministerio de salud peruano: caso moderado y caso severo para efectos de este estudio<sup>(17)</sup>. (Ver material suplementario: Documento técnico de salud. Resolución Ministerial N° 139-2020-MINSA).

### Definición de desenlaces

El desenlace primario fue muerte por COVID-19 (definida como mortalidad durante la hospitalización en los pacientes

del servicio). El desenlace secundario fue un compuesto, utilizado en otros estudios de COVID-19<sup>(15,16)</sup>, conformado por: mortalidad, shock séptico, ventilación mecánica o traslado a unidad de cuidados intensivos (UCI). Se evaluó la estancia hospitalaria entre los sobrevivientes.

### Análisis estadístico

Se registró la base de datos en el programa Excel Microsoft 2020 y posteriormente se analizó en el programa Stata SE, v 14.0 (StataCorp, College Station, TX, USA). Las variables categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes; las variables cuantitativas se resumieron en medianas (P50) y rango intercuartílico (RIC) o en media (x) y desviación estándar (DE) según la normalidad de su distribución. Para la comparación de proporciones se utilizaron las pruebas estadísticas chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher; test de U-Mann Whitney o T de Student para la comparación con variables cuantitativas, según la normalidad de la distribución de la variable evaluada; y test de rangos logarítmicos para la comparación de densidades de incidencia. Finalmente, se realizó un análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre glucemia de ingreso con el desenlace compuesto entre población DM. Se consideró un nivel de significancia si el valor  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se evaluaron 169 pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19 en área no UCI, con edad promedio de  $61 \pm 12,1$  años, donde el 64,5% fueron del sexo masculino, 71,3% presentaban por lo menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial (HTA) con 33,7%, obesidad con 29,9% y DM con 25,8%. Según las características de ingreso, la mediana de tiempo de enfermedad fue de 7 días (RIC: 6 a 10), presentando 1 de cada 4 pacientes características de severidad clínica al ingreso. Los síntomas más frecuentes fueron disnea, tos y fiebre con frecuencias de 72%, 62% y 60% respectivamente. Respecto a la analítica notamos mayor porcentaje de LDH y ferritinas elevadas. La gravedad imagenológica según CORADS, más del 80% presentaron CORADS 4-5. Los tratamientos iniciales para toda la cohorte, fueron principalmente la prescripción de corticoides, enoxaparina y oxigenoterapia. La mediana de glucemia de ingreso fue de 126,5 mg/dL (RIC: 109 a 157), 1 de cada 3 pacientes presentó glucemia mayor a 140 mg/dL; se contó con la determinación de HbA1c en el 10% de la muestra (18/169), con promedio de  $7,75 \pm 1,4\%$ .

Según la definición de hiperglucemia en paciente hospitalizado<sup>(11)</sup>, dividimos la muestra en pacientes con glucemia de ingreso menor ( $n=113$ ) y mayor de 140 mg/dL ( $n=56$ ), en la Tabla 1 se presentan los datos demográficos, características clínicas y paraclínicas para estos dos grupos. Encontramos que, en el grupo con hiperglucemia, la media de edad es significativamente mayor que en normoglucémicos ( $63,9 \pm 12,4$  vs  $59,4 \pm 11,9$  años,  $p < 0,05$ ), así como la frecuencia de HTA y DM fue mayor en hiperglucemia que en normoglucemia (50% vs 25%,  $p < 0,005$  y 54% vs 12%,  $p < 0,001$ ; respectivamente). En cuanto a las características de presentación clínica, existió diferencia significativa en el reporte de tos, siendo más frecuente en el grupo de normoglucémicos. En la descripción de características laboratoriales y radiográficas, no se encontró diferencias

estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Tabla 1. Características basales de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el HNERM periodo mayo-junio 2020, según estado glucémico de ingreso.**

Datos ingreso	n (%)	≤ 140 mg/dL (n=113)	> 140 mg/dL (n=56)	p-valor
<b>Edad (años) X ± DE</b>	<b>60,9 ± 12,2</b>	<b>59,4 ± 11,9</b>	<b>63,9 ± 12,4</b>	<b>&lt;0,05a</b>
> 60 años	86 (50,9)	53 (46,9)	33 (58,9)	0,141 <sup>b</sup>
<b>Género</b>				
Masculino	109(64,5)	72 (63,7)	37 (66,1)	0,76 <sup>b</sup>
<b>Comorbilidades</b>				
Ninguna	48(28,7)	38 (34,2)	10 (17,9)	0,003 <sup>b</sup>
Una	64(38,3)	46 (41,4)	18 (32,1)	
Dos o más	55(33)	27 (24,3)	28 (50,0)	
Hipertensión Arterial	56(33,7)	28 (25,2)	28 (50,9)	<0,005 <sup>b</sup>
Obesidad	50(29,9)	31 (27,9)	19 (33,9)	0,424 <sup>b</sup>
Diabetes Mellitus	43(25,8)	13 (11,7)	30 (53,6)	<0,001 <sup>b</sup>
ASMA/EPOC	11(6,6)	10 (9,0)	1 (1,8)	0,101 <sup>c</sup>
Tiempo enfermedad (días)P50(RIC)	7 (6-10)	7 (6-10)	7 (5-10)	0,529 <sup>d</sup>
<b>Síntomas de presentación</b>				
Disnea	122(72,2)	80 (70,8)	42 (75,0)	0,566 <sup>b</sup>
Tos	104(61,9)	77 (68,1)	27 (48,2)	<0,05 <sup>b</sup>
Fiebre	101(60,1)	87 (62,1)	15(51,7)	0,204 <sup>b</sup>
Malestar general/mialgias	57(33,9)	37 (32,7)	20 (35,7)	0,701 <sup>b</sup>
Odinofagia	25(14,9)	20 (14,3)	5 (17,2)	0,649 <sup>c</sup>
Diarrea/náuseas	19(11,3)	12 (10,6)	7 (12,5)	0,797 <sup>c</sup>
Cefalea	15(8,9)	13 (11,5)	2 (3,6)	0,148 <sup>c</sup>
Dolor torácico	9(5,36)	5 (4,4)	4 (7,1)	0,481 <sup>c</sup>
Congestión nasal	7(4,2)	4 (3,5)	3 (5,4)	0,686 <sup>c</sup>
Anosmia	2(1,2)	0 (0)	2 (3,6)	0,108 <sup>c</sup>
T. sensorio/desorientación	2(1,2)	1 (0,9)	1 (1,8)	0,554 <sup>c</sup>
Disgeusia	1(0,6)	1(0,9)	0 (0)	1,0 <sup>c</sup>
<b>Gravedad clínica</b>				
Moderado	123(74,1)	81 (73,0)	42 (75,0)	0,779 <sup>b</sup>
Severo	44 (26,4)	30 (27,03)	14 (25,0)	
<b>Gravedad Laboratorial</b>				
LDH > 250	135(82,3)	92 (82,9)	43 (81,1)	0,828 <sup>c</sup>
Ferritina >500 mg/dl	111(68,1)	73 (65,8)	38 (71,7)	0,447 <sup>b</sup>
PCR > 10mg/l	103(63,2)	71 (64,6)	32 (60,4)	0,605 <sup>b</sup>
TGO > 50	84(51,5)	59 (53,2)	25 (47,2)	0,473 <sup>b</sup>
Linfocitos <1000	74(45,4)	49 (44,1)	25 (47,2)	0,716 <sup>b</sup>
DIMERO D >1mg/ml	67(41,4)	44 (39,6)	23 (44,2)	0,579 <sup>b</sup>
<b>Gravedad Tomográfica</b>				
CORADS 2/3	54 (32)	41 (36,3)	13 (23,2)	0,086 <sup>b</sup>
CORADS 4/5	115 (68)	72 (63,7)	43 (76,8)	
Glucemia ingreso(mg/dL) P50(RIC)	126,5 (109-157)	113 (102-127)	178 (157-242)	<0,000 <sup>d</sup>
A1c (%) P50(RIC)	7,95(6,4-9,2)	6,35 (6,2-7,4)	9,0 (7,8-9,95)	<0,05 <sup>d</sup>
<b>Tratamiento inicial</b>				
Azitromicina/ATB	166(98,2)	110 (97,4)	56 (100,0)	0,552 <sup>c</sup>
Enoxaparina profiláctica	138(82,6)	94 (83,9)	44 (78,6)	0,393 <sup>b</sup>
Corticoides(EV)	100(59,5)	72 (63,7)	29 (51,8)	0,137 <sup>b</sup>
Hidroxicloroquina	76(45,2)	55 (48,7)	21 (37,5)	0,169 <sup>b</sup>
Ivermectina	38(22,6)	24 (21,2)	14 (25,0)	0,581 <sup>b</sup>

a Test Student varianzas homogéneas

b Test Chi2,

c Test Fisher exact,

d Test U-Mann-Whitney

Según mortalidad, como se describe en , los pacientes fallecidos fueron significativamente mayores en edad ( $68,2 \pm 11,2$ . vs  $58,9 \pm 11,7$ ,  $p < 0,001$ ), en proporción de gravedad clínica de ingreso (46% vs 21%,  $p < 0,01$ ), en proporción de normo-transaminasemia (56% vs 34%,  $p < 0,05$ ), de linfopenia (63% vs 40%,  $p < 0,05$ ), de gravedad radiológica CORADS 4/5 (86% vs 63%,  $p < 0,01$ ), y en mayor uso de corticoterapia endovenosa (75% vs 56%,  $< 0,05$ ), en comparación con los pacientes vivos.

**Tabla 2. Características basales de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el HNERM periodo mayo-junio 2020, según desenlace primario.**

Datos ingreso	Vivos (n=133)	Fallecidos (n=36)	p-valor
Edad (años) X ± DE	58,9 ± 11,7	68,2 ± 11,2	<0,001 <sup>a</sup>
> 60 años	58 (43,6)	28 (77,8)	<0,001 <sup>b</sup>
<b>Género</b>			
Masculino	83 (62,4)	26 (72,2)	0,275 <sup>b</sup>
<b>Comorbilidades</b>			
HTA	40 (30,5)	16 (45,7)	0,092 <sup>b</sup>
Obesidad	43 (32,6)	7 (20,0)	0,149 <sup>b</sup>
DM	36 (27,3)	7 (20,0)	0,515 <sup>c</sup>
ASMA/EPOC	10 (9,0)	1 (1,8)	0,245 <sup>c</sup>
<b>Gravedad clínica</b>			
Moderado	104 (78,8)	19 (54,3)	<0,01 <sup>c</sup>
Severo	28 (21,2)	16 (45,7)	
<b>Gravedad laboratorial</b>			
LDH > 250	103 (79,8)	32 (91,4)	0,138 <sup>c</sup>
Ferritina >500 mg/dl	87 (67,4)	24 (68,6)	0,899 <sup>b</sup>
PCR > 10mg/l	76 (59,4)	27 (77,1)	0,053 <sup>b</sup>
TGO > 50	72 (55,8)	12 (34,3)	<0,05 <sup>b</sup>
Linfocitos <1000	52 (40,3)	22 (62,9)	<0,05 <sup>b</sup>
DIMERO D >1mg/ml	50 (39,1)	17 (48,6)	0,311 <sup>b</sup>
<b>Gravedad Tomográfica</b>			
CORADS 2/3	49 (36,8)	5 (13,9)	<0,01 <sup>b</sup>
CORADS 4/5	84 (63,2)	31 (86,1)	
Glucemia ingreso(mg/dL) P50(RIC)	113 (102-127)	178 (157-242)	0,726 <sup>d</sup>
Glucosa >140mg/dL	43 (32,3)	13 (36,1)	0,669 <sup>b</sup>
A1c (%) P50(RIC)	7,5 (6,3-9,7)	8,1 (7,4-9,2)	0,512 <sup>a</sup>
<b>Tratamiento inicial</b>			
Azitromicina/ATB	130 (97,7)	36 (100,0)	1,0 <sup>c</sup>
Enoxaparina profiláctica	108 (81,8)	30 (83,3)	1,0 <sup>c</sup>
Corticoides (EV)	74 (55,6)	27 (75,0)	<0,05 <sup>b</sup>
Hidroxicloroquina	62 (46,6)	14 (38,9)	0,408 <sup>b</sup>
Ivermectina	28 (21,0)	10 (27,8)	0,378 <sup>c</sup>

a Test Student varianzas homogéneas,

b Test Chi2,

c Test Fisher exact,

d Test U-Mann-Whitney

En relación con desenlaces primario y secundarios con hiperglucemia de ingreso (Tabla 3), encontramos en el análisis bivariado entre hiperglucemia y mortalidad no se encontró diferencia significativa tanto entre incidencias acumuladas como entre densidades de incidencia. Para desenlaces secundarios, no se encontró diferencia significativa entre desenlace compuesto, ingreso a UCI, o evolución desfavorable no-UCI y la hiperglucemia. Describimos diferencia estadísticamente significativa en tiempo de estancia hospitalaria entre hiperglicemia y normoglicemia (19 días vs 13 días, p <0,01), así como en densidades de incidencia de estancia prolongada (19,1 vs 18,6 estancias prolongadas por cada 100 personas-semana, p<0,05), indicando mayor estancia prolongada en los pacientes con hiperglucemia.

**Tabla 3. Desenlaces en pacientes hospitalizados por COVID-19 según hiperglucemia ingreso.**

Variables	Total (n=169)		≤140 mg/dL (n=113)		>140 mg/dL (n=56)		P A	P B
	IA	DI	IA	DI	IA	DI		
	n (%)	Mediana (RIC)	n (%)	Mediana (RIC)	n (%)	Mediana (RIC)		
<b>Primario</b>								
Mortalidad	36 (21,3)	9,7 (7,0-13,5)	23 (20,4)	10,2 (6,8-15,6)	13 (23,2)	8,9 (5,2-15,3)	0,669 <sup>a</sup>	0,693
<b>Secundario</b>								
Desenlace compuesto	51 (30,2)	13,8 (10,5-18,3)	31 (27,4)	14,0 (9,8-20,0)	20 (35,7)	13,6 (8,8-21,2)	0,270 <sup>a</sup>	0,498
UCI	25 (14,8)	6,6 (4,4-9,9)	19 (13,6)	6,5 (3,9-11,0)	6 (20,7)	6,8 (3,7-12,7)	0,492 <sup>b</sup>	0,791
Estancia de días P50(riq)	13 (9-18)		13 (10-17)		19 (10-28)			<0,01 <sup>c</sup>
Estancia > 14 días (vivos)	70 (41,4%)	18,8 (14,8-23,9)	38 (42,2)	18,6 (13,7-25,4)	25 (58,1)	19,1 (13,2-27,7)	0,086 <sup>a</sup>	< 0,005

IA: Incidencia acumulada, DI: densidad de incidencia (evento/100 personas-semana)

P A: p-valor entre incidencias acumuladas.

P B: p-valor entre densidades de incidencia. Log rank test

a Test Chi2,

b Test Fisher exact

c U-Mann Whitney

En la evaluación de análisis de subgrupos, mediante regresión logística para desenlace compuesto entre pacientes DM (), describimos un riesgo de 6,42 (1,07-38,6) de presentar desenlace compuesto adverso si la glucemia es de >180mg/dL, ajustado a edad y gravedad clínica de ingreso, modelo regresión logística con poder de discriminación de 80% y con buena bondad de ajuste.

**Tabla 4. Subanálisis para desenlace compuesto entre pacientes DM.**

Variables	Análisis Crudo		Análisis ajustado	
	OR (95% CI)	p-valor	OR (95% CI)	p-valor
<b>Glucosa</b>				
≤ 180 mg/dL	1,0		1,0	
> 180 mg/dL	4,2 (1,0-17,3)	0,047	6,42 (1,07-38,6)	0,042
Edad	1,03 (0,97-1,1)	0,303	1,05 (0,96-1,14)	0,249
Gravedad clínica ingreso	9,33 (1,8-48,2)	0,008	6,90 (1,14-41,5)	0,035

(\*) Modelo regresión logística con poder de discriminación de 80%

(\*) Modelo bondad de ajuste; Hosmer-Lemeshow chi2(8) = 8.69. Prob > chi2 = 0.3695. En la bondad de ajuste según los valores esperados y los predichos, evaluando una a una, no encontramos disparidad, y el p para el Chi2 es no significativa. Con lo cual concluimos buena bondad de ajuste.

(\*) Ajustado a las variables presentados

## DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero en nuestro país, y en un servicio multidisciplinar, que busca determinar la relación entre hiperglicemia y desenlaces adversos en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Las características de la población de estudio son similares a las de los estudios epidemiológicos publicados

anteriormente, siendo los síntomas de presentación más frecuente, disnea (72%), tos (61,9%), fiebre (60,1%) y malestar general (33,9%)<sup>(18,19)</sup>. Mientras que, las comorbilidades más frecuentes fueron HTA, obesidad y DM (3,20). Es posible que haya un subregistro en la cuantificación de la obesidad, dado que fue un parámetro obtenido de la historia clínica.

La mediana de glucosa fue de 126 mg/dL, valores similares a los encontrados en otros estudios<sup>(21,22)</sup>. La tos se presentó con mayor frecuencia en los pacientes no hiperglucémicos, siendo el 50% de ellos también diabéticos. Hipotetizamos que, la neuropatía diabética autonómica, puede alterar el reflejo tusígeno por denervación vagal y disminuir la frecuencia de dicho síntoma en esta población<sup>(23)</sup>. La poca frecuencia de este, podría llevar a un retraso diagnóstico de COVID-19 en pacientes con DM con el consiguiente riesgo de aumento de complicaciones.

Según algunos estudios, la glucemia al ingreso podría ser predictiva de resultados clínicos adversos y mortalidad en pacientes con COVID-19, independiente de la coexistencia de DM<sup>(15,16,21,22,24-27)</sup>. En el presente estudio no se evidenció diferencia significativa en mortalidad entre pacientes con y sin hiperglucemia; sin embargo, en el subanálisis entre pacientes DM encontramos que la glucemia de ingreso > 180mg/dL presenta un riesgo 6 veces mayor de tener desenlace compuesto en comparación con las glucemias ≤ 180mg/dL, esto ajustado a edad y gravedad clínica de ingreso. Estos resultados se podrían explicar debido a que, el manejo de todos los pacientes tuvo la intervención de un equipo multidisciplinario, incluyendo endocrinólogos, en el contexto de asignación de nuevas funciones por la pandemia; lo cual pudo determinar una detección y tratamiento más efectivo y oportuno de los pacientes con hiperglucemia al ingreso; sean diabéticos o no, respecto a otros servicios y centros médicos, lo que conllevaría a un menor impacto de la hiperglucemia en los resultados de los pacientes con COVID-19, como ya ha sido señalado en otro estudio<sup>(5,28)</sup>. La razón del por qué la hiperglucemia está relacionada con desenlaces adversos en COVID-19, se debería a que un aumento agudo de la glucemia se acompaña de un aumento mayor de mediadores inflamatorios<sup>(24)</sup> lo cual activaría la denominada "tormenta de citoquinas". Otra razón es que la tasa de glicosilación inducida por la hiperglucemia del ACE2 es necesaria para la unión del SARS-CoV-2 a este receptor celular<sup>(29)</sup>. Por lo tanto, la ACE2 alta y aberrantemente glicosilada en el tejido podría favorecer la intrusión celular del SARS-CoV-2, lo que conduciría a una mayor severidad de la enfermedad.

La glucemia de ingreso también se ha asociado con mayor estancia hospitalaria entre los pacientes hospitalizados por COVID-19. Describimos que, la estancia promedio fue de 13 ± 9.5 días comparable con lo descrito en una revisión sistemática<sup>(30)</sup>, y esta fue mayor entre los pacientes con hiperglucemia de ingreso; esto explicado por la necesidad de otros tratamientos por comorbilidades, o por mayor gravedad de la condición<sup>(21,22,27)</sup>.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio encontramos las siguientes: diseño retrospectivo, un tamaño relativamente pequeño de la muestra, lo cual no nos permite

generalizar los resultados. Otras limitaciones son: el desabastecimiento de reactivos para HbA1c que nos hubiera permitido determinar si algunos pacientes con hiperglucemia tenían diabetes no diagnosticada; y la variedad de medicamentos recomendados para el tratamiento del COVID-19 que han ido cambiando constantemente en el curso de la pandemia.

Finalmente, estos resultados tienen una importancia considerable a tomar en cuenta en países como el nuestro, donde los centros hospitalarios públicos y privados estuvieron saturados y existe una alta prevalencia de pre-diabetes y diabetes, por lo que la detección temprana y el oportuno manejo de la hiperglucemia al ingreso del paciente podría mejorar su pronóstico al ser un factor predictivo de estancia e indicador de desenlace adverso en pacientes diabéticos e infección por COVID-19.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. [citado 24 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [citado 24 de enero de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62.
4. Paz-Ibarra J. Manejo de la diabetes mellitus en tiempos de COVID-19. *Acta Médica Peru*. 2020 Apr;37(2):176-85.
5. Paz-Ibarra J. Manejo del paciente hospitalizado con diabetes mellitus y COVID-19. *An Fac Med*. 2020 Apr;81(2):242-4.
6. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020 May;55(5):2000547.
7. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2020 May;109(5):531-8.
8. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Sep;8(9):782-92.
9. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Aug;14(4):395-403.
10. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1382-91.
11. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S193-202.
12. Forbes A, Murrells T, Mulnier H, Sinclair AJ. Mean HbA1c, HbA1c variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jun;6(6):476-86.
13. Xu M, Liu PP, Li H. Innate Immune Signaling and Its Role in Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Physiol Rev*. 2019 Jan 1;99(1):893-948.
14. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003 Jun 4;289(21):2801-9.
15. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Aug;22(8):1443-54.
16. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, et al. 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):1897-906.
17. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Documento técnico: Prevención y Atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú. Resolución Ministerial No 139-2020-MINSA. 2020; Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/574295/resolucion-ministerial-139-2020-MINSA.PDF>
  18. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med.* 2020 May;35(5):1545-9.
  19. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):1902-14.
  20. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2020 Oct;99:47-56.
  21. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med.* 2021 Dec;53(1):103-16.
  22. Fadini GP, Morieri ML, Boscarì F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Oct;168:108374.
  23. Vojtková J, Ciljaková M, Michnová Z, Turčan T. Chronic complications of diabetes mellitus related to the respiratory system. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2012;18(3):112-5.
  24. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2006 Jun;23(6):623-8.
  25. 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 Dec;14(6):1641-4.
  26. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y, 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):2102-11.
  27. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, et al. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care.* 2020 Oct;43(10):2345-8.
  28. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care.* 2020 Jul;43(7):1408-15.
  29. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):770-5.
  30. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford S, B Pearson CA, et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and