



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

HIPERGLUCEMIA DE INGRESO Y MORTALIDAD POR
COVID-19 EN PACIENTES INGRESADOS EN PERÚ
HYPERGLYCEMIA OF ADMISSION AND MORTALITY
COVID-19 IN PATIENTS RECEIVED IN PERU

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA

AUTOR

JUAN ALBERTO PEÑA VILCHEZ

ASESOR

RAY WILLY TICSE AGUIRRE

LIMA – PERÚ

2022

RESUMEN

La presente investigación tiene como objetivo determinar la asociación entre hiperglicemia de ingreso y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un Hospital Nacional de Lima de julio a diciembre del 2020. Su metodología es retrospectivo, observacional, transversal con una muestra conformado por 235 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante PCR y/o tomografía de tórax, egresados durante el periodo de julio y diciembre del 2020 en un Hospital Nacional del Lima. Para la recolección de información se empleará una ficha de recolección de información, así mismo se realizará la Curva de Kaplan–Meier para evaluar la asociación de interés.

Palabras Clave: Hiperglicemia, COVID-19, mortalidad.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19), causada por el virus SARS –CoV–2, iniciada en la ciudad de Wuhan (China), viene expandiéndose rápidamente alrededor del mundo desde diciembre del 2019 y declarándose como pandemia el 11 de marzo del 2020 (1). Al momento existen más de 6, 600,000 casos confirmados, con un total de 392,000 muertes, obteniéndose una tasa de letalidad del 5.9% (2). En el Perú, al 22 de Julio del 2020, se reportaron 362,087 casos confirmados, 13,579 fallecidos y una tasa de letalidad del 3.75% (3).

Estudios previos evidencian que la hiperglicemia se encuentra fuertemente relacionada a mayor morbi-mortalidad, sobre todo en pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus (4) (5). En los pacientes hospitalizados, se reporta que un 30 –

32% de los casos cursa con hiperglicemia, de los cuales 2/3 ocurren en pacientes no diabéticos (6).

Dentro de los efectos deletéreos de la hiperglicemia se encuentran: el incremento de las especies reactivas de oxígeno que producen alteración mitocondrial, disminución de la formación de óxido nítrico ocasionando disfunción endotelial, alteración de la hemostasia y la función plaquetaria, además de generar un mayor compromiso isquémico a nivel tisular, sobre todo en el miocardio (5). Así mismo, periodos prolongados de hiperglicemia alteran la inmunidad innata y adquirida, asociándose a mayor tasa de infecciones (7) (8).

Los pacientes con COVID-19 cursan con hiperglicemia de estrés o aguda, representando entre el 32 – 38.5% de los casos críticos (9) (10). Esto se debe no solo al estado crítico, sino también a los medicamentos empleados en el manejo, tales como antibióticos, corticoides, soluciones, entre otros (9).

Un estudio descriptivo sugiere que la diabetes y/o hiperglicemia aguda (glicemia > 180 mg/dl en dos mediciones dentro de 24 horas), se asocian a mayor estancia hospitalaria y mortalidad en pacientes con COVID-19 (10). Sufei Wang et.al encontraron que glicemias >140 mg/dl en pacientes con COVID 19, sin antecedente de diabetes, presentaron mayores complicaciones intrahospitalarias y muertes (9).

En relación a las pruebas diagnósticas de la COVID-19, sostiene que la técnica de PCR es la técnica *gold standard*; ya que presenta una alta especificidad, pero su sensibilidad puede oscilar del 60-70%¹⁹ al 95-97%²⁰ (11) (12). El test antigénico detecta las proteínas virales como antígenos o anticuerpos generados en respuesta a una infección viral y pueden servir como medio de diagnóstico para COVID-19,

teniendo una sensibilidad de 30.2% y una especificidad del 100% (13) (14). La prueba serológica puede detectar diferentes anticuerpos séricos como IgG, IgM e IgA en un paciente infectado por covid-19, presentando una sensibilidad entre el 72,7% y el 100% y especificidad entre el 98,7% y el 100% (13) (15). Aunque el diagnóstico es microbiológico, la afectación es principalmente pulmonar, por la que la Tomografía computarizada de Tórax se comporta como modalidad diagnóstica para COVID-19, por su sensibilidad descrita de hasta el 97% y baja especificidad (25%). Por último; la elección de la prueba diagnóstica se designará en relación a la deserción médica y a los recursos que cuenta el Hospital (12).

Se plantea que el control de la hiperglicemia aguda es más importante que el control glicémico a largo plazo, para influir en el pronóstico de los pacientes hospitalizados por COVID-19. Por ello la importancia de un diagnóstico oportuno y adecuado empleo de insulino terapia., puesto que la pandemia por el COVID-19 continúa afectando a la población mundial, teniendo una tasa de letalidad del 5%, por lo que son necesarias medidas efectivas y así evitar cuadros severos y complicaciones fatales (2) (16).

Existen grupos de riesgo identificados que se asocian a mayor severidad y mortalidad, entre ellos los pacientes con diabetes mellitus e hiperglicemia, con una tasa de letalidad del 7.3% (17).

La hiperglicemia en hospitalización se define como la presencia de dos valores de glicemias por encima de 180 mg/dl con o sin antecedentes de diabetes mellitus (5), encontrándose en el 30% de los pacientes. Existe evidencia que la hiperglicemia se asocia a mayor estancia hospitalaria y mortalidad en pacientes con COVID-19 (9)

(10), siendo necesario una adecuada caracterización de este grupo de riesgo, así como también establecer los niveles de glicemia asociados a mayor tasa de complicaciones y muerte.

En el Perú, no se cuenta con estudios donde se evidencie el rango de glicemia que predispone a mala progresión de la enfermedad por SARS – CoV – 2, por lo que la presente investigación permitirá la adopción de medidas preventivas a futuro como priorización de pacientes con mayor riesgo, para disminuir los casos de infección y muerte por COVID-19, así mismo el manejo oportuno.

En vista de ello, el estudio se justifica teóricamente porque aportará al conocimiento sobre la asociación entre hiperglicemia de ingreso y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 ya que en la actualidad no existe mucha información. Asu vez, ayudará a futuras investigación donde se podrá contrastar información con la finalidad de ir actualizando las base de datos en relación al COVID-19. Así mismo, los resultados obtenidos por medio de instrumentos de investigación ayudarán a proponer algunas medidas correctivas para mejorar la salud de los pacientes que se ven afectados por la actual enfermedad.

Ante ello, se plantea el siguiente problema de investigación: ¿Cuál es la asociación entre hiperglicemia de ingreso y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un Hospital Nacional de Lima de julio a diciembre del 2020?

II. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la asociación entre hiperglicemia de ingreso y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un Hospital Nacional de Lima de julio a diciembre del 2020.

Objetivos específicos

- a) Describir las características demográficas de los pacientes con COVID-19 hospitalizadas de julio a diciembre del 2020 según valor de la glicemia sérica de ingreso.
- b) Identificar las características laboratoriales en pacientes hospitalizados con COVID-19 de julio a diciembre del 2020.
- c) Identificar los tratamientos recibidos durante la hospitalización en los pacientes con COVID-19 de julio a diciembre del 2020.
- d) Describir la severidad de la neumonía por COVID-19 en pacientes hospitalizados según valor de la glicemia sérica de ingreso de julio a diciembre del 2020.
- e) Determinar la frecuencia de mortalidad según el valor de glicerina sérica de ingreso de julio a diciembre del 2020.

III. MATERIALES Y METODOS

a) Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, observacional, transversal

b) Población

Conformado por 600 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante PCR y/o tomografía de tórax, egresados durante el periodo de julio y diciembre del 2020 en un Hospital Nacional del Lima.

Criterio de Inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Edad comprendida entre 18 y 75 años. (en la mayoría de los estudios ha empleado en estas edades)
- Diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante PCR y/o tomografía de tórax; según constatada en la historia clínica
- Contar con una prueba de glucosa sangre al ingreso.

Criterios de Exclusión:

- Historia clínica incompleta.
- Pacientes referidos a otro Hospital Nacional De Lima.
- Antecedente de diabetes mellitus.
- Usuarios crónicos de cualquier tipo de corticoides y/o empleo de estos durante las últimas 2 semanas previas a la hospitalización; sin dependencia de la dosis.
- Pacientes gestantes.

c) Muestra

Estará conformada por 235 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante PCR y/o tomografía de tórax, egresados durante el periodo de julio y diciembre del 2020 en un Hospital Nacional del Lima. Dicha muestra se calculó mediante formula. (Ver Anexo 1).

Por lo tanto, el muestreo será probabilístico.

d) Operacionalización de variables

Variables	Indicadores	Tipo de variable	Escala de medición
Características demográficas	Edad	Cuantitativa	Razón
	Sexo	Cualitativa	Nominal
	Lugar de procedencia	Cualitativa	Nominal
	Grado de instrucción	Cuantitativa	Nominal
Características laboratoriales	Glucosa basal: < 100 mg/dl; 100 - 140 mg/dl; >140 mg/dl.	Cuantitativa	Ordinal
	Urea (mg/dl).	Cuantitativa	Razón
	Creatinina (mg/dl)	Cuantitativa	Razón
	Presión parcial de oxígeno arterial (PaO ₂) (mmHg).	Cuantitativa	Razón
	PaO ₂ /FiO ₂ .	Cuantitativa	Razón
	pCO ₂ arterial (mmHg).	Cuantitativa	Razón

	Lactato arterial (mmol/l).	Cuantitativa	Razón
Tratamientos recibidos durante la hospitalización	Hidroxiclороquina	Cualitativa	Nominal
	Azitromicina	Cualitativa	Nominal
	Lopinavir/ritonavir	Cualitativa	Nominal
	Tocilizumab	Cualitativa	Nominal
	Corticoides	Cualitativa	Nominal
Severidad de la neumonía por COVID-19	0 puntos leve 1 - 3 puntos moderado 4 puntos severo	Cuantitativa	Ordinal
Frecuencia de mortalidad	Porcentajes de fallecidos del total de la muestra	Cuantitativa	Ordinal

e) Procedimientos y técnicas

- Se pedirá al departamento de estadística del Hospital, la lista de pacientes, a través de número de historia clínica, que ingresaron durante el periodo de julio y diciembre del 2020.
- Se recolectarán los datos de todos los pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante PCR y/o tomografía de tórax.
- Se ingresarán los pacientes al estudio de acuerdo con cumplimiento de criterios de inclusión.
- Se llenarán la ficha de recolección de datos; dicha información obtenida por las historias clínicas que cumplieron los criterios de inclusión.
- Se pasará la información de la ficha de recolección de datos en un Excel, con posterior verificación.

f) Aspectos éticos

Los datos obtenidos en el estudio mediante las fichas de recolección de datos no se difundirán, puesto que solo se usará para dar respuesta a los objetivos del estudio. Además, los nombres de los participantes no se harán públicos, por otro lado, no se requiere de consentimiento informado ya que los datos se recolectarán específicamente de las historias clínicas.

Por último, se presentará al Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Cayetano Heredia para su respectiva evaluación y aprobación.

g) Plan de análisis

Las variables cualitativas se informarán como frecuencias o porcentajes en tablas o gráficos. Las variables cuantitativas con una distribución normal serán resumidas con media y desviación estándar. Las variables cuantitativas con una distribución no normal serán distribuidas en mediana e intervalo intercuartílico 25 - 75.

Para evaluar si la glucemia es un factor pronóstico para mortalidad, desarrollaremos un modelo de regresión de Cox en donde la variable dependiente será severidad (si, no) y la variable independiente será la glucosa (%).

Las mediciones de laboratorio y la terapia farmacológica recibida durante la hospitalización se describirán de acuerdo con cada grupo de categoría de glucosa. Los datos numéricos se resumirán con medianas y rangos intercuartílicos; estos se compararán entre los grupos de glucosa utilizando una prueba de muestra K no paramétrica. Los datos categóricos se presentarán con frecuencias absolutas y

relativas; estos se compararán dentro de los grupos de glucosa mediante la prueba de chi-cuadrado.

Se utilizarán curvas de supervivencia de Kaplan-Meier no ajustadas para evaluar gráficamente las diferencias en la mortalidad a lo largo del tiempo según los grupos de categorías de glucosa. Para controlar los factores de confusión conocidos, ejecutamos tres modelos de regresión de Cox ajustados multivariados para estimar las razones de riesgo de mortalidad. El primer modelo de regresión se ajustará por edad, sexo, saturación arterial de oxígeno, presión y arterial media. El segundo modelo de regresión con las covariables del segundo modelo y la terapia recibida durante la hospitalización: hidroxiquina, azitromicina, ceftriaxona, vancomicina y corticosteroides.

La suposición de riesgos proporcionales se tendrá en cuenta mediante el gráfico log-log de riesgo acumulado frente al tiempo, y también se evaluó mediante los residuos de Schoenfeld ($p > 0,05$).

Los datos obtenidos en las fichas de recolección de datos serán transcritos a una hoja de cálculo Excel 2016 y los datos serán codificados. Para el análisis estadístico de todas las variables se utilizará STATA 16.

IV. REFERENCIAS

1. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). [Internet] 2020; [Citado 12 Junio 2021]. Disponible en: <https://www.globalpandemicnetwork.org/covid-19/international-business-and-global-virtual-teams/rolling-updates-on-coronavirus-disease-covid-19/>

2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [Internet] 2020; [Citado 12 Junio 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Ministerio de Salud. Reporte diario Covid-19 en el Perú. [Internet] 2020, [Citado 12 Junio 2021]. Disponible en: <https://covid19.minsa.gob.pe/>
4. Cakir M, Altunbas H, Karayalcin U. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. [Internet] 2003; [Citado 12 Junio 2021], 88(3): p. 1402–1405. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020995>
5. McDonnell M, Umpierrez G. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*. [Internet] 2012; [Citado 17 Junio 2021]; 41(1): p. 175-201. Disponible en: [10.1016/j.ecl.2012.01.001](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.01.001)
6. Moghissi E, Korytkowski M, Dinardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch I, et al. American Association of Clinical Endocrinologists And American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Consensus Statement*. [Internet] 2009; [Citado 17 Junio 2021]; 15(4). Disponible en: <https://www.universityhealthsystem.com/-/media/Files/Clinical-Pathways/02-Inpatient-Glycemic-Control-AACE-ADA-Consensus-Statement-0509.ashx>
7. Pearson J, Blundell S, Harris T, Cook D, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. [Internet] 2016; [Citado 23 Junio 2021]; 4(2): p. 148-58. Disponible en: [10.1016/S2213-8587\(15\)00379-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00379-4)
8. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link?--A mini-review. *Gerontology*. [Internet] 2013; [Citado 27 Junio 2021]; 59(2): p. 99-104. Disponible en: [10.1159/000345107](https://doi.org/10.1159/000345107)

9. 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*. [Internet] 2020; [Citado 30 Junio 2021]; 63(10): p. 2102-2111. Disponible en: [10.1007/s00125-020-05209-1](https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1)
10. Bode B, Garrett V, Messler J. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *Journal of Diabetes Science and Technology*. [Internet] 2020; [Citado 30 Junio 2021]; 14(4): p. 813-821. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
11. Langa L, Sallent L, Díez S. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. *FMC*. [Internet] 2021; [Citado 10 Julio 2021]; 28(3): p. 167-173. Disponible en: [10.1016/j.fmc.2021.01.005](https://doi.org/10.1016/j.fmc.2021.01.005)
12. Martínez E, Díez A, Ibáñez L, Ossaba S, Borrueal S. Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. *Radiología*. [Internet] 2021; [Citado 15 Julio 2021]; 63(1): p. 56–73. Disponible en: [10.1016/j.rx.2020.11.001](https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.11.001)
13. Islam K, Iqbal J. An Update on Molecular Diagnostics for COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. [Internet] 2020; [Citado 21 Julio 2021]; 10(1). Disponible en: [10.3389/fcimb.2020.560616](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.560616)
14. Scohy A, Anantharajah A, Bodéus M, Kabamba B, Verroken A, Rodriguez H. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *Journal of Clinical Virology*. [Internet] 2020; [Citado 21 Julio 2021]; 129(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104455>
15. Zainol Z, Othman S, Abdul M, Ali U, Wong K. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malays J Pathol*. [Internet] 2020; [Citado 6 Agosto 2021]; 42(1): p. 13-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342927/>

16. Hussain A, Bhowmik B, Vale N. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* [Internet] 2020; [Citado 15 Agosto 2021]; 162(1). Disponible en: 10.1016/j.diabres.2020.108142
17. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* [Internet] 2020; [Citado 15 Agosto 2021]; 323(13): p. 1239-1242. Disponible en: 10.1001/jama.2020.2648

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

PRESUPUESTO

INSUMOS	COSTO (Soles)
Papel	80.00
Fotocopias	80.00
Material de procesamiento de datos	1500.00
Personal de recolección de datos (2)	1400.00
Estadístico	1500.00
TOTAL	4060.00

Fuente: Autofinanciado

CRONOGRAMA

2021	Julio	Julio	Agosto	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Recolección de pacientes								
Elaboración del protocolo								
Recolección de datos (revisión de historias clínicas)								
Estadística								
Elaboración de manuscrito								

ANEXOS

Anexo N°. 1: Calculo de la muestra

$$n = \frac{z^2 \times N \times p \times q}{e^2 \times (N - 1) + (Z^2 \times p \times q)}$$

Donde:

z = Valor en la tabla Z del 95 % de confianza: 1,96

= Proporción de éxitos (0.50)

q = Proporción de fracasos (0.50)

N = Población estimada (600) e = Error estimado: 5%

n = Tamaño muestra

$$n = \frac{(1.96^2)0.5 \times 0.5 \times 600}{(0.05)^2 (600 - 1) + (1.96)^2 \times 0.5 \times 0.5}$$

$$n = 235$$

Anexo 2. Ficha de recolección de datos

I. Datos del paciente

HISTORIA CLÍNICA	
EDAD	
SEXO	
GRADO DE INSTRUCCIÓN	
LUGAR DE PROCEDENCIA	
TIO DE PRUEBA	

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS		
DIABETES MELLITUS Tiempo de Enfermedad:	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	ENFERMEDAD CORONARIA CRÓNICA
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	CÁNCER	ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
HEPATOPATIA CRÓNICA	ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	TUBERCULOSIS
OTROS:		
SINTOMAS DE INGRESO: Fiebre () Tos () Expectoración () Dolor de garganta () Fatiga () Diarrea () Disnea ()		

MEDICACIÓN RECIBIDA: Hidroxicloroquina () Azitromicina () Lopinavir/ritonavir () Tocilizumab () Corticoides ()	
CONDICION DE ALTA: MUERTO () VIVO ()	
CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES	
GLUCOSA SÉRICA (INGRESO) mg/dl	
UREA	
CREATININA	
TFG:	
PaO2	
pCO2	

PaO ₂ /FiO ₂	
LACTATO	

CASO SEVERO	CASO NO SEVERO
Evaluación de la severidad de la neumonía a través del CURB-65: con un puntaje a 4. 1.-Confusión. 1.-Frecuencia respiratoria >30 rpm. 1.-PAS <= 90 mmHg; PAD: <= 60 mmHg. 1.-Edad >65 años.	Evaluación de la neumonía a través del CURB-65: con un puntaje de menor e igual a 3.