



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“MORTALIDAD HOSPITALARIA Y
TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN DE
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
E INFECCIÓN POR COVID-19 EN UN
HOSPITAL DEL TERCER NIVEL DE
ATENCIÓN DE LIMA, PERÚ”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA EN DIABETES Y OBESIDAD
CON MENCIÓN EN MANEJO
NUTRICIONAL

CAROLINA VALERIE SARRIA ARENAZA

LIMA – PERÚ

2021

ASESOR:

Dr. Segundo Nicolás Seclén Santisteban.

COASESOR:

Dr. Marlon Augusto Yovera Aldana, Mg.

JURADO DE TESIS

PRESIDENTE: DR. JAIME EDUARDO VILLENA CHAVEZ
VOCAL: MG. MOISES ERNESTO ROSAS FEBRES
SECRETARIA: MG. SONIA GISELLA CHIA GONZALES

DEDICATORIA.

A mis padres Jesús Sarria y Nelly Arenaza y hermana Fiorella Sarria por ser un ejemplo constante de superación.

A mi esposo César Ramírez por su amor, respeto y apoyo en todas mis aventuras.

AGRADECIMIENTO.

A Dios por todas las bendiciones que tengo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis autofinanciada

Tabla de contenidos

RESUMEN	
ABSTRACT	
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Marco Teórico	1
1.3. Planteamiento del Problema.....	4
1.4. Justificación del estudio	5
II. OBJETIVOS	6
2.1. Objetivo General	6
2.2. Objetivos específicos	6
III. METODOLOGÍA.....	7
3.1. Diseño del estudio.....	7
3.2. Población de interés, y criterios de elegibilidad.....	7
3.2.1. Criterios de inclusión	7
3.2.2. Criterios de exclusión.....	8
3.2.3. Criterios de severidad de la infección por COVID-19.....	8
3.3. Muestra.....	9
3.4. Procedimientos del estudio	9
3.5. Aspectos éticos.....	10
3.6. Procesamiento y análisis estadístico	11
IV. RESULTADOS.....	12
V. DISCUSIÓN.....	14
VI. CONCLUSIONES	20
VII. RECOMENDACIONES	21
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	22
IX. ANEXOS	

Resumen

OBJETIVO. La infección por SARS-COV-2 tiene tasas de letalidad altas. Personas con diabetes mellitus (DM) desarrollan formas severas de infección con alta mortalidad. El objetivo del estudio es determinar la proporción de mortalidad hospitalaria, así como el tiempo de hospitalización y los factores relacionados con la mortalidad hospitalaria, en pacientes con DM y diagnóstico de COVID-19 en un hospital del tercer nivel de atención de Lima, Perú. **DISEÑO DEL ESTUDIO Y MÉTODOS.** Estudio transversal, observacional y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con antecedente de DM ingresados a hospitalización por COVID-19. Para el análisis de mortalidad se trabajó con la prueba chi cuadrado y exacta de Fisher. Para el análisis de sobrevivencia se utilizó las curvas de Kaplan – Meier. **RESULTADOS.** El estudio incluyó 133 participantes con COVID-19 y DM. La mortalidad por COVID-19 fue de 25%. La mediana del tiempo de hospitalización fue de 17 días. La edad ≥ 60 años ($p=0.01$), la saturación de oxígeno $< 92\%$ ($p=0.04$) y las glicemias al ingreso ≥ 140 mg/dl ($p=0.02$) son factores asociados estadísticamente a mortalidad hospitalaria. **CONCLUSIONES.** En personas con diabetes hospitalizadas por COVID-19, la mortalidad hospitalaria fue de 25%. Más del 50% de pacientes tuvieron estancias hospitalarias mayores de 14 días. Las glicemias ≥ 140 mg/dl constituyen un factor que disminuye la sobrevivencia y se asocia a mortalidad, así como la edad ≥ 60 años y la saturación de O₂ menor de 92%. **Palabras Clave:** *Diabetes mellitus, COVID-19, mortalidad, hiperglicemia, edad, saturación de oxígeno.*

Abstract

OBJECTIVE. SARS-COV-2 infection has high fatality rates. People with diabetes mellitus (DM) develop severe forms of infection with high mortality rates. The aim of this study is to determine the proportion of hospital mortality, as well as hospitalization time and the factors related to hospital mortality of patients with DM and a diagnosis of COVID-19 in a tertiary care hospital in Lima, Peru. **STUDY DESIGN AND METHODS.** The study was transversal, observational and retrospective. Every 18-year-old patient with a history of DM and moderate/ severe COVID-19 was included. For the mortality analysis, the chi-square test and Fisher exact test were used. Kaplan-Meier curves were used for survival analysis. **RESULTS.** The study included 133 participants with the diagnosis of moderate and severe COVID-19 and DM. The mortality rate was 25%. Median hospitalization time was 17 days. In the analysis of factors associated with mortality, it was observed that people with 60 years and older ($p=0.01$), $O_2Sat < 92\%$ ($p=0.04$) and blood glucose levels ≥ 140 mg / dl had a positive association with hospital mortality. **CONCLUSIONS.** In people with diabetes hospitalized for COVID-19, hospital mortality was 25%. More than 50% of patients had hospital stays longer than 15 days. Glycemia ≥ 140 mg / dl is a factor that decreases survival and increases mortality, as well as age ≥ 60 years and saturation less than 92%.

Keywords: *Diabetes mellitus, COVID-19, prognostic, mortality, hyperglycaemia, age, oxygen saturation.*

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

A nivel mundial nos estamos enfrentamos a un brote sin precedentes de la infección por el coronavirus SARS-coV-2 (COVID-19), con más de 150 millones de personas infectadas alrededor del mundo (1,2). A principios de junio del 2021, en el Perú, 1 987 933 pacientes han sido confirmados con infección COVID-19, con una tasa de letalidad del 9.41% (3). Diferentes estudios han demostrado que las personas con mayor edad y comorbilidades crónicas tales como diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa, mayores complicaciones, requerir mayores cuidados médicos y también mayor mortalidad por el COVID-19 (2).

1.2. Marco Teórico

El 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud, declaró como pandemia la infección ocasionada por el SARS-CoV-2. Durante la redacción de este informe, la COVID 19 ha infectado a 172 637 097 personas y producido el deceso de 3 718 944 en el mundo (4). Las cifras en nuestro país actualizadas al 08 de junio del 2021, gracias al Grupo de Trabajo Técnico que unificó los registros del SINADEF (Sistema Informático Nacional de Defunciones) y del NOTI (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica), presenta 1 987 933 casos positivos y 187 479 fallecidos con una tasa de letalidad de 9.42% (3). Esta enfermedad se transmite principalmente a través secreciones respiratorias que pueden viajar en superficies de objetos y seres vivos desde donde la contraen las

personas no infectadas; sin embargo, no se descarta que la transmisión puede darse a través de otras vías, al haberse encontrado el virus en heces y orina de sujetos afectos (5). A pesar de que la mayoría de casos positivos se presentan con síntomas leves o son asintomáticos, los casos moderados a severos desarrollan neumonía severa, síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), falla multiorgánica y muerte (6).

La Diabetes Mellitus (DM) constituye una de las condiciones crónicas más prevalentes en el mundo, con un estimado de 463 millones de personas que viven en el 2019 con esta condición (7). En nuestro país cerca de 2 millones de personas sufren de ésta condición (8). Las personas con el diagnóstico de DM tienen un riesgo elevado de contraer infecciones por influenza y neumonía, además que pueden hacer enfermedad severa (9). En efecto, DM es un importante factor de riesgo de mortalidad en pacientes infectados con Influenza A (H1N1), Síndrome Respiratorio Agudo Severo asociado a coronavirus y Síndrome Respiratorio del Oriente medio relacionado con coronavirus (MER - SCoV) (10-12).

Existen reportes de pacientes con el diagnóstico de DM que describen que son más susceptibles a la infección por COVID 19 y que la evolución de estos no tiene un buen pronóstico (13). A esto habría que añadir la presencia de hipertensión arterial, obesidad y enfermedad cardiovascular como otros factores de riesgo independientes a estos eventos y que se observan muy

frecuentemente en pacientes con diagnóstico de DM que podrían empeorar su pronóstico adicionalmente.

Esta susceptibilidad a la infección en los pacientes con DM y el riesgo de evolucionar desfavorablemente podría explicarse por (14):

- La hiperglicemia de ingreso, durante la hospitalización o la producida por glucocorticoides, utilizados en pacientes severamente enfermos y en ventilación mecánica (10).
- Monitoreo de glicemia insuficiente, ya que para realizar este procedimiento en pacientes con COVID 19 se requiere de personal adecuadamente protegido que se exponga ante el paciente infectado para tomar las muestras de manera frecuente con el fin de prevenir hiperglicemias e hipoglicemias (15).
- Falta de atención médica a pacientes con DM ambulatorios debido a la implementación de la cuarentena que ha hecho que muchos de los pacientes no puedan ser evaluados ni monitorizados por sus médicos tratantes de forma oportuna (16).
- Descontinuación de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o de fármacos antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI). Se postuló que la enzima convertidora de angiotensina 2 podría explicar la evolución desfavorable a neumonía severa, SDRA o falla multiorgánica (17) en pacientes con COVID 19. Sin embargo, el riesgo se presenta por la discontinuación de estos fármacos ya que incrementa los eventos cardiovasculares, sobre todo en pacientes con DM

que comparten en un 60% el diagnóstico adicional de Hipertensión Arterial (18).

Por otro lado, estudios refieren que la prevalencia de DM2 en pacientes con COVID 19 severo (SDRA) muestra un incremento respecto a la población general. Wang D (19) y Guan W (20) reportan prevalencias entre el 22.2 – 26.9%, muy por encima de la data de su población general. Estos datos epidemiológicos indican el rol crítico que juega la presencia de DM en pacientes con mala evolución de la COVID 19. Diabetes e hiperglicemia no diabética exacerban el proceso inflamatorio al incrementar la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e Interleucina 10 (IL10) (21,22). Adicionalmente, DM puede generar disfunción pulmonar, al disminuir el volumen expiratorio forzado y la capacidad vital forzada (23), eventos que podrían definir una mal pronóstico en pacientes infectados por COVID 19, aumentando su tasa de mortalidad. Tal es así que en China, foco inicial de la pandemia, los sobrevivientes a la infección tuvieron menos frecuencia de DM que los no sobrevivientes (14% VS 31%, p: 0.0051%) (6).

1.3.Planteamiento del problema

Las personas con diabetes son consideradas como población de alto riesgo por la alta tasa de ocurrencia de casos severos de infección por COVID 19 en muchos sistemas de salud y sociedades científicas. Sin embargo, información precisa sobre la mortalidad hospitalaria en esta población así como las características de los pacientes hospitalizados por DM e infección

por COVID 19 aún son escasos. En nuestro medio se desconoce su tasa de mortalidad y los factores que podrían estar asociados a la misma, por lo que este estudio nos podría dar respuestas para mejorar el manejo y pronóstico de esta población.

1.4. Justificación del estudio

Este estudio pretende describir las características clínicas de los pacientes con DM y COVID 19, así como la evolución clínica del proceso infeccioso en el contexto relevante de esta pandemia. Es un trabajo original para el medio, ya que no existen reportes locales en este momento sobre la mortalidad hospitalaria de este tipo de pacientes infectados en nuestro país ni en nuestra región. Así mismo, es una propuesta relevante puesto que al describir probables predictores clínicos de mortalidad en los pacientes con DM y COVID 19 se podrían proporcionar pistas vitales sobre la planificación y asignación eficiente de recursos durante esta pandemia para este grupo de pacientes a fin de disminuir su tasa de mortalidad y complicaciones post infección.

II. OBJETIVOS:

2.1.Objetivo General

Determinar la proporción de mortalidad hospitalaria y el tiempo de hospitalización en pacientes con diabetes mellitus y diagnóstico de COVID 19 en un hospital del tercer nivel de atención de Lima, Perú.

2.2.Objetivos específicos

Determinar la mortalidad hospitalaria según sexo, edad, IMC, severidad de infección por COVID-19, saturación O2, glicemia al ingreso de los pacientes con diabetes mellitus y COVID-19 hospitalizados en un centro de atención del tercer nivel de Lima, Perú.

III. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio

Estudio observacional transversal y retrospectivo, que describió las características clínicas de los pacientes con DM que se hospitalizaron por COVID-19 (casos moderados y severos), así como su desenlace clínico al término de su hospitalización (muerte o alta médica). Esto se realizó a través de la revisión de registros clínicos de los pacientes que estuvieron hospitalizados desde Mayo hasta Agosto del 2020 en las áreas COVID del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

3.2. Población de interés y criterios de elegibilidad

Pacientes con antecedente de diagnóstico de DM que ingresaron a hospitalización por COVID-19 moderado ó severo, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza desde Mayo hasta Agosto del 2020.

3.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de infección por COVID-19 con una prueba de laboratorio positiva, sea una PCR en muestras respiratorias y/ó una prueba rápida de detección de IgM/IgG.
- Pacientes con antecedente de diagnóstico de DM registrado en la historia clínica que ingresaron a cualquier sala de hospitalización por COVID-19 moderado ó severo del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

- Pacientes mayores de 18 años.

3.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de novo ó debut de DM durante la hospitalización que ingresaron por COVID-19 al Hospital Nacional Arzobispo Loayza desde Mayo hasta Agosto del 2020.
- Pacientes con diagnóstico de hiperglicemia sin criterios de DM secundaria a la infección por COVID-19 ó debido a su tratamiento, que ingresaron a cualquier sala de hospitalización para COVID-19 del Hospital Nacional Arzobispo Loayza desde Mayo hasta Agosto del 2020.
- Pacientes con diabetes gestacional e infección por COVID-19, que ingresaron a cualquier sala de hospitalización para COVID-19 del Hospital Nacional Arzobispo Loayza desde Mayo hasta Agosto del 2020.

3.2.3. Criterios de severidad de la infección por COVID-19 (24):

Caso moderado: Insuficiencia respiratoria y cualquiera de los siguientes criterios:

- Disnea y dificultad respiratoria
- Frecuencia respiratoria > 22 respiraciones por minuto
- Alteración del nivel de conciencia: desorientación, confusión.
- Hipotensión arterial ó shock
- Signos clínicos y/o radiológicos de neumonía.

- Recuento linfocitario < 1000 cel/Pl

Caso severo: Insuficiencia respiratoria y 2 ó más de los siguientes criterios:

- Frecuencia respiratoria > 22 ó PaCO₂ < 32 mmHg
- Alteración del nivel de conciencia
- PAS < 100 mmHg ó PaFiO₂ < 300
- Signos clínicos de fatiga muscular, aleteo nasal, uso de músculos

accesorios, desbalance tóraco – abdominal.

- Lactato sérico > 2 mOsm/L

3.3. Muestra

Todos los pacientes con antecedente de diagnóstico de DM que ingresaron a cualquier sala de hospitalización por COVID 19 moderado ó severo, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Mayo hasta Agosto del 2020.

3.4. Procedimiento del estudio

Los participantes fueron seleccionados del registro de hospitalización de pacientes en pabellones COVID-19 de medicina del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. A partir de ese registro se seleccionaron a los pacientes con antecedente de DM según la historia clínica que estuvieron hospitalizados desde el mes de Mayo hasta el mes de Agosto del 2020, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión descritos. No se tomaron en cuenta a aquellos pacientes con diagnóstico de novo o debut de Diabetes durante la hospitalización. Una vez seleccionadas las historias, se extrajo la

información de acuerdo a la ficha de recolección de datos para luego ser pasados a una base de datos en Excel para su posterior análisis estadístico. Esta recolección de datos estuvo a cargo de la investigadora principal y de médicos internistas colaboradores que trabajan en el área COVID-19. La elaboración de la base de datos fue realizada por la investigadora principal así como su análisis posterior, manteniendo los criterios de confiabilidad de las historias clínicas y participantes.

3.5. Aspectos éticos:

El estudio fue considerado como una investigación sin riesgo en la que se revisaron historias clínicas de los pacientes con diabetes mellitus que ingresaron a pabellón de hospitalización por COVID-19. Antes de su ejecución, el protocolo pasó revisión y aprobación por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, así como de la Unidad de Investigación del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Este estudio no exigió ningún riesgo importante para la salud de los participantes ya que no se realizó ninguna intervención. Por lo tanto, no tuvo incentivos ni beneficios.

Respecto a la confidencialidad, todas las fichas de datos de las historias clínicas se registraron bajo un código de participante, al cual solo tuvo acceso la investigadora principal. No se utilizó bajo ninguna circunstancia, los nombres de los participantes para recoger información y presentar

resultados. Los datos y los resultados fueron ingresados anónimamente de acuerdo al código del participante, de forma diaria, según la revisión de las historias a una base de datos informática encriptada a la que solo tuvo acceso la investigadora principal.

3.6. Procesamiento y análisis estadístico

El primer nivel de análisis fue descriptivo. Se describió las variables numéricas en términos de media y desviación estándar (DE) y las categóricas en términos de frecuencias absolutas y relativas. Se aplicó las pruebas de chi cuadrado y exacta de Fisher para realizar el análisis bivariado, según corresponda. Para el análisis de supervivencia se graficó mediante curvas de Kaplan-Meier y se aplicó la prueba de logaritmo de rangos. Se consideró como estadísticamente significativo a los resultados si el valor-p fue $\leq 0,05$, para un intervalo de confianza del 95%.

Los datos obtenidos fueron introducidos en una base de datos (Excel 2007) a partir del cual fueron procesados estadísticamente mediante el programa STATA versión 16.

IV. RESULTADOS

Entre los meses de Mayo y Agosto del 2020, se admitieron 193 pacientes con diagnóstico de DM y COVID-19 en las salas de hospitalización. De éstos, finalmente se analizaron datos de 133 pacientes. Se excluyó un total de 60 casos, de los cuales 48 se desconocía el desenlace de su enfermedad (al terminar el tiempo del estudio aún permanecían hospitalizados o habían sido derivados a una unidad de cuidados intensivos); dos casos no contaban con los criterios suficientes para ser catalogados según severidad al ingreso y 10 casos por no tener la data de los días de hospitalización total.

Todos los pacientes tenían el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. La edad media fue 59.7 (DE: 10.8) años y 81 (60.9%) fueron varones. Al ingreso, la glicemia promedio fue 250.9 (DE:147.6) mg/dL y la HbA1c media fue de 9.7% (DE: 2.6%). La mediana del tiempo de hospitalización fue de 17 días con un mínimo de 2 y un máximo de 66 días. El detalle de las características demográficas y clínicas de la población se especifica en la Tabla 1.

La mortalidad por COVID 19 en la población de pacientes con diabetes hospitalizada fue de 25% (34/133). Se encontró que la mortalidad en pacientes diabéticos estuvo estadísticamente relacionada con tener una edad mayor de 60 años ($p=0.01$); con una glicemia ≥ 140 mg/dL ($p=0,02$) al ingreso y con una saturación de oxígeno $<92\%$ ($p=0.04$). El análisis bivariado se muestra en la Tabla 2.

Adicionalmente, se realizó un análisis de supervivencia utilizando las curvas de Kaplan-Meier según la condición de recuperación (alta médica o fallecimiento) del paciente para la severidad de la infección (moderado vs. severo) y se observó una discreta mayor tasa de supervivencia en pacientes con una clasificación de enfermedad moderada al ingreso pero no fue estadísticamente significativa ($p=0.2$). (ver Figura 1).

En la figura 2 y figura 3 se puede observar que los pacientes ≤ 60 años y aquellos con una glicemia al ingreso < 140 mg/dL tienen una mayor tasa de supervivencia a través del tiempo de hospitalización. La prueba de los logaritmos de rangos muestra que sí existe diferencia significativa entre las curvas con un valor $p=0.03$ y $p=0.01$, para edad y glicemia respectivamente.

Finalmente, la figura 4 muestra una mayor supervivencia inicial de aquellos pacientes con diagnóstico de DM y con una saturación de oxígeno $\geq 92\%$; sin embargo, ésta cae en el tiempo. La prueba de los logaritmos de rangos no muestra una diferencia significativa entre ambas curvas ($p=0,06$).

V. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en nuestro medio en población con diagnóstico de diabetes que ha sido hospitalizada por COVID-19. El objetivo de este estudio retrospectivo realizado en un hospital de referencia del tercer nivel de atención en Lima, fue determinar la mortalidad hospitalaria en pacientes con diabetes mellitus que ingresan por infección por COVID-19, así como el tiempo de hospitalización y los factores asociados a la mortalidad de los mismos. El estudio encontró una tasa de mortalidad del 25% en los pacientes hospitalizados con DM y COVID-19. Las edad ≥ 60 años en una persona con DM estuvo asociada a mortalidad por COVID-19 que aquellos con una edad menor de 60 años y la curva de sobrevivencia de Kaplan Meier mostró que las personas con diabetes que presentaban glicemias al ingreso ≥ 140 mg/dl sobrevivían menos que aquellas que presentaban valores menores.

La proporción de mortalidad hospitalaria de nuestro estudio fue de 25%, relativamente menor a la publicada por Yongli Yan et al (23) donde refieren una mortalidad del 81.3% en los pacientes hospitalizados con diabetes, en los primeros meses de iniciada la pandemia donde aún no se conocía bien la evolución de la infección por lo que podría explicar las tasas altas de mortalidad. Por otro lado, Zhang Y (25) y Zhu et al (26) reportan tasas de mortalidad de 11.1% y 7.8% en las personas con diabetes hospitalizadas en diferentes centros de la provincia de Huabei, China. No existen estudios en

Latinoamérica que describan la mortalidad dentro de esta población de riesgo con tasas similares a la encontrada en este estudio. Un estudio inglés (27) hecho en base a una cohorte de más de 20 mil pacientes con COVID-19, mostró una tasa de mortalidad en los pacientes con diabetes más semejante a la encontrada en este estudio de 31.4%.

Respecto al tiempo de hospitalización, más de la mitad de los participantes en el estudio tuvieron una estancia mayor a 2 semanas. Esta estancia prolongada es semejante al hallado por Rees y col (28) en China durante la primera ola, donde la experiencia de manejo era pobre y podría explicar este hallazgo. Sin embargo, estancias prolongadas no estuvieron asociadas a aumento de la mortalidad hospitalaria ($p=0.9$). Esto que se contradicen a hechos que las estancias prolongadas podrían impactar directamente en la mortalidad ya que podría predisponer al paciente hospitalizado a contraer alguna infección intrahospitalaria que complicaría su pronóstico (29).

La edad avanzada es una de las características epidemiológicas más relacionada con una alta prevalencia de infección por COVID – 19 y de curso más severo. En nuestro estudio, tener diabetes y una edad mayor o igual a 60 años está asociado con mortalidad por SARS-COV2. Este hallazgo es semejante a lo descrito por otros investigadores, a mayor edad, mayor mortalidad (30). A esto puede añadirse, que existe una mayor prevalencia de diabetes a mayor edad del sujeto lo que podría predisponerlo a complicaciones y aumento de la mortalidad.

A pesar que la mayor población con diabetes y COVID-19 fue masculina, la mortalidad entre sexos difiere muy poco y no existe diferencia significativa. Por otro lado, el IMC tampoco estuvo asociado a mortalidad a diferencia de otros estudios, donde el IMC fue un factor predictor independiente asociado a complicaciones por COVID-19 incluida la mortalidad (31, 32). Esta ausencia de asociación podría explicarse por la teoría de la “paradoja de la obesidad” (33), en donde sujetos hospitalizados con alguna enfermedad crónica o estados agudos como el síndrome de distress respiratorio del adulto (34) que presentan sobrepeso u obesidad moderada tienen una tasa de mortalidad menor comparada con sujetos de IMC normal y obesidad severa. Esta “relación inversa” puede deberse a que el IMC es una medida de corpulencia y no de composición corporal, por lo que pacientes catalogados con sobrepeso u obesidad moderada podrían tener más masa magra que tejido adiposo (el obeso metabólicamente sano) con potencial inflamatorio que finalmente es el que predispone a complicaciones.

La severidad de la infección constituyó un factor de menor supervivencia en un principio, sin embargo, a la larga no tuvo un efecto en la mortalidad global de los participantes con diagnóstico de DM y COVID-19 hospitalizados.

Otros de los factores asociados a mortalidad estadísticamente significativa en los pacientes con diagnóstico de DM y COVID-19 en este estudio fue la saturación de oxígeno al ingreso hospitalario. Los pacientes con saturación menor a 92% tenían mayor tasa de mortalidad de forma significativa. Sin embargo, este hallazgo podría ser un factor independiente de mortalidad que no esté relacionado a la condición de DM (35). En nuestro país, Mejía F et al (36) demostró que la saturación de oxígeno $< 90\%$ es un predictor de la mortalidad hospitalaria de los pacientes con diagnóstico de COVID-19.

Adicionalmente, en lo que respecta al control metabólico, medido a través de la HbA1c, en el presente estudio no se asoció con aumento de la mortalidad. Estos resultados podrían estar en relación con el pequeño número de pacientes a los que se pudo medir la HbA1c durante la hospitalización, a diferencia de los hallazgos encontrados por Williamson E, et al (37) y Holman N y colaboradores (38).

Finalmente, los pacientes con glicemias al ingreso ≥ 140 mg/dl sí demostraron tener menor tasa de supervivencia en comparación con personas con valores menores a ese límite. Este hallazgo se correlaciona de manera muy frecuente en múltiples estudios, tanto en pacientes con diabetes y sin diabetes que cursan con hiperglicemia durante la hospitalización por COVID-19 (23, 31, 39, 40, 41). La hiperglicemia en estos pacientes podría deberse a diabetes no controlada al ingreso, al tratamiento con glucocorticoides, a la infección por SARS-COV 2 que por sí misma produce fluctuaciones en las glicemias y/o al soporte nutricional parenteral que

reciben estos pacientes durante su hospitalización. La relevancia de este factor está en razón que la hiperglicemia se vincula a una sobreproducción de productos de glicosilación avanzada que produce una disfunción en las inmunoglobulinas que neutralizan al virus y en la inmunidad celular que también participa en este cuadro infeccioso (42, 44).

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio en nuestro medio y en Latinoamérica que proporciona información acerca de las características clínicas de los pacientes hospitalizados con diabetes e infección moderada y severa por COVID – 19. Al ser el hospital Loayza un centro de tercer nivel y de referencia, la población que participó en este estudio representa bien al universo de pacientes con DM y COVID – 19, por lo que los datos obtenidos deben ser considerados para la toma de decisiones en el manejo de este grupo especial. Además, este estudio consideró un periodo de seguimiento de 90 días, bastante más largo que el resto de los estudios que evalúan la sobrevivencia en este tipo de población.

Una de las principales limitaciones del estudio fue la ausencia de un grupo control además del uso de pruebas rápidas para el diagnóstico de COVID-19 que tienen una tasa de falsos positivos y falsos negativos a considerar. Otra limitante fue que no se utilizaron variables laboratoriales complementarias como marcadores de severidad (hemograma, ferritina, transaminasas), no se consideraron datos de comorbilidad en estos pacientes, así como el antecedente de uso de algún fármaco que podría

incrementar la glicemia y podrían influir en el desenlace de los pacientes con diabetes e infección por COVID – 19. Además, al ser un estudio realizado en pacientes hospitalizados, las conclusiones presentadas en este estudio no pueden generalizarse para toda la población con DM e infección por COVID – 19. Así mismo, Finalmente, otra limitación del estudio fue el poco número de personas que tuvieron disponible la HbA1c durante el internamiento que podría brindar alguna información si el control metabólico previo tiene algún efecto en la mortalidad de estos pacientes o solo las glicemias de ingreso.

VI. CONCLUSIONES

La mortalidad hospitalaria de los pacientes con DM2 y COVID-19 fue de 25%.

Más del 50% de pacientes tuvieron estancias hospitalarias mayores de 14 ías.

En personas con diabetes hospitalizadas por COVID-19, las glicemias mayores o iguales de 140 mg/dl y la edad mayor o igual a 60 años constituyen factores que disminuyen la sobrevivencia y están asociados con mortalidad.

La saturación de oxígeno menor de 92% es un factor relacionado con mortalidad en este tipo de población.

Ni la severidad de la infección, el tiempo de hospitalización, el IMC, sexo y la HbA1c constituyeron factores asociados a mortalidad.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda incluir información de las variables laboratoriales que podrían explicar mejor el desenlace de los pacientes con DM y COVID-19. Así mismo, se recomienda la medición de glicemias durante la hospitalización (por lo menos 7 veces según la recomendación de las diferentes sociedades) y la medición de HbA1c de todos los pacientes con diabetes, para determinar si el control metabólico previo o el comportamiento de la glicemia durante el internamiento serían factores determinantes adicionales de la mortalidad de estos pacientes.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gupta R, Ghosh A, Kumar Singh A, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14:211-212.
2. Del Rio C, Malani PN. COVID-19-New insights on a rapidly changing epidemic. *J Am Med Assoc* 2020 Feb 28. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3072>.
3. Sala Situacional COVID-19. Perú del 23/11/2020. disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp . Revisado el 10 de Junio del 2021 a las 12.15 horas.
4. Organización Mundial de la Salud, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 97. 2020. Revisado el 10 de junio del 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
5. Del Rio C, Malani PN. COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA*. el 14 de abril de 2020;323(14):1339.
6. 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. *The Lancet*. marzo de 2020;395(10229):1054–62.
7. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections

- for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. noviembre de 2019;157:107843.
8. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Huayta E, Medina CA. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diab Res Care*. octubre de 2015;3(1):e000110.
 9. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. mayo de 2020;14(3):211–2.
 10. 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. *Diabetic Medicine*. junio de 2006;23(6):623–8.
 11. Schoen K, Horvat N, Guerreiro NFC, de Castro I, de Giassi KS. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. diciembre de 2019 [citado el 28 de abril de 2020];19(1). Disponible en: <https://bmcinfctdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4592-0>
 12. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. el 14 de enero de 2019;11(1):59.

13. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. el 7 de abril de 2020;e3319.
14. Klonoff DC, Umpierrez GE. COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism*. abril de 2020;154224.
15. Klonoff DC, Blonde L, Cembrowski G, Chacra AR, Charpentier G, Colagiuri S, et al. Consensus Report: The Current Role of Self-Monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. noviembre de 2011;5(6):1529–48.
16. Chan-Yeung M, Xu R-H. SARS: epidemiology. *Respirology*. noviembre de 2003;8(s1):S9–14.
17. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. abril de 2020;8(4):e21.
18. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. el 23 de abril de 2020;382(17):1653–9.
19. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. el 17 de marzo de 2020;323(11):1061.
20. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. el 30 de abril de 2020;382(18):1708–20.

21. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*. febrero de 2011;11(2):85–97.
22. Xia C, Rao X, Zhong J. Role of T Lymphocytes in Type 2 Diabetes and Diabetes-Associated Inflammation. *Journal of Diabetes Research*. 2017;2017:1–6.
23. Klein OL, Aviles-Santa L, Cai J, Collard HR, Kanaya AM, Kaplan RC, et al. Hispanics/Latinos With Type 2 Diabetes Have Functional and Symptomatic Pulmonary Impairment Mirroring Kidney Microangiopathy: Findings From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Diabetes Care*. noviembre de 2016;39(11):2051–7.
24. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 (coronavirus disease): people with certain medical conditions. 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Último acceso Octubre 29, 2021.
25. Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diab Res Care*. Abril 2020;8:e001343.
26. Zhang Y, Cui Y, Shen M, Zhang J, Liu B, Dai M, et al. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. julio de 2020;165:108227.

27. Zhu L, She Z-G, Cheng X, Qin J-J, Zhang X-J, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*. Junio de 2020;31(6):1068-1077.e3.
28. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. octubre de 2020;8(10):813-22.
29. 1. 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 data synthesis. *BMC Med*. diciembre de 2020;18(1):270.
30. Barnett AG, Beyersmann J, Allignol A, Rosenthal VD, Graves N, Wolkewitz M. The Time-Dependent Bias and its Effect on Extra Length of Stay due to Nosocomial Infection. *Value in Health*. marzo de 2011;14(2):381-6.
31. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Dia Care*. julio de 2020;43(7):1399-407.
32. For the CORONADO investigators, Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. agosto de 2020;63(8):1500-15.

33. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. julio de 2020;28(7):1195-9.
34. Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med*. junio de 2019;45(6):757-69.
35. Ni Y-N, Luo J, Yu H, Wang Y-W, Hu Y-H, Liu D, et al. Can body mass index predict clinical outcomes for patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Crit Care*. diciembre de 2017;21(1):36.
36. 1. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. Taniyama Y, editor. *PLoS ONE*. 28 de diciembre de 2020;15(12):e0244171.
37. 1. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings*. junio de 2020;95(6):1138-47.
38. Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients [Internet]. *Epidemiology*; 2020 may. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.06.20092999>

39. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. octubre de 2020;8(10):823-33.
40. Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE, Bernal Mizrachi E. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. junio de 2020;164:108185.
41. 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*. agosto de 2020;22(8):1443-54.
42. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. julio de 2020;14(4):813-21.
43. Erickson JR, Pereira L, Wang L, Han G, Ferguson A, Dao K, et al. Diabetic hyperglycaemia activates CaMKII and arrhythmias by O-linked glycosylation. *Nature*. 17 de octubre de 2013;502(7471):372-6.
44. Arnold JN, Wormald MR, Sim RB, Rudd PM, Dwek RA. The Impact of Glycosylation on the Biological Function and Structure of Human Immunoglobulins. *Annu Rev Immunol*. abril de 2007;25(1):21-50.

ANEXOS

Tabla 1. Características clínicas demográficas de sujetos con DM2 hospitalizados por SARS CoV 2 en el hospital Arzobispo Loayza, Mayo – Agosto 2020 (n: 133)

Característica	n (%)
Sexo	
Mujer	52 (39.1%)
Varón	81 (60.9%)
Edad	59.7 (10.8)
< 60 años	68 (51.1%)
≥60 años	65 (48.9%)
PAM al ingreso*	86.8 (12.1)
Frecuencia respiratoria al ingreso*	28.1 (6.2)
Saturación de oxígeno al ingreso*	86.9 (9.1)
Saturación de oxígeno al ingreso	
<92%	86 (64.7%)
≥ a 92%	47 (35.3%)
Glicemia al ingreso*	250.9 (147.6)
Glicemia al ingreso	
< 140 mg/dL	32 (24.1%)
≥ 140 mg/dL	100 (75.2%)
Hemoglobina glicosilada*	9.7 (2.6)
Hemoglobina glicosilada	
≤7%	7 (5.3%)
mayor a 7%	46 (34.6%)
IMC*	29.2 (4.8)
IMC categorizado	
Normal	26 (19.9%)
Sobrepeso	58 (44.3%)
Obesidad tipo 1	30 (22.9%)
Obesidad tipo 2	13 (9.92%)
Obesidad tipo 3	4 (3.1%)
Días de hospitalización*	133 (20.8)
Días de hospitalización	
≤ 7 días	10 (7.5%)
de 8 a 14 días	41 (30.8%)
de 15 a 21 días	33 (24.8%)
de 22 a más días	49 (36.8%)
Severidad	
Moderado	63 (47.4%)
Severo	70 (52.6%)

PAM: Presión arterial media, IMC: Índice de masa corporal.

* Resultados expresados en media y desviación estándar.

Tabla 2. Mortalidad de pacientes diabéticos según las características de la población (N=133) en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza Mayo – Agosto 2020.

Característica	Mortalidad		p
	Alta médica n (%)	Fallecido n (%)	
Sexo			
Mujer	40 (76.9)	12 (23.1)	0.6
Varón	59 (72.8)	22 (27.2)	
Edad			
< 60 años	57 (83.8)	11 (16.2)	0.01
≥ 60 años	42 (64.6)	23 (35.4)	
Saturación de oxígeno			
<92% mg/dL	59 (68.6)	27 (31.4)	0.04
≥92% mg/dL	40 (85.1)	7 (14.9)	
Glicemia al ingreso*			
<140	29 (90.6)	3 (9.4)	0.02
≥140	69 (69)	31 (31.0)	
HbA1c*			
≤7%	5 (71.4)	2 (28.6)	1.0
> 7%	32 (69.6)	14 (30.4)	
IMC*			
Normal	18 (69.2)	8 (30.8)	0.9
Sobrepeso	42 (72.4)	16 (27.6)	
Obesidad tipo 1	24 (80.0)	6 (20.0)	
Obesidad tipo 2	10 (76.9)	3 (23.1)	
Obesidad tipo 3	3 (75)	1 (25.0)	
Tiempo de hospitalización			
≤7 días	8 (80.0)	2 (20.0)	0.9
de 8 a 14 días	32 (78.1)	9 (22.0)	
de 15 a 21 días	24 (72.7)	9 (27.3)	
de 22 a más días	35 (71.4)	14 (28.6)	
Severidad			
Moderado	51 (81.0)	12 (19.1)	0.1
Severo	48 (68.6)	22 (31.4)	

HbA1c: Hemoglobina glicosilada. IMC: Índice de masa corporal.

*Algunas observaciones no suman el total de la población debido a que no se contó con esos estudios en dichos pacientes.

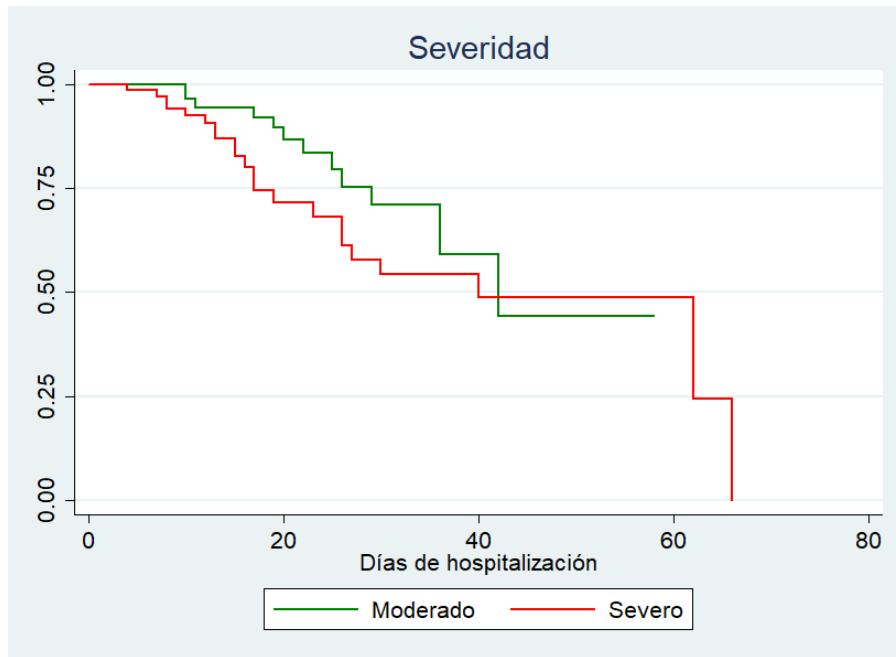


Figura 1. Curva de supervivencia según el grado de severidad de la COVID-19 en pacientes con diagnóstico de DM hospitalizados en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza Mayo – Agosto 2020.

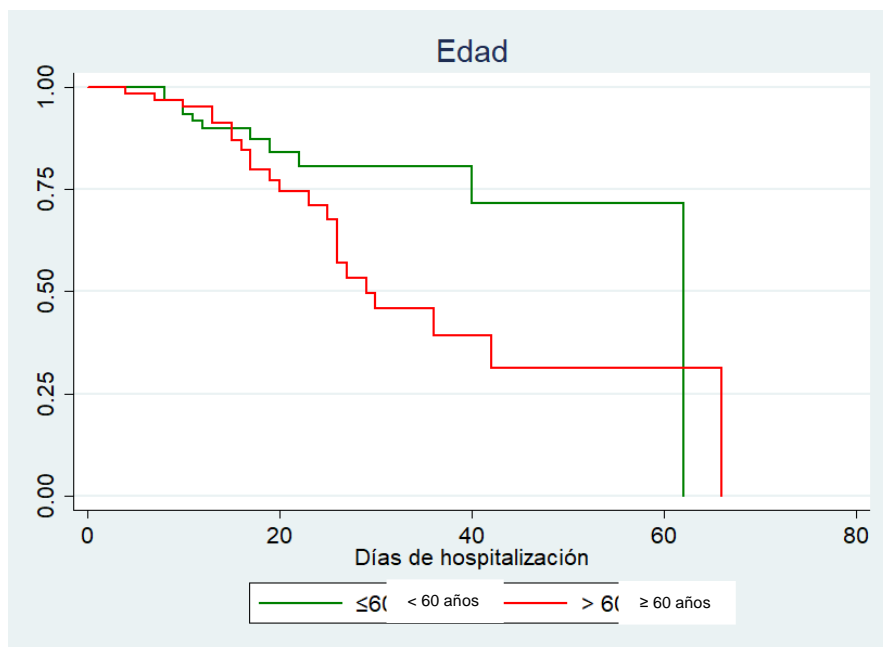


Figura 2. Curva de supervivencia según la edad en pacientes con diagnóstico de DM y COVID-19 hospitalizados en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza Mayo – Agosto 2020.

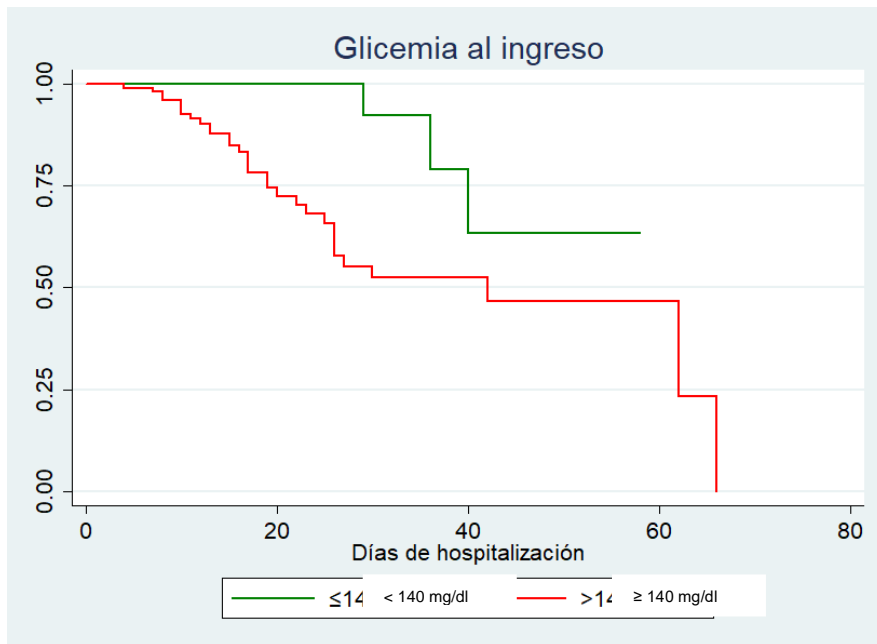


Figura 3. Curva de supervivencia según la glicemia al ingreso en pacientes con diagnóstico de DM y COVID-19 hospitalizados en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza Mayo – Agosto 2020.

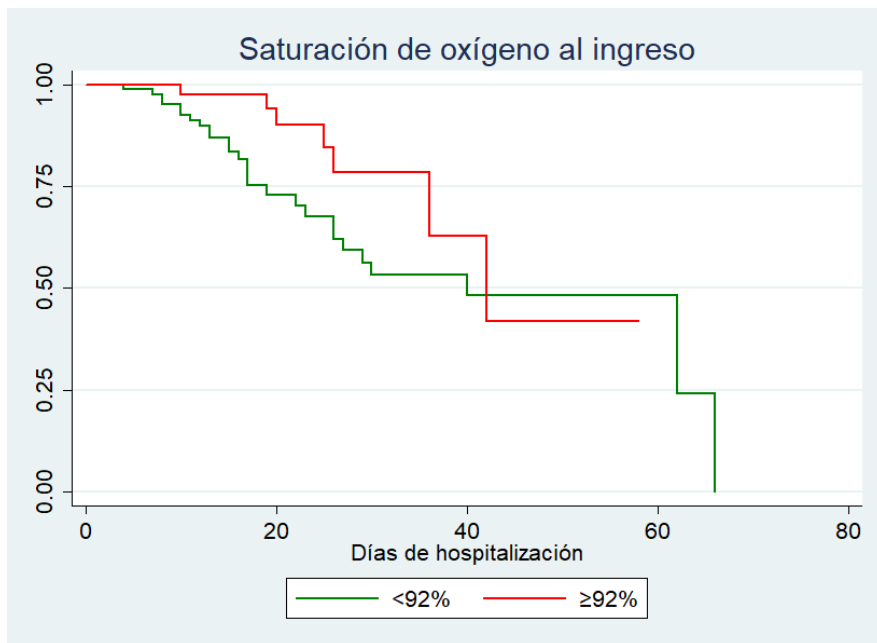


Figura4. Curva de supervivencia según la saturación de oxígeno al ingreso en pacientes con diagnóstico de DM y COVID-19 hospitalizados en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza Mayo – Agosto 2020.