

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES  
DIVISIÓN DE POSTGRADO  
POSTGRADO MEDICINA INTERNA.

**TOMA DE GLICEMIA CAPILAR ESTRICTA COMO VALOR  
PRONOSTICO DE GRAVEDAD EN PACIENTES COVID 19  
HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE EMERGENCIA ADULTOS DEL  
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS  
ANDES.**

**Autor:** Dr. Jorge Luis Pérez Bautista

**Tutor:** Dr. Carlos Zambrano

**Cotutor:** Dra Mariflor Vera

Mérida. 2021

AUTOR:

**Dr. Jorge Luis Pérez Bautista**

Médico Cirujano Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda  
Residente de III año del postgrado de medicina interna IAHULA

TUTOR:

**Dr. Carlos Zambrano**

Especialista en Medicina Interna y Cuidado Crítico  
Medico Jefe Unidad de Medicina Interna IAHULA.

COTUTOR

**Dra Mariflor Vera**

Especialista en Medicina Interna.  
Docente Universidad de los Andes. Laboratorio multidisciplinario de  
Investigaciones Clínico- Epidemiológicas.

MÉRIDA 2021

i

C.C.Reconocimiento

## INDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	v
LISTA DE TABLAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vii
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT.....	ix
INTRODUCCIÓN.....	x
<b>CAPÍTULOS.</b>	<b>Pagina</b>
<b>CAPITULO I EL PROBLEMA.....</b>	<b>11</b>
Planteamiento del problema.....	11
Formulación del problema.....	12
Justificación del problema.....	13
<b>CAPITULO II MARCO TEORICO.....</b>	<b>14</b>
Antecedentes de la investigación.....	14
Bases teóricas.....	20
<b>CAPITULO III MARCO METODOLOGICO.....</b>	<b>31</b>
Objetivos de la investigación.....	31
Objetivo general.....	31
Objetivos específicos.....	31
Tipo de investigación.....	32
Población y muestra .....	32
Criterios de inclusión.....	32
Criterios de exclusión.....	33
Sistemas de variables.....	33
Variables dependientes.....	33
Variables independientes.....	33
Técnica e instrumento de recolección de datos.....	34
Metodología.....	35

<b>CAPITULO IV RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
Análisis de resultados.....	36
Discusión.....	44
<b>CAPITULO V CONCLUSIONES.....</b>	<b>47</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>48</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>56</b>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## DEDICATORIA.

A Dios por darme vida y salud, gracias a él he logrado muchas de mis metas.

A mis padres, por estar siempre a mi lado, brindándome su apoyo incondicional y sus consejos en los que estuve por flaquear.

A mis hermanos María Eloisa y Diego, ejemplo de unión y apoyo en momentos gratos y difíciles, que este logro represente un estímulo para continuar adelante.

A mi sobrina Oriana Salomé, a ti con sus ocurrencias y travesuras llenaron momentos de felicidad, sea este ejemplo de superación.

A mi abuelo Gregorio Antonio quien falleció en la lucha contra el Covid-19, siendo esto mi inspiración para salvar más vidas.

Paola Valentina, mi novia, tu ayuda a ha sido fundamental, has estado conmigo incluso en los momentos más turbulentos. Este logro no fue fácil, pero estuviste motivándome y ayudándome hasta donde tus alcances te lo permitían. Gracias amor.

A mi familia maravillosa, quienes han creído en mí siempre, dándome ejemplo de superación, humildad y sacrificio; enseñándome a valorar todo lo que tengo. A todos ellos dedico este triunfo, espero siempre contar con su valioso e incondicional apoyo.

## **AGRADECIMIENTO.**

A Dios todo poderoso por darme el don de la vida, la fortaleza, la constancia para hoy culminar otra meta propuesta.

A la Universidad de los Andes por darme la oportunidad de hacer mi especialidad y formarme en tan digna casa de estudio.

A mis profesores, quienes impartieron sus conocimientos, sus sabios consejos, donde quiera que vaya los llevaré conmigo en mi transitar profesional.

A mis padres, ustedes han sido el motor que impulsan mis sueños y esperanzas, quienes estuvieron a mi lado en los momentos mas difíciles. Siempre han sido mis mejores guías de vida. Hoy cuando concluyo mis estudios, les doy mis infinitas gracias.

A mi tutor Dr. Carlos Zambrano por sus conocimientos y orientaciones durante el desarrollo y culminación de este trabajo de grado. Estaré siempre agradecido.

A la Dra Mariflor, por su apoyo en la realización de mi trabajo de grado

A todos mis compañeros de estudio con quienes compartí momentos difíciles y de exitos, gracias por su apoyo incondicional.

Al personal de enfermería, gracias por su apoyo incondicional, en especial a la licenciada Betzabeth que por su trabajo, dedicación y esmero hizo más fácil los momentos difíciles.

A ti Paola gracias por estar siempre a mi lado y apoyarme en todo momento. Eres un ser muy especial y maravilloso, te amo.

## LISTA DE TABLAS

Página

<b>Tabla 1.</b> Criterios para el diagnóstico de diabetes.....	26
<b>Tabla 2.</b> Características de los pacientes evaluados discriminados según el diagnóstico de diabetes.....	33
<b>Tabla 3.</b> Comorbilidades presentes en los pacientes discriminados según el diagnóstico de diabetes.....	37
<b>Tabla 4.</b> Características clínicas de los pacientes evaluados agrupados según el diagnóstico de diabetes.....	35
<b>Tabla 5.</b> Mediciones de glucemia en los pacientes evaluados.....	36
<b>Tabla 6.</b> Variación del índice SAFI en los grupos evaluados.....	38
<b>Tabla 7.</b> Variación del índice SAFI en los grupos evaluados.....	40
<b>Tabla 8</b> Evaluación de los parámetros de Validez y Seguridad de la capacidad diagnóstica del valor cutoff de glucemia como predictor de los casos severos con requerimiento de soporte ventilatorio.....	41
<b>Tabla 9.</b> Evaluación del valor cutoff de glucemia como predictor de los casos de muerte.....	42

## LISTA DE FIGURAS

Página

<b>Figura 1.</b> Variación del índice SAFI en los grupos evaluados. Cada serie temporal muestra los valores promedio.....	40
<b>Figura 2.</b> Tipo de ventilación requerida en los grupos evaluados.....	42
<b>Figura 3.</b> Curva operador-receptor (ROC) para los valores de glicemia diaria distribuida diferencialmente entre los casos severos con requerimiento de soporte ventilatorio (SAFI < 300).....	44

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

# TOMA DE GLICEMIA CAPILAR ESTRICTA COMO VALOR PRONOSTICO DE GRAVEDAD EN PACIENTES COVID 19 HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE EMERGENCIA ADULTOS DEL INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES.

**Autor:** Dr. Jorge Luis Pérez Bautista

**Tutor:** Dr. Carlos Zambrano

**Cotutor:** Dra Mariflor Vera

## Resumen

**Introducción:** En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud designó pandemia a la COVID-19. La hiperglucemia no controlada puede conducir a una mortalidad significativamente mayor en pacientes con COVID-19. Así mismo, un control glucémico deficiente en pacientes con COVID-19 puede contribuir a un mayor riesgo de malos resultados y muerte. **Objetivo:** Evaluar la toma de glucemia capilar estricta como valor pronóstico de gravedad en pacientes COVID 19 hospitalizados en el área de emergencia adultos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. **Metodología:** Estudio observacional, analítico, prospectivo. Se empleó una ficha de recolección de datos para recabar información demográfica, comorbilidades, diagnóstico de ingreso a hospitalización, glucemia capilar cada 8 horas, FIO<sub>2</sub>, SAFI, nivel de PCR Y LDH. **Resultados:** Se incluyeron 41 pacientes; se evidenció un predominio en el sexo masculino 63,4% La edad promedio fue de 60 ± 14 años, la comorbilidad predominante fue la DM con un 41,4%, donde el 24% fue de reciente diagnóstico, seguido de hipertensión arterial 34%. Se relacionó el nivel de severidad de Covid con la glucemia capilar (p=0,05). Se relacionó nivel de SAFI <300 y glucometría capilar > 130mg/dL con un valor de RR=2 (IC95% 1,3 a 2,4 valor de p<0,0003. glucemia >130 mg/dL como predictor de los casos de muerte RR=3 (IC95% 2 a 6). Se obtuvo un valor de p<0,0001. **Conclusiones:** Genero predominante Masculino, edad promedio 60 ± 14 años, los pacientes con DM tipo 2 presentado LDH y PCR aumentada en relación a grupo control, las glucemias >130 mg/dL disminuye SAFI, aumenta la probabilidad de muerte así como la estancia hospitalaria. **Descriptores:** covid-19, hiperglucemia en pacientes covid-19, glucemia capilar, severidad covid-19.

**STRICT CAPILLARY GLYCEMIA TAKING AS A PROGNOSTIC VALUE OF SEVERITY IN COVID 19 PATIENTS HOSPITALIZED IN THE ADULT EMERGENCY AREA OF THE INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES.**

**Author:** Dr. Jorge Luis Pérez Bautista

**Tutor:** Dr. Carlos Zambrano

**Co-author:** Dra Mariflor Vera

**Summary**

**Introduction:** In March 2020, the World Health Organization designated COVID-19 a pandemic. Uncontrolled hyperglycemia can lead to significantly higher mortality in COVID-19 patients. Likewise, poor glycemic control in patients with COVID-19 can contribute to an increased risk of poor outcomes and death. **Objective:** To evaluate strict capillary blood glucose intake as a prognostic value of severity in COVID 19 patients hospitalized in the adult emergency area of the Autonomous Institute Hospital Universitario de Los Andes. **Methodology:** Observational, analytical, prospective study. A data collection sheet was used to collect demographic information, comorbidities, diagnosis of admission to hospitalization, capillary glycemia every 8 hours, FIO<sub>2</sub>, SAFI, CRP and LDH level. **Results:** 41 patients were included; a predominance in males was evidenced 63.4% The average age was 60 ± 14 years, the predominant comorbidity was DM with 41.4%, where 24% were newly diagnosed, followed by arterial hypertension 34% . The level of severity of Covid was related to capillary glycemia (p = 0.05). A SAFI level <300 and capillary blood glucose > 130mg / dL were associated with a RR value = 2 (95% CI 1.3 to 2.4, p value <0.0003. Glycemia > 130 mg / dL as a predictor of cases of death RR = 3 (95% CI 2 to 6). A value of p <0.0001 was obtained. **Conclusions:** Predominant gender Male, mean age 60 ± 14 years, patients with type 2 DM presented LDH and CRP increased in relation to In the control group, blood glucose levels > 130 mg / dL decreases SAFI, increases the probability of death as well as the hospital stay.

**Descriptors:** Covid-19, Hyperglycemia in covid-19 patients, capillary glycemia, severity covid-19.severity.

## INTRODUCCIÓN.

Los coronavirus son una familia de virus envueltos codificados por un genoma de ARN de sentido positivo monocatenario y llamado así por la apariencia de corona de sus viriones bajo el microscopio electrónico. La característica clave del SARS-CoV-2 que lo diferencia de otros virus es su transmisibilidad combinada con un mayor riesgo de mortalidad debido al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); se detectó por primera vez a fines de diciembre de 2019 en la provincia de Wuhan en China y se extendió rápidamente por todo el mundo<sup>1</sup>. Los signos y síntomas de las infecciones por SARS-CoV-2 van desde infecciones leves asintomáticas restringidas al tracto respiratorio superior (20 – 86% de todas las infecciones), a una dificultad respiratoria grave caracterizada por la propagación de la infección a las vías respiratorias inferiores que conducen a inflamación y neumonía. Esto se manifiesta particularmente en pacientes con comorbilidades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>2,3</sup>.

Varios estudios observacionales han proporcionado evidencia clínica en donde la hiperglucemia no controlada puede conducir a una mortalidad significativamente mayor en pacientes con COVID-19<sup>4,5</sup>. Así mismo, un control glucémico deficiente en pacientes con COVID-19 sin diabetes diagnosticada puede contribuir a un mayor riesgo de malos resultados y muerte<sup>4</sup>.

Este estudio permitió determinar una relación glucemia - grado de severidad al momento del ingreso, establecer una relación entre los valores de proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación glomerular (VSG) y lactato deshidrogenasa (LDH) con el nivel de glucemia. Así mismo diagnosticar a los pacientes diabéticos no conocidos con el uso de hemoglobina glicosilada y mediante el control estricto de glucemia capilar determinar la morbimortalidad.

## **CAPITULO I**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Con respecto a los mecanismos subyacentes del impacto de la hiperglucemia al ingreso en los resultados de COVID-19 que aún no se han investigado por completo, existen varias propuestas que pueden explicar el efecto pronóstico deficiente de la hiperglucemia sobre el COVID-19. En primer lugar, la disfunción de las citoquinas inflamatorias y del sistema inmunológico inducida por la hiperglucemia podría influir negativamente en la evolución y la mortalidad de los pacientes con COVID-19. Se ha observado que los pacientes que padecen COVID-19 grave muestran niveles más altos de citoquinas proinflamatorias en suero, como interleucina (IL) -6 (IL-6), IL-1 y factor de necrosis tumoral (TNF) –  $\alpha$ , también conocida como “tormenta de citocinas” o “tormenta inflamatoria”<sup>6,7,8</sup>

Es interesante la comparación de los niveles de IL-6 en pacientes con COVID-19 con normoglucemia y con hiperglucemia o niveles elevados de azúcar en sangre en admisión<sup>9</sup>; la hiperglucemia puede inducir una explosión de IL-6 para participar en el progreso de la tormenta de citoquinas para agravar los síntomas de COVID-19<sup>10</sup>.

En segundo lugar, se ha demostrado que la hiperglucemia en pacientes con COVID-19 grave regula a la baja la proporción de células inmunitarias, incluidas las células T CD4 +, CD8 + y los macrófagos<sup>11</sup>. Los pacientes con COVID-19 con hiperglucemia tienden a tener recuentos de linfocitos más bajos que los pacientes con COVID-19 con normoglucemia. Por lo tanto, especulamos que la baja defensa inmune innata, como resultado de la disminución de la proporción de células inmunes puede explicar la mortalidad inducida por hiperglucemia y la gravedad de COVID-19<sup>10</sup>.

A nivel mundial, en abril de 2021, se habían notificado a la OMS 134.308.070 casos confirmados de COVID-19, incluidas 2.907.944 muertes. Sólo en las Américas se encontraba 57,758,745 de casos confirmados<sup>12</sup>. En Venezuela con un reporte oficial de 171.373 casos confirmados de COVID-19 y 1720 muertes<sup>12</sup>, lo que conlleva a una importante tasa de mortalidad en el último año.

Los pacientes hospitalizados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes en el área de emergencia adultos no escapan de dichas cifras, no hay estudios previos que relacione la hiperglucemia como valor pronóstico en pacientes con COVID 19; es interesante relacionar el nivel de glucemia al ingreso con severidad de la clínica del paciente, las alteraciones en los valores paraclínicos como, marcadores inflamatorios, proteína c Reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH); con prolongación de estancia hospitalaria y en la necesidad de ventilación mecánica; el uso de glucemia capilar estricta permite un control veraz en el manejo metabólico del paciente, así como el determinar por medio de la Hemoglobina glicosilada que pacientes son diabéticos no conocidos los cuales tienen peor pronóstico.

Esta investigación expone de manera científica y organizada a la hiperglucemia como valor pronóstico de gravedad en pacientes COVID 19 hospitalizados en el área de emergencia adultos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.**

En la investigación se plantean las siguientes interrogantes:

1. ¿Existe alguna relación entre el nivel de glucemia y el grado de severidad en la clínica de los pacientes COVID 19 al ingreso?
2. ¿Cuáles son las características demográficas de los pacientes que acuden a la emergencia adultos de IAHULA con clínica de COVID 19?
3. ¿Cuántos pacientes fueron más afectados diabéticos o no diabéticos?
4. ¿Existe un porcentaje de diabéticos no conocidos con un peor pronóstico en su hospitalización?
5. ¿Cuáles fueron los cambios observados a nivel paraclínico?
6. ¿Cuáles pacientes tuvieron la necesidad de iniciar ventilación mecánica?
7. ¿Cuánto tiempo permanecieron los pacientes COVID19 hospitalizados en el área de emergencia adultos?

## **JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.**

La característica principal del SARS-CoV-2 que lo distingue de otros virus es la velocidad de transmisión combinada con un mayor riesgo de mortalidad por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La hiperglucemia en COVID-19 es un fuerte predictor de empeoramiento y aumento de la posibilidad de muerte. Por lo tanto, comprender el proceso detrás de esta evidencia es de gran interés.

Esta investigación aportará la descripción y el análisis de cómo la población que padece COVID19 es afectada por los niveles de hiperglucemia, con el fin de vislumbrar un nuevo método de análisis y así disminuir el índice de mortalidad y morbilidad durante la hospitalización, por lo que los principales beneficiados con esta investigación son los pacientes afectados y el sistema de salud nacional.

Con esta investigación se espera conocer que grupo de pacientes fueron más afectados por COVID, si predomina la gravedad con la hiperglucemia ante la necesidad de ventilación mecánica, el aumento en días de hospitalización, y si la toma de glucemia capilar es una manera práctica y sencilla para prevenir severidad de la enfermedad y mortalidad.

Desde la perspectiva metodológica tiene su relevancia debido a que se utilizaron técnicas e instrumentos diseñados para recabar información referente al tema que se estudia, el mismo servirá de aporte a futuras investigaciones, quedando como un precedente en la casa de estudios.

**CAPITULO II**  
**MARCO TEÓRICO**  
**ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.**

Los coronavirus son importantes patógenos en humanos y animales. A fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei. Se propagó rápidamente, lo que provocó una epidemia en toda China, seguida de un número creciente de casos en otros países del mundo. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud designó la enfermedad COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019<sup>13</sup>.

Sheng-ping Zhang et al 2020 en un estudio retrospectivo Incluyó a 255 pacientes con COVID-19 planteó como objetivo explorar la asociación entre la diabetes documentada, la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y los resultados clínicos de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en los Resultados hubo cambios significativos en varios parámetros clínicos en pacientes de UCI (leucopenia, linfopenia, dímero D elevado, así como niveles más altos de FPG, troponina cardíaca, ferritina sérica, IL-6 y proteína C reactiva de alta sensibilidad). En comparación con los pacientes que no están en la UCI. La prevalencia de diabetes conocida fue sustancialmente más alta en la UCI que en los pacientes fuera de la UCI. Demostró que, en comparación con glucosa plasmática en ayunas <7 mmol / L, los niveles de glucosa plasmática en ayunas de 7,0-11,1 mmol / L y mayores a 11,1 mmol / L se asociaron con un aumento de la tasa de riesgo (HR) para un resultado desfavorable<sup>13</sup>.

Del mismo modo Alberto Coppelli et al 2020 realizó un estudio retrospectivo con 271 pacientes hospitalizados con COVID-19, se subdividieron según el estado glucémico al momento del ingreso en 3 grupos: 1) normoglucemia (NG) ( $< 7,78$  mmol / L), 2) hiperglucemia y sin antecedentes de diabetes (HG) (glucemia  $\geq 7,78$  mmol / L) y 3) conocidos diabetes mellitus (DM). Los neutrófilos fueron más altos, los linfocitos y PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> más bajos en los pacientes con Hiperglucemia. Los pacientes con DM e HG tenían mayor dímero D y peor perfil inflamatorio<sup>14</sup>

Por otra parte, Yan Yang et al 2021 en un Meta-análisis donde se incluyeron dieciséis estudios observacionales con 6386 pacientes con COVID-19 que

relacionan la hiperglucemia al ingreso con los resultados de COVID-19, demostraron que, en comparación con el grupo de control, era más probable que el grupo de hiperglucemia al ingreso tuviera una mayor mortalidad<sup>15</sup>.

Yangyang Cheng et al 2020, en un estudio retrospectivo de 236 pacientes con COVID-19, incluidos 128 hombres y 108 mujeres, los participantes del estudio se clasificaron en cuatro subgrupos de acuerdo con la gravedad de COVID-19 de la siguiente manera: el subgrupo A tenía COVID-19 moderado sin diabetes, el subgrupo B tenía COVID-19 grave sin diabetes, el subgrupo C tenía COVID-19 moderado con diabetes, y el subgrupo D tenía COVID-19 grave con diabetes; en comparación con el grupo A, el grupo C presentaba niveles más altos de glucosa en sangre en ayunas (FBG) de IL-6, TNF- $\alpha$  y neutrófilos, pero recuentos menores de linfocitos, linfocitos T CD3 +, linfocitos T CD8 + y linfocitos T CD4 +. De manera similar, el grupo D tenía niveles más altos de FBG, IL-6 y TNF- $\alpha$  y menores recuentos de linfocitos, linfocitos T CD3 +, linfocitos T CD8 + y linfocitos T CD4 + que el grupo B<sup>16</sup>.

Por otra parte Gian Paolo Fadini 2020 realizó un estudio retrospectivo donde incluyeron 413 sujetos, de los cuales 107 (25,6%) tenían diabetes, incluidos 21 recién diagnosticados. El nivel más alto de glucosa al ingreso se asoció con la gravedad de COVID-19, con una asociación más fuerte entre los pacientes sin diabetes en comparación con aquellos con diabetes preexistente. La glucosa al ingreso se correlacionó con la mayoría de los índices de gravedad clínica y su asociación con resultados adversos estuvo mediada principalmente por una peor función respiratoria<sup>17</sup>.

Natalia F. Pascual et al 2020 en su estudio observacional descriptivo y transversal con un total de 163 pacientes en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de la Princesa. Madrid de los que fallecieron 33. Tras el análisis multivariante se obtuvo como posibles factores para conformar un score de riesgo de mortalidad tener una edad >75 años (OR ajustada=12,347, IC95%: 4,138- 36,845 p=0,001), leucocitos totales > 11.000 células/mm<sup>3</sup> (OR ajustada=2,649, IC95%: 0,879-7,981 p=0,083), glucosa > 126 mg/ dL (OR ajustada=3,716, IC95%: 1,247-11,074 p=0,018) y creatinina >1,1 mg/dL (OR ajustada= 2,566, IC95%: 0,889-7,403, p=0,081)<sup>18</sup>.

Bode Bruce et al 2020 en su estudio observacional retrospectivo incluyó 1122 pacientes en 88 hospitales de EE. UU, de los cuales 451 pacientes tenían diabetes e hiperglucemia no controlada; el 37,8% durante su estancia hospitalaria tuvo una glucemia media  $> 180$  mg / dL. La tasa de mortalidad fue del 28,8% en 184 pacientes con diabetes e hiperglucemia no controlada, en comparación con el 6,2% de 386 pacientes sin diabetes o hiperglucemia ( $p < 0,001$ ). Así mismo, entre los 493 supervivientes dados de alta, la duración media de la estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes con diabetes e hiperglucemia no controlada en comparación con los pacientes sin diabetes o hiperglucemia (5,7 frente a 4,3 días,  $p < 0,001$ )<sup>19</sup>.

Lihua Zhu et al 2020 en su Estudio longitudinal retrospectivo multicéntrico con 7.337 casos confirmados de COVID-19 inscritos en 19 hospitales en la provincia de Hubei, China, asoció los niveles de glucosa plasmática y los resultados clínicos en pacientes con COVID-19 con DM2; demostró una mayor tasa de mortalidad entre los diabéticos con COVID-19, frente a sujetos no diabéticos con COVID-19, así mismo indicó que la glucemia bien controlada se asoció con un resultado favorable en pacientes con COVID-19 y DT2 preexistente<sup>20</sup>.

## **BASES TEORICAS.**

### **HISTORIA DE SARS COV2 INFECCIÓN Y CASOS EN TODO EL MUNDO:**

El brote global de SARS COV2 se originó en Wuhan, China, con un grupo de 44 pacientes que presentaban síntomas similares a la neumonía junto con fiebre por causa desconocida. La infección viral se propagó rápidamente a través de las fronteras de varios países para convertirse eventualmente en una pandemia de preocupación mundial<sup>21,22</sup>. El 12 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró este virus mortal como el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) y nombró oficialmente la enfermedad asociada como enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). Muchos países experimentan un aumento de infecciones más rápido que el observado en China. Los países que se han visto más afectados por COVID-19 además de China incluyen a EE. UU., Italia, España, Francia, Reino Unido, India e Irán). La OMS ha descrito a Europa como el centro de la pandemia, donde Italia tiene 235.763 casos y 34.114 muertes, España tiene 242.280 casos y 27.136

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

**Periodo de incubación** - El período de incubación de COVID-19 es de 4 a 14 días posteriores a la exposición<sup>23,24</sup>.

**Presentación inicial** - COVID-19 sintomático: Tos, odinofagia, fiebre, mialgias y cefalea son los síntomas notificados con mayor frecuencia; otros síntomas como anomalías en el olfato o el gusto impresionan que son más comunes con COVID-19 que con otras infecciones respiratorias virales<sup>25</sup>, no hay síntomas o signos específicos que puedan distinguir de manera confiable COVID-19<sup>26</sup>. Sin embargo, el desarrollo de disnea aproximadamente una semana después del inicio de los síntomas iniciales puede sugerir COVID-19.

La gama de síntomas asociados se ilustró en un informe de más de 370.000 casos confirmados de COVID-19 con estado de síntoma conocido informado a los CDC en los Estados Unidos<sup>27</sup>.

- Tos en un 50 por ciento
- Fiebre (subjativa  $> 100,4^{\circ} \text{F} / 38^{\circ} \text{C}$ ) en el 43 por ciento
- Mialgia en el 36 por ciento
- Dolor de cabeza en el 34 por ciento
- Disnea en el 29 por ciento
- Dolor de garganta en el 20 por ciento
- Diarrea en el 19 por ciento Náuseas / vómitos en el 12 por ciento
- Pérdida del olfato o del gusto, dolor abdominal y rinorrea en menos del 10 por ciento cada uno.

### **Evolución aguda y complicaciones.**

Como se indicó anteriormente, la infección sintomática puede variar de leve a crítica. Algunos pacientes con síntomas inicialmente no graves pueden progresar en el transcurso de una semana. En un estudio de 138 pacientes hospitalizados en Wuhan por neumonía debida al síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), la disnea se desarrolló después de una mediana de cinco días desde el inicio de los síntomas, y el ingreso hospitalario ocurrió después de una mediana de siete días de síntomas<sup>28</sup>. En otro estudio, la mediana del tiempo hasta la disnea fue de ocho días<sup>29</sup>.

Se han descrito varias complicaciones de COVID-19:

- **Insuficiencia respiratoria** - El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la principal complicación en pacientes con enfermedad grave y puede manifestarse poco después del inicio de la disnea. En grandes estudios de los Estados Unidos, del 12 al 24 por ciento de los pacientes hospitalizados han requerido ventilación mecánica<sup>30, 31</sup>.

- **Complicaciones cardíacas y cardiovasculares** - Otras complicaciones han incluido arritmias, lesión miocárdica, insuficiencia cardíaca y shock, como se analiza en detalle en otra parte<sup>28,32,33,34</sup>
- **Complicaciones tromboembólicas** - El tromboembolismo venoso (TEV), incluida la trombosis venosa profunda extensa (TVP) y la embolia pulmonar (EP), es común en pacientes gravemente enfermos con COVID-19, en particular entre los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI), entre los cuales las tasas informadas han osciló entre el 10 y el 40 por ciento<sup>35-38</sup>. También se han notificado episodios trombóticos arteriales, incluido el accidente cerebrovascular agudo (incluso en pacientes menores de 50 años sin factores de riesgo) y la isquemia de las extremidades<sup>39-42</sup>
- **Complicaciones neurológicas** - La encefalopatía es una complicación común de COVID-19, particularmente entre pacientes críticamente enfermos; por ejemplo, en una serie de pacientes hospitalizados, se informó encefalopatía en un tercio<sup>43</sup>. Los accidentes cerebrovasculares, los trastornos del movimiento, los déficits motores y sensoriales, la ataxia y las convulsiones ocurren con menos frecuencia.
- **Complicaciones inflamatorias** – Los pacientes con COVID-19 severo tienen evidencia de laboratorio de una respuesta inflamatoria exuberante, con fiebre persistente, marcadores inflamatorios elevados (p. Ej., Dímero D, ferritina) y citocinas proinflamatorias elevadas; estas anomalías de laboratorio se han asociado con enfermedades graves y mortales<sup>29,44,45</sup>. El síndrome de Guillain-Barré puede ocurrir, con inicio de 5 a 10 días después de los síntomas iniciales<sup>46</sup>.
- **Infecciones secundarias** - Las infecciones secundarias no parecen ser complicaciones comunes de COVID-19 en general, aunque los datos son limitados<sup>47,48</sup>. En una revisión de nueve estudios, principalmente de China, la tasa informada de coinfecciones bacterianas o fúngicas fue del 8 por ciento (en 62 de 806); estos incluyeron principalmente infecciones respiratorias y bacteriemia<sup>47</sup>. Varios informes han descrito presunta aspergilosis invasiva

entre pacientes inmunocompetentes con SDRA por COVID- 19, aunque la frecuencia de esta complicación es incierta<sup>49-52</sup>.

## TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO ESPECÍFICAS

### **NAAT (incluida la RT-PCR) para diagnosticar la infección actual.**

**Tipos de NAAT** - El diagnóstico de COVID-19 se realiza principalmente con la detección directa de ARN mediante pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT), más comúnmente reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) del tracto respiratorio superior<sup>53,54</sup>. Los ensayos amplifican y detectan diferentes regiones del genoma del SARS-CoV-2. Algunos se dirigen a dos o más genes, incluidos los genes de la nucleocápside (N), la envoltura (E) y la espiga (S), y regiones en el primer marco de lectura abierto, incluido el gen de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp)<sup>55</sup>. Otros tipos menos comunes de NAAT incluyen amplificación isotérmica, ensayos basados en CRISPR y secuenciación de próxima generación<sup>56,57</sup>.

**Precisión** - La precisión y los valores predictivos de las NAAT del SARS-CoV-2 no se han evaluado sistemáticamente. Son pruebas muy específicas<sup>58,59</sup>. Aunque las NAAT tienen una alta sensibilidad analítica en entornos ideales (es decir, pueden detectar con precisión niveles bajos de ARN viral en muestras de prueba que se sabe que contienen ARN viral), el rendimiento clínico es más variable.

La sensibilidad de la prueba probablemente depende del tipo y la calidad de la muestra obtenida, la duración de la enfermedad en el momento de la prueba y el ensayo específico:

**-Diagnóstico clínico en la etapa inicial de la infección.** - Aunque no puede detectar virus a niveles tan bajos como NAAT, las pruebas de antígenos pueden ser útiles para las personas que se encuentran en las primeras etapas de la infección, cuando la replicación del virus es máxima. La OMS señala que, en entornos donde NAAT no está disponible o donde los tiempos de respuesta de NAAT son demasiado

largos para ser clínicamente útiles, las pruebas de antígeno que tienen una sensibilidad y especificidad mínimas de  $\geq 80$  por ciento y  $\geq 97$  por ciento, respectivamente, pueden usarse para el diagnóstico de SARS-CoV-2; en tales casos, la prueba debe realizarse dentro de los primeros cinco a siete días de síntomas<sup>60</sup>.

Si se usa para el diagnóstico clínico en pacientes sintomáticos, las pruebas de antígeno positivas pueden interpretarse como indicativas de infección por SARS-CoV-2. Las pruebas de antígenos negativos podrían representar un falso negativo y por lo general, debe confirmarse utilizando una NAAT sensible, si está disponible, a menos que la sospecha clínica sea baja<sup>61</sup>.

**-Serología para identificar infección previa / tardía** - Las pruebas serológicas detectan anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la sangre, y las que se han validado adecuadamente pueden ayudar a identificar a los pacientes que previamente tuvieron una infección por el SARS-CoV-2, así como a los pacientes con infección actual que han tenido síntomas durante tres o cuatro semanas. Porque es menos probable que las pruebas serológicas sean reactivas en los primeros días a semanas de infección, tienen una utilidad muy limitada para el diagnóstico en el contexto agudo<sup>56,62,63</sup>. La verificación de la serología de tres a cuatro semanas después del inicio de los síntomas optimiza la precisión de la prueba, ya que la sensibilidad de la prueba más allá de las cinco semanas es incierta<sup>64</sup>.

#### **Otras pruebas:**

**Cultivo viral** - Por razones de seguridad, las muestras de un paciente con COVID-19 sospechoso o documentado no deben enviarse a laboratorios clínicos para cultivo viral. El cultivo viral se reserva principalmente para fines de investigación.

**Otras pruebas de inmunidad al SARS-CoV-2** - También se está explorando la utilidad clínica de las pruebas que pueden detectar respuestas inmunitarias

mediadas por células al SARS-CoV-2, como con un ensayo de liberación de interferón-gamma<sup>65</sup>.

## **RESULTADOS DE IMÁGENES**

**Radiografías de tórax** - Las radiografías de tórax pueden ser normales en una enfermedad temprana o leve. Los hallazgos radiográficos anormales comunes fueron consolidación y opacidades en vidrio deslustrado, con distribuciones bilaterales, periféricas y de la zona pulmonar inferior; la afectación pulmonar aumenta durante el curso de la enfermedad, con un pico de gravedad a los 10 a 12 días después del inicio de los síntomas<sup>66</sup>. También se ha descrito neumotórax espontáneo, aunque es relativamente infrecuente <sup>67, 68</sup>.

**TC de tórax** - Aunque la tomografía computarizada (TC) de tórax puede ser más sensible que la radiografía de tórax y algunos hallazgos de la TC de tórax pueden ser característicos de COVID-19, ningún hallazgo puede descartar por completo la posibilidad de COVID-19<sup>69</sup>. La TC de tórax en pacientes con COVID-19 demuestra con mayor frecuencia opacificación en vidrio deslustrado con o sin anomalías de consolidación, compatible con neumonía viral<sup>70,71,72</sup>.

**Ultrasonido de pulmón** -Los hallazgos en la ecografía pulmonar en pacientes con COVID-19 documentado han incluido engrosamiento, suspensión e interrupción de la línea pleural; Líneas B visibles debajo de la pleura que parecen discretas, multifocales o confluentes; consolidaciones parcheadas, en franjas y nodulares; y signos de broncograma aéreo en las consolidaciones <sup>73,74</sup>.

## **CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES:**

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales:

1. Diabetes tipo 1 (debido a la destrucción de las células autoinmunes, que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina, incluida la diabetes autoinmune latente de la edad adulta)<sup>75</sup>

2. Diabetes tipo 2 (debido a una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina de células B con frecuencia en el contexto de la resistencia a la insulina)<sup>75</sup>
3. Tipos específicos de diabetes debida a otras causas, p. Ej., Síndromes de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y diabetes de madurez en los jóvenes), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis) y fármacos o productos químicos. -diabetes inducida (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH / SIDA o después de un trasplante de órganos)<sup>75</sup>
4. Diabetes mellitus gestacional (diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente una diabetes manifiesta antes de la gestación)<sup>75</sup>.

<b>TABLA 1</b>
<b>CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES<sup>236</sup></b>
GPA $\geq 126$ mg / dL (7,0 mmol / L). El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 h. *
o
GP de 2 h $\geq 200$ mg / dL (11,1 mmol / L) durante PTOG. La prueba debe realizarse como describe la OMS, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua. *
o
A1C $\geq 6.5\%$ (48 mmol / mol). La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método certificado por NGSP y estandarizado para el ensayo ECCD. *
o
En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucosa plasmática aleatoria de $\geq 200$ mg / dL (11,1 mmol / L)
ECCD, ensayo de control y complicaciones de la diabetes; GPA, glucosa plasmática en ayunas; PTOG, prueba de tolerancia a la glucosa oral; OMS, Organización Mundial de la Salud; GP 2 h, glucosa plasmática 2 h. * En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados de prueba anormales de la misma muestra o en dos muestras de prueba separadas.

**Fuente:** American Diabetes Association (2021)

## **OBJETIVOS GLUCÉMICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS.**

### **Recomendaciones**

Se debe iniciar la terapia con insulina para el tratamiento de la hiperglucemia persistente a partir de un umbral de  $>180$  mg / dL (10,0 mmol / L). Una vez que se inicia la terapia con insulina, se recomienda un rango de glucosa objetivo de 140-180 mg / dL (7.8-10.0 mmol / L) para la mayoría de los pacientes críticamente enfermos y no críticos.<sup>76</sup>

Los objetivos más estrictos, como 110 a 140 mg / dl (6,1 a 7,8 mmol / l), pueden ser apropiados para pacientes seleccionados si se pueden lograr sin una hipoglucemia significativa.<sup>76</sup>

### **Terapia con glucocorticoides.**

La prevalencia de la terapia con glucocorticoides en pacientes hospitalizados puede acercarse al 10% y estos medicamentos pueden inducir hiperglucemia en pacientes con y sin antecedentes de diabetes. Se deben considerar el tipo de glucocorticoide y la duración de la acción para determinar los regímenes de tratamiento con insulina. Los glucocorticoides de acción corta ingeridos a diario, como la prednisona, alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 4 a 6 h, pero tienen acciones farmacológicas que duran todo el día. Los pacientes que reciben regímenes de esteroides matutinos tienen hiperglucemia desproporcionada durante el día, pero con frecuencia alcanzan niveles normales de glucosa en sangre durante la noche, independientemente del tratamiento. En sujetos que toman esteroides una o dos veces al día, la administración de insulina de acción intermedia (NPH) es un enfoque estándar. La NPH generalmente se administra además de la insulina basal bolus diaria o además de los medicamentos antidiabéticos orales. Dado que la acción de la NPH alcanza su punto máximo 4 a 6 h después de la administración, es mejor administrarla concomitantemente con esteroides. Para los glucocorticoides de acción prolongada como la dexametasona y el uso continuo de glucocorticoides o multidosis, puede ser necesaria la insulina de acción prolongada para controlar la glucemia en ayunas. Para dosis más altas de glucocorticoides, a

menudo se necesitan dosis crecientes de insulina prandial y correccional, a veces en cantidades extraordinarias, además de la insulina basal <sup>77</sup>.

### **Hemoglobina glicosilada.**

La hemoglobina A1c, también conocida como A1c o hemoglobina Glicada o mal llamada glicosilada, es una molécula de hemoglobina a la que se ha unido una molécula de glucosa. (Glicación: modificación no enzimática de los grupos amino de las proteínas por la acción de azúcares reductores) La prueba evalúa los niveles de glucosa en sangre de los últimos 2-3 meses (como valor promedio) y se realiza midiendo el porcentaje de glicohemoglobina<sup>77</sup>.

Cuanto más elevada sea la concentración de glucosa en sangre, más hemoglobina glicosilada se formará. Una vez la glucosa se ha unido a la hemoglobina, permanece ligada a ella durante su vida media, 120 días. La forma predominante de hemoglobina glicosilada se conoce como A1c (o HbA1c). Se va produciendo así HbA1c diariamente que se va eliminando de la circulación sanguínea a medida que las células de la serie roja o hematíes van muriendo; éstas van sustituyéndose por células más jóvenes (con hemoglobina no-glicosilada)<sup>77</sup>

La hemoglobina glicosilada se emplea para monitorizar el tratamiento de una persona diabética; A1c es útil para evaluar cómo han ido controlando los individuos sus niveles de glucosa a lo largo del tiempo. Un valor de HbA1c inferior al 7% indica un correcto control de la glucosa en sangre y menor riesgo de que se desarrollen complicaciones propias de la diabetes<sup>77</sup>.

### **HIPERGLUCEMIA Y PRONÓSTICO DE COVID-19**

La evidencia en la pandemia de COVID-19 muestra que la hiperglucemia, no solo en personas con diabetes, empeora el pronóstico y aumenta el riesgo de muerte<sup>78,79</sup>.

Hay al menos dos razones por las que la hiperglucemia, particularmente una aguda, puede ser muy peligrosa durante la infección por SARSCoV-2. Una es que un aumento agudo de la glucemia se acompaña de un enorme aumento de mediadores inflamatorios<sup>80</sup>. Claramente, conociendo el papel de la " tormenta de citoquinas " en el COVID-19 este es un efecto que debe evitarse. Otra razón parece ser muy específica de la unión del SARS-CoV-2 a ACE2<sup>81</sup>; la glicosilación del ACE2, una reacción que puede ser inducida por hiperglucemia, es necesaria para la unión del virus a este receptor celular<sup>82</sup>. Por lo tanto, la ECA2 alta y aberrantemente glicosilada en el tejido en la hiperglucemia no controlada podría favorecer la intrusión celular del SARS-CoV2, lo que conduciría a una mayor propensión a la infección por COVID-19 y a una mayor gravedad de la enfermedad<sup>82</sup>. También es probable que sea la cantidad de receptor ACE2 glicosilado, y no simplemente la cantidad de ACE2 sola, la responsable de la unión y fusión del virus<sup>82</sup>. Sin embargo, es bien sabido que el proceso de glicosilación relacionado con la hiperglucemia es al principio un proceso reversible, que pasa por la llamada "glicosilación lábil", que es reversible también in vivo<sup>82</sup>. Por lo tanto, es concebible que una rápida normalización de la hiperglucemia durante el COVID-19 pueda resultar en una disminución de la liberación de citocinas inflamatorias y en una menor capacidad de unión de ACE2 para el virus.

## **CAPITULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.**

##### **OBJETIVO GENERAL.**

- I. Evaluar la toma de glucemia capilar estricta como valor pronóstico de gravedad en pacientes COVID 19 hospitalizados en el área de emergencia adultos del Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes.

##### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- I. Describir la frecuencia de las variables demográficas de los pacientes adultos hospitalizados con COVID en el área de emergencia adultos del IAHULA.
- II. Determinar las comorbilidades del paciente con COVID en el área de emergencia adultos del IAHULA.
- III. Conocer los valores de glucemia capilar, uso previo de esteroides, grado de severidad de Covid 19 al ingreso de la hospitalización.
- IV. Conocer los valores de hemoglobina glicosilada al ingreso de la hospitalización
- V. Evaluar los cambios de paraclínicos (PCR, LDH) con nivel de glucemia capilar durante los días de hospitalización
- VI. Relacionar el grado de severidad Covid 19 con el nivel de glucemia capilar.
- VII. Relacionar la necesidad de ventilación soporte ventilatorio con el nivel de glucemia capilar.

- VIII. Relacionar los niveles de hemoglobina glicosilada con casos nuevos de diabéticos no conocidos.
- IX. Determinar el porcentaje de pacientes que prolongaron su estancia hospitalaria con el nivel de glucemia capilar durante la hospitalización.

### **Tipo de investigación.**

La presente investigación es un estudio observacional, analítico, prospectivo con el fin de evaluar la glucemia capilar, como valor pronóstico de gravedad en pacientes COVID 19 hospitalizados en el área de emergencia adultos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

### **Población y muestra.**

Se seleccionaron durante el lapso del 01 de agosto de 2021 hasta el 30 de septiembre 2021, a 100 pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de COVID19 de ambos géneros, que ingresaron al área de emergencia adultos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). A los cuales se les tomó hemoglobina glicosilada para determinar el diagnóstico de diabetes, así mismo un seguimiento control durante su hospitalización hasta un máximo de 28 días.

### **Criterios de inclusión.**

- I. Pacientes de ambos géneros
- II. Mayores de 16 años hospitalizados en el área Covid, emergencia adultos del IAHULA.
- III. Pacientes diabéticos y no diabéticos
- IV. Pacientes que ingresaron con el diagnóstico de caso sospechoso, probable o confirmado de COVID 19.

- V. Pacientes que cumplan con algunos de los siguientes criterios clínicos:
- a. Grado de severidad: moderada SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: 221-263 mmHg, severa SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: 180-220 mmHg y crítico PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: >100 mmHg.
  - b. Paciente con uso de cánula nasal, máscara con reservorio de O<sub>2</sub>, Ventilación mecánica

**Criterios de exclusión.**

- I. Pacientes menores de 16 años
- II. Casos negativos a la prueba rápida y PCR.
- III. Uso previo con esteroides.

**Sistemas de variables.**

**I. Variable demográfica.**

- A. Edad, sexo, nacionalidad.

**II. Variable independiente.**

- A. Valor de Glucometría – glucemia capilar.

**III. Variable dependiente.**

- A. Grado de severidad de COVID 19
- B. Proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación glomerular (VSG) y lactato deshidrogenasa LDH
- C. Mortalidad
- D. Días de hospitalización.
- E. Soporte respiratorio.

**IV. Variables explicativas.**

- A. Diabetes Mellitus
- B. Hipertensión arterial
- C. EPOC

D. Hemoglobina glucosilada

**V. Variable interviniente.**

A. Tratamiento con Esteroides.

### **Aspecto ético.**

En el presente estudio se consideró como basamento ético la declaración de Helsinki perteneciente a la Asociación Médica Mundial, en cuanto a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial realizada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y revisada en Tokio de 2004<sup>84</sup> y lo contemplado en el Código de Deontología Médica de la Federación Médica Venezolana del 20 de marzo de 1985, en su Título V, Capítulo 4, referente a la investigación en seres humanos<sup>85</sup>.

www.bdigital.ula.ve

### **Técnica e instrumento de Recolección de Datos**

Fueron elegidos los pacientes que asistieron a la emergencia adultos del IAHULA desde el 1 de agosto hasta el 24 de septiembre, de acuerdo a los criterios de inclusión por edad, sexo, diagnóstico clínico, factores de riesgo, criterios paraclínicos y antecedentes personales, y de exclusión con un total de 41 pacientes. El manejo de los pacientes con COVID se realizó según protocolo del IAHULA

Se aseguró el anonimato de todos los datos aportados a la investigación y se empleó una ficha de recolección de datos (Anexo 1), para recabar información demográfica, (edad, sexo,) comorbilidades, diagnóstico de ingreso a hospitalización (COVID-19 leve, moderado severo), sintomatología clínica, tratamiento con esteroides previo, glucemias pre desayuno, pre almuerzo, pre cena, FIO2, SAFI, nivel de PCR Y LDH.

## **Definiciones:**

Se definió para el análisis ROC.

-Glucemia normal aquella entre los valores 80-110 mg/dL, glucemia del paciente hospitalizado entre 111-179 mg/dL e Hiperglucemia del paciente crítico  $\geq 180$ .

- Paciente diabético según criterios ADA 2021. Con hemoglobina glicosilada  $\geq 6,4\%$  antes del inicio de esteroides.

- Síndrome de distres respiratorio en leve, moderado y grave con SAFI con valores  $< 300$ .

## **Materiales:**

- Fue utilizada pruebas de HbA<sub>1c</sub> marca Abbott® nycocard reader 2, por método de reflectometría, único operador. Las cuales fueron tomadas en ayunas previo al inicio de la terapia con esteroides.

Las glucemias capilares fueron tomadas con dispositivo glucómetro SUMA sensor a las 6:00 am, 4:00 pm y 10:00 pm

- Biosensores SUMA.
- Lancetas
- Porta lancetas.

## **Metodología**

Los datos cuantitativos se presentaron con medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar); los datos cualitativos se presentaron con frecuencias absolutas y relativas (en porcentajes). La asociación estadística de datos cualitativos (análisis bivariados) se evaluó aplicando la prueba chi cuadrado, las diferencias estadísticas de datos cuantitativos se evaluó a través de la prueba t de Student. La valoración de la capacidad pronóstica de la glucemia capilar sobre el SAFI se realizó a través del análisis con curvas ROC (curvas operador-receptor). Se determinó el área bajo la curva y se estableció el punto de corte ideal según el

índice de Youden. Se calcularon los parámetros de validez y seguridad de la técnica como sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Igualmente, se realizó una evaluación indirecta del riesgo de SAFI desfavorable debido a valores elevados de la glucemia capilar determinando el OR. Adicionalmente, se realizó un análisis de concordancia para evaluar la relación entre los nuevos casos de diabetes y los casos previamente conocidos. La significancia estadística se consideró para valores de  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos y los gráficos se realizaron con los programas SPSS versión 21 (IBM Corporation, New York, US), Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, US) y GraphPad Prism versión 5 (GraphPad Software Inc, La Jolla, USA).

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CAPITULO IV

### RESULTADOS

En este estudio se valoraron un total de 41 pacientes, entre el periodo comprendido del 01 de Agosto de 2021 al 24 de septiembre de 2021, que ingresaron o egresaron del área de emergencia adulto del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Edo Mérida, Venezuela con los diagnósticos de Covid-19 (U07.1). Se excluyeron a los pacientes menores de 16 años, prueba negativa para SARS-COV2 y que recibieron previamente esteroides antes del ingreso.

**Tabla 2.** Características de los pacientes evaluados discriminados según el diagnóstico de diabetes.

	Diagnóstico de diabetes (HbA1c $\geq 6,5\%$ )			Valor de p
	Presente (n=17)	Ausente (n=24)	Total (n=41)	
Sexo				0,885
<i>Femenino</i>	6 (35,3%)	9 (37,5%)	15 (36,6%)	
<i>Masculino</i>	11 (64,7%)	15 (62,5%)	26 (63,4%)	
<i>Total</i>	17 (100%)	24 (100%)	41 (100%)	
Edad	65 $\pm$ 12	57 $\pm$ 15	60 $\pm$ 14	0,076

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes) para las variables cualitativas; la media  $\pm$  desviación para los datos cuantitativos. La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado o t de Student respectivamente. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Durante el periodo 1 de agosto de 2021 a 24 de septiembre de 2021, se ingresó un total de 124 pacientes, de los cuales 42 cumplían con los criterios de inclusión por lo que se tomó el total de pacientes con dichos criterios.

En cuanto al género se evidenció un predominio en el sexo masculino con 26 pacientes correspondiente al 63,4% y femenino 15 pacientes un 36,6%, se dividió en 2 grupos con el diagnóstico de diabetes Mellitus, evidenciando que la edad promedio en los pacientes no diabéticos fue de 57 y la edad promedio en los pacientes diabéticos fue de 67 años.

**Tabla 3.** Comorbilidades presentes en los pacientes discriminados según el diagnóstico de diabetes.

	Diagnóstico de diabetes (HbA1c $\geq 6,5\%$ )			Valor de p
	Presente (n=17)	Ausente (n=24)	Total (n=41)	
Comorbilidades				0,654
<i>Si</i>	9 (52,9%)	11 (45,8%)	20 (48,8%)	
<i>No</i>	8 (47,1%)	13 (54,2%)	21 (51,2%)	
<i>Total</i>	17 (100%)	24 (100%)	41 (100%)	
Diabetes conocida *				0,001
<i>Si</i>	7 (41,2%)	-	7 (17,1%)	
<i>No</i>	10 (58,8%)	24 (100%)	34 (82,9%)	
<i>Total</i>	17 (100%)	24 (100%)	41 (100%)	
HTA				0,424
<i>Si</i>	7 (41,2%)	7 (29,2%)	14 (34,1%)	
<i>No</i>	10 (58,8%)	17 (70,8%)	27 (65,9%)	
<i>Total</i>	17 (100%)	24 (100%)	41 (100%)	
Obesidad				0,175
<i>Si</i>	4 (23,5%)	2 (8,3%)	6 (14,6%)	
<i>No</i>	13 (76,5%)	22 (91,7%)	35 (85,4%)	
<i>Total</i>	17 (100%)	24 (100%)	41 (100%)	
Tabaquismo				0,085
<i>Si</i>	2 (11,8%)	-	2 (4,9%)	
<i>No</i>	15 (88,2%)	24 (100%)	39 (95,1%)	
<i>Total</i>	17 (100%)	24 (100%)	41 (100%)	
Embarazo				0,222
<i>Si</i>		2 (8,3%)	2 (4,9%)	
<i>No</i>	17 (100%)	22 (91,7%)	39 (95,1%)	
<i>Total</i>	17 (100%)	24 (100%)	41 (100%)	

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes). La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. (\*) Se realizó un análisis de concordancia para evaluar la relación entre los nuevos casos de diabetes y los casos previamente conocidos, se obtuvo un índice Kappa=0,450 ( $p=0,001$ ).

Con respecto a las comorbilidades se evidencia que 7 de los pacientes al momento del ingreso refieren ser diabéticos conocidos correspondiente al 17%, pero al tomar la hemoglobina glicosilada se diagnosticaron 10 pacientes de novo correspondiente al 24%, un total correspondiente al 41%; se evidencia así mismo 14 pacientes hipertensos correspondiente al 34%, en cuanto a los pacientes obesos, fueron 6 pacientes correspondientes a 14,6%, pacientes que refieren consumo de tabaco en un total de 2 pacientes para un 4,9% del total, así mismo se observó un total de 2 embarazadas que fueron hospitalizadas en el área de emergencia adultos correspondiente al 4,9% del total de pacientes de la muestra.

**Tabla 4.** Características clínicas de los pacientes evaluados agrupados según el diagnóstico de diabetes.

	Diagnóstico de diabetes (HbA1c $\geq$ 6,5%)			Valor de p
	Presente (n=17)	Ausente (n=24)	Total (n=41)	
Nivel de severidad				0,05
<i>Severo</i>	17 (100%)	17 (70,8%)	34 (82,9%)	
<i>Moderado</i>	-	5 (20,8%)	5 (12,2%)	
<i>Leve</i>	-	2 (8,3%)	2 (4,9%)	
<i>Total</i>	17 (100%)	24 (100%)	41 (100%)	
Días de hospitalización	8 $\pm$ 5	7 $\pm$ 4	7 $\pm$ 4	0,346
Causa de egreso				0,654
<i>Muerte</i>	9 (52,9%)	11 (45,8%)	20 (48,8%)	
<i>Mejoría clínica</i>	8 (47,1%)	13 (54,2%)	21 (51,2%)	
<i>Total</i>	17 (100%)	24 (100%)	41 (100%)	
Valor promedio de PCR (mg/L)	66 $\pm$ 22	56 $\pm$ 46	60 $\pm$ 38	0,390
Valor promedio de LDH (UI/L)	434 $\pm$ 266	341 $\pm$ 216	381 $\pm$ 240	0,233

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes) para las variables cualitativas; la media  $\pm$  desviación para los datos cuantitativos. La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado o t de Student respectivamente. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Con respecto al nivel de severidad se observa que 34 pacientes se encontraban en nivel severo, de los cuales 17 pacientes corresponde a los pacientes diabéticos (100%), así mismo 17 pacientes no diabéticos correspondiente al 70.8% de este grupo. Con una  $p=0.05$  siendo estadísticamente no significativa.

Se evidenció que los días de hospitalización el promedio para los pacientes diabéticos fue de 8 días con un intervalo de  $\pm$  5 días, así mismo para los pacientes no diabéticos fue de 7 días con un intervalo de  $\pm$  4 días, siendo mayor para los pacientes diabéticos, con  $p=0.346$  lo cual no es estadísticamente significativo.

En la causa de egreso se evidenció una alta mortalidad del 48,8%, en lo que respecta al grupo de pacientes diabéticos fue del 52,9% y en los pacientes del grupo control de un 45,8%. Con  $p=0,654$ . Estadísticamente no significativa.

En lo que respecta con los niveles de PCR con los pacientes no diabéticos se puede observar valores con una media de 56, en los diabéticos un valor de la media en 60, siendo esta más alta en los pacientes con hiperglucemia, así mismo los valores de LDH en los no diabéticos con valor de una media en 341 y en los no diabéticos en 434 siendo esta alta en los pacientes con hiperglucemia.

**Tabla 5.** Mediciones de glucemia en los pacientes evaluados.

	<b>Diagnóstico de diabetes (HbA1c <math>\geq</math> 6,5%)</b>			<b>Valor de p</b>
	<b>Presente (n=17)</b>	<b>Ausente (n=24)</b>	<b>Total (n=41)</b>	
Hemoglobina glicosilada (%)	7,7 $\pm$ 1,7	5,7 $\pm$ 0,3	6,6 $\pm$ 1,5	0,0001
Glucemia capilar (mg/dL)	211 $\pm$ 71	153 $\pm$ 47	177 $\pm$ 64	0,003
Valor mínimo de Glucemia capilar (mg/dL)	144 $\pm$ 65	116 $\pm$ 43	128 $\pm$ 54	0,106
Valor máximo de Glucemia capilar (mg/dL)	241 $\pm$ 92	173 $\pm$ 61	201 $\pm$ 82	0,007
Valor promedio de Glucemia capilar (mg/dL)	184 $\pm$ 65	142 $\pm$ 49	159 $\pm$ 59	0,023
Clasificación				0,109
<i>Glucemia normal (GN)</i>	1 (5,9)	4 (16,7)	5 (12,2)	
<i>Glucemia del paciente hospitalizado (GPH)</i>	4 (23,5)	11 (45,8)	15 (36,6)	
<i>Hiper glucemia del paciente crítico (HGPC)</i>	12 (70,6)	9 (37,5)	21 (51,2)	
<i>Total</i>	17 (100)	24 (100)	41 (100)	

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes) para las variables cualitativas; la media  $\pm$  desviación para los datos cuantitativos. La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado o t de Student respectivamente. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Se evidenció que pacientes no diabéticos presentaban una hb glicosilada al momento del ingreso en 5,7 con un rango de  $\pm 0,3$ ; así mismo en los pacientes diabéticos con una media de 7,7 con rangos de  $\pm 1,7$ ; Glucemia capilar mínima de ingreso en los pacientes no diabéticos en  $116 \pm 43$  y una mínima para los pacientes diabéticos en  $144 \pm 65$ , una máxima para los pacientes no diabéticos en  $142 \pm 49$ . Se clasificó la glucemia en glucemia normal, glucemia del paciente hospitalizado y en hiperglucemia del paciente crítico; en lo que corresponde a glucemia normal se evidenció predominio en los pacientes no diabéticos con un 16,7% y un 5,9% en los diabéticos, en la glucemia del paciente hospitalizado se evidenció predominio en los pacientes no diabéticos con un 45,8% en relación al 4% de los diabéticos, la hiperglucemia del paciente crítico fue predominante en los pacientes diabéticos correspondiente al 70,6% y en los no diabéticos en 37,5%.

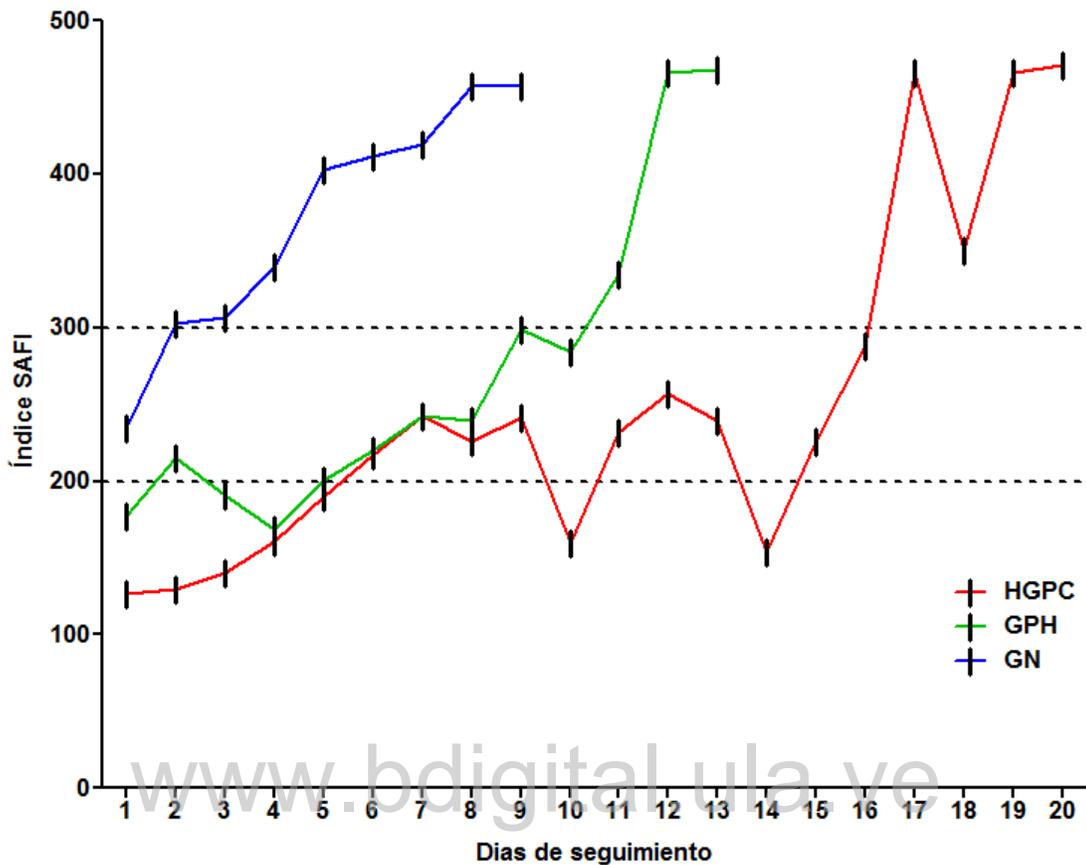


Fig 1. Variación del índice SAFI en los grupos evaluados. Cada serie temporal muestra los valores promedio. La diferencia entre los grupos se evaluó con ANOVA de dos vías, se determinó un valor de  $p < 0,0001$  para los niveles de glucemia y de  $p = 0,0011$  para los días de seguimiento.

En relación al nivel de glucemia capilar con la instancia hospitalaria se puede observar en la fig.1 y tabla 7, como la estancia hospitalaria en los pacientes con COVID 19 fue en aumento con respecto al aumento de la glucemia capilar, así como la disminución de SAFI con respecto al aumento de la glucemia capilar. El área con mayor significancia estadística es la que se encuentra entre el día 1 al 9, siendo estadísticamente significativo.

**Tabla 6.** Variación del índice SAFI en los grupos evaluados.

	Grupo de observación			Sig.
	GN (n=5)	GPC (n=15)	HGPC (n=21)	
Días de seguimiento				
1	234 ± 67 (n=5)	177 ± 106 (n=15)	126 ± 57 (n=21)	ns
2	303 ± 95 (n=5)	216 ± 111 (n=15)	129 ± 57 (n=21)	*
3	306 ± 125 (n=5)	191 ± 104 (n=14)	140 ± 55 (n=17)	*
4	340 ± 123 (n=4)	169 ± 100 (n=13)	160 ± 94 (n=14)	*
5	403 ± 111 (n=4)	200 ± 115 (n=13)	190 ± 149 (n=13)	**
6	412 ± 99 (n=4)	220 ± 124 (n=13)	217 ± 152 (n=12)	*
7	419 ± 73 (n=3)	243 ± 143 (n=12)	242 ± 160 (n=11)	ns
8	457 ± 0 (n=1)	239 ± 140 (n=10)	226 ± 152 (n=8)	ns
9	457 ± 0 (n=1)	299 ± 126 (n=8)	241 ± 136 (n=5)	ns
10		285 ± 120 (n=6)	160 ± 71 (n=4)	-
11		334 ± 138 (n=5)	231 ± 204 (n=3)	-
12		466 ± 0 (n=4)	257 ± 188 (n=3)	-
13		469 ± 3 (n=4)	239 ± 190 (n=3)	-
14			154 ± 90 (n=2)	-
15			226 ± 175 (n=2)	-
16			288 ± 252 (n=2)	-
17			466 ± 0 (n=1)	-
18			350 ± 0 (n=1)	-
19			466 ± 0 (n=1)	-
20			471 ± 0 (n=1)	-

Se muestran los valores promedio y la desviación estándar. La diferencia entre los grupos se evaluó con ANOVA de dos vías, se determinó un valor de  $p < 0,0001$  para los niveles de glucemia y de  $p = 0,0011$  para los días de seguimiento. La comparación entre los tratamientos se realizó con la prueba de Bonferroni, los resultados de significancia (Sig.) se muestran en la tabla; ns= no significativo  $p > 0,05$ , \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ .

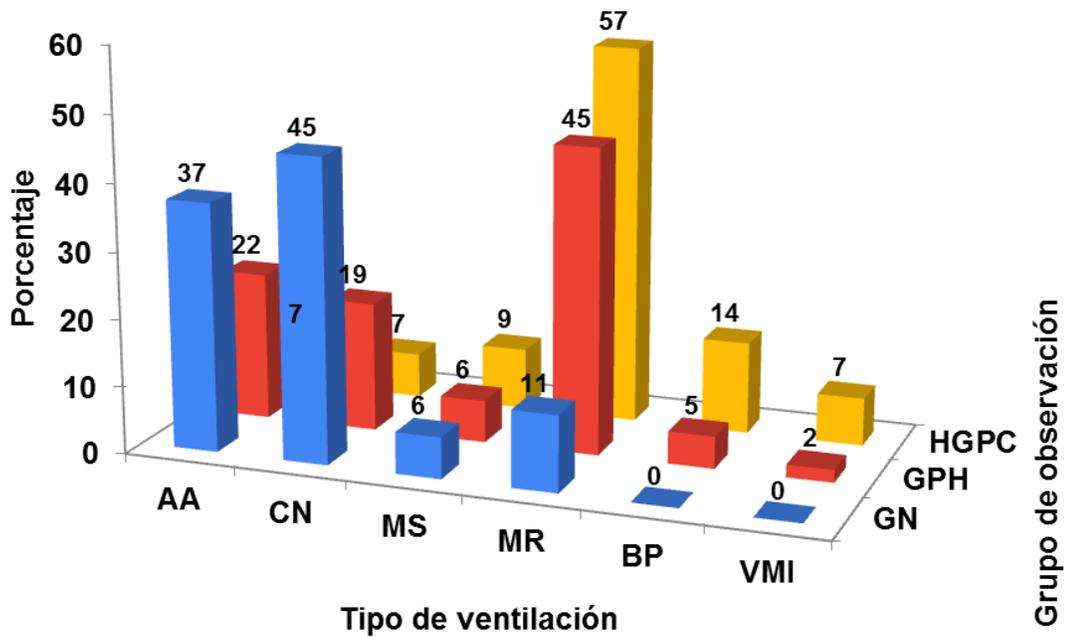


Fig 1. Tipo de ventilación requerida en los grupos evaluados. AA= Aire Ambiente. CN= Cánula Nasal. MS: Mascarilla simple, MR: Mascarilla con Reservorio. BP: BIPAP. VMI: Ventilación Mecánica Invasiva. La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Se obtuvo un valor de  $p=0,0001$ .

Así mismo, en lo que respecta al soporte ventilatorio y el nivel de glucemia capilar, se puede observar como predominan los soportes ventilatorios de aire ambiente y cánula nasal en los pacientes con glucemia normal, como predomina la mascarilla con reservorio en el grupo de glucemia del paciente crítico y en hiperglucemia del paciente crítico, y en los soportes ventilatorios tipo BIPAP y Ventilación mecánica invasiva en los pacientes con hiperglucemia del paciente crítico obteniendo  $p:0.0001$  siendo notablemente significativo.

Con respecto a la relación glucemia capilar e índice de SAFI, se evidenció que los pacientes con nivel de glucemia aceptado para el paciente hospitalizado en un grupo considerable requerían de mayor concentración de oxígeno y mayor estancia hospitalaria comportándose de forma similar como el paciente en hiperglucemia del paciente crítico por lo cual se determinó el valor de glucemia ideal en la cual no se percibiera mayores requerimientos por lo cual se calculó la curva operador receptor (ROC) (fig.3), para determinar los valores de glucemia diaria que diferenciaban los casos severos con requerimiento de soporte ventilatorio (SAFI < 300). La evaluación del índice de Youden permitió establecer un valor cutoff de 127 mg/dL (rango intercuartilico entre 120 y 135) (tabla 8). Se analizaron 309 glucemias promedio en total, donde se pudo observar que con los niveles de glucemia mayor a 130 mg/dL la SAFI estaba por debajo de 300 lo que implicó requerimiento de soporte ventilatorio, así mismo las glucemias menor de 130 mg/dL obtuvieron nivel de SAFI > de 300 siendo este grupo el que obtuvo menos necesidad de soporte ventilatorio. Así mismo se evaluaron los parámetros de Validez y Seguridad de la capacidad diagnóstica del valor cutoff de glucemia como predictor de los casos severos con requerimiento de soporte ventilatorio. Con índice de confianza del 95% (tabla 9).

**Tabla 7.** Evaluación del valor cutoff de glucemia como predictor de los casos severos con requerimiento de soporte ventilatorio.

	Índice SAFI		Total
	Menor a 300	Mayor o igual a 300	
Glucemia (mg/dL)			
Mayor a 130	11	0	11
Menor o igual a 130	17	13	30
Total	28	13	41

Se muestran las frecuencias absolutas. La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Se realizó una evaluación de riesgo determinando el RR, se obtuvo un valor de RR=2 (IC95% 1,3 a 2,4). Se obtuvo un valor de  $p < 0,0003$

Se puede observar que en el total de 41 pacientes, 11 pacientes presentaron glucemias mayores de 130 mg/dL y 17 con glucemia menor de 130 mg/dL, ambos grupos con SAFI menor de 300. Se calculó el riesgo relativo evidenciando RR= 2, lo que quiere decir que con glucemias mayores de 130 mg/dL presenta una un riesgo estadísticamente significativo de disminución de la SAFI menor de 300

**Tabla 8.** Evaluación de los parámetros de Validez y Seguridad de la capacidad diagnóstica del valor cutoff de glucemia como predictor de los casos severos con requerimiento de soporte ventilatorio.

Parámetro	Valor (IC95%)
Sensibilidad	65% (58-71%)
Especificidad	90% (81-95%)
Valor predictivo positivo	95% (83-97%)
Valor predictivo negativo	50% (41-56%)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

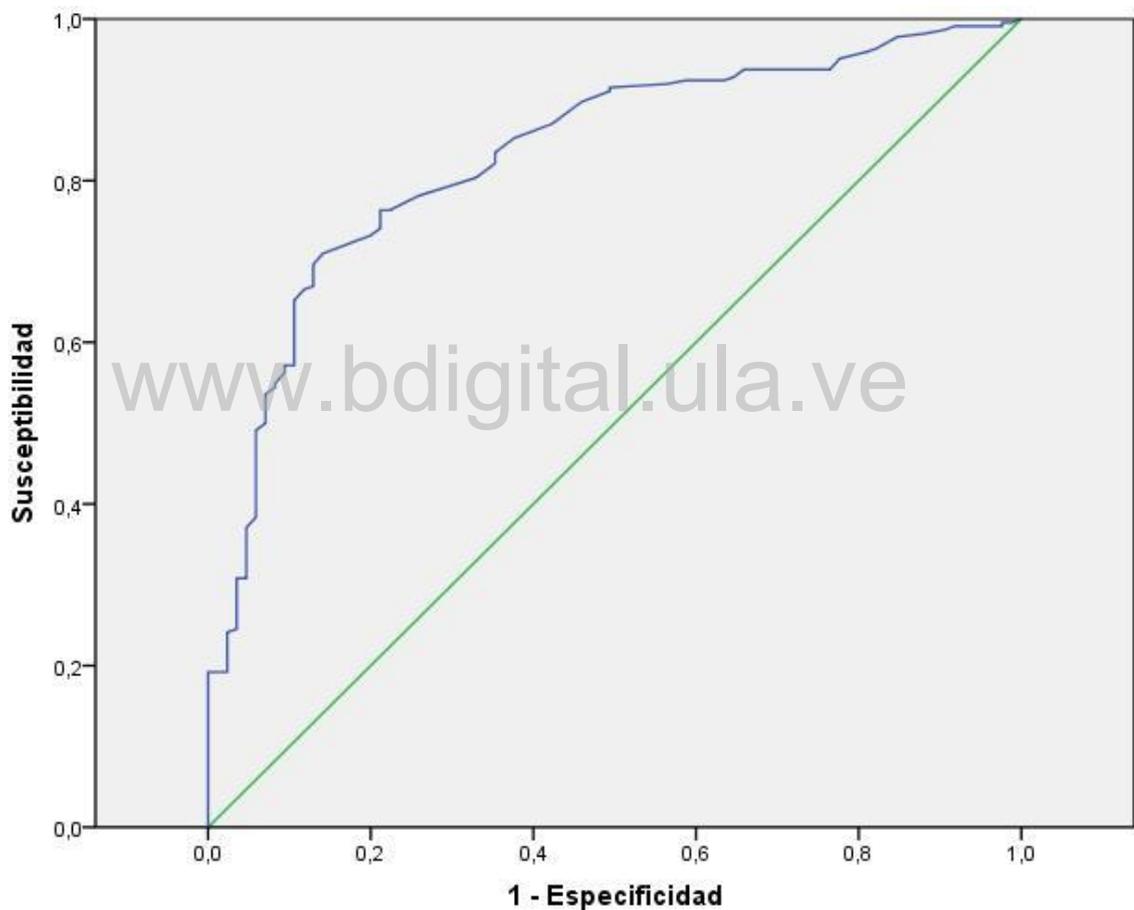


Figura 2. Curva operador-receptor (ROC) para los valores de glucemia diaria distribuida diferencialmente entre los casos severos con requerimiento de soporte ventilatorio (SAFI < 300), se obtuvo un área bajo la curva de 0,832 (IC95%: 0,783 – 0,881, p=0,0001). La evaluación del índice de Youden permitió establecer un valor cutoff de 127 mg/dL (rango intercuartilico entre 120 y 135).

**Tabla 9.** Evaluación del valor cutoff de glucemia como predictor de los casos de muerte

	Índice SAFI		Total
	Fallecidos	Vivos	
Glucemia (mg/dL)			
Mayor a 130	11	0	11
Menor o igual a 130	9	21	30
Total	20	21	41

Se muestran las frecuencias absolutas. La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Se realizó una evaluación de riesgo determinado el RR, se obtuvo un valor de  $RR=3$  (IC95% 2 a 6). Se obtuvo valor de  $p= 0.0001$

Se puede observar que el total de fallecidos fue de 20 pacientes, en el cual 11 pacientes se encontraban con glucemias por encima de 130 mg/dL y 9 pacientes con glucemias menor de 130 mg/d, Se realizó una evaluación de riesgo determinado el RR, se obtuvo un valor de  $RR=3$  (IC95% 2 a 6). Se obtuvo valor de  $p= 0.0001$ , siendo estadísticamente significativo, con valor predictivo positivo. Es decir la hiperglucemia aumenta la mortalidad.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## DISCUSIÓN

Fueron elegidos los pacientes que asistieron a la emergencia adultos del IAHULA desde el 1 de agosto hasta el 24 de septiembre de Septiembre, de acuerdo a los criterios de inclusión por edad, sexo, diagnóstico clínico, factores de riesgo, criterios paraclínicos y antecedentes personales, y de exclusión con un total de 41 pacientes.

La muestra del presente estudio estuvo conformada por pacientes del género masculino, con un 63.4% lo cual concuerda con lo descrito por Sheng-ping Liu et al. 2020 con 136 pacientes (53.3%), así como también con Yangyang Cheng et al. 2020 con 128 pacientes para un 54%, Bruce Bode et al. 2020 con 268 pacientes 59.4%. Sin embargo en otro estudio realizado por Lihua Zhu et al con un total de 7337 se evaluó 3860 pacientes femeninas para un aproximado del 52,6% lo cual sugiere que en lo que concierne a la distribución por género la evidencia es contradictoria. Según Anissa Viveiros et al. 2021. Ya que la ventaja femenina radica en albergar un cromosoma X adicional que los hombres, por lo que confiere el beneficio del mosaicismo, la inactivación sesgada y el escape de la inactivación X para evitar los efectos nocivos de las mutaciones ligadas al cromosoma X y ofrecer diversidad funcional en las respuestas, siendo este cromosoma importante ya que se encuentran los genes que codifican los receptores de reconocimiento de patrones de células huésped (PRR), como los receptores tipo RIG-I y los receptores tipo Toll (TLR), identifican patrones moleculares asociados a patógenos de componentes virales<sup>85</sup>.

La media de edad fue de  $60 \pm 14$  lo que entraría en concordancia con los estudios realizados por Sheng-ping Liu et al. 2020 con una media de 60, Yan Yang et al. 2021 con 61, Yangyang Chenget al 2021 con edad media en 60, Jun Zhou, Jie Tan et al 2020, Gian Paolo Fadini con media de 62. Esto es explicado a nivel genético dado a la relación estrecha con el cromosoma X, en vista que el sexo masculino solo posee uno, la posibilidad de fallas en la transcripción a través del tiempo se hace más evidente, por lo que se tiene cierta susceptibilidad<sup>85</sup>.

Con respecto a las comorbilidades es predominante la diabetes mellitus y en segunda la hipertensión, como lo describen la mayoría de los estudios tomados en

los antecedentes, esto es detallado por Marcos, Lima. Et al. (2021) la hiperglucemia crónica puede comprometer la inmunidad innata y la inmunidad humoral. Además, la diabetes se asocia con un estado inflamatorio crónico de bajo grado que afecta a la regulación de la glucosa y a la sensibilidad periférica a la insulina. En pacientes diabéticos infectados con SARS-CoV-2 se ha evidenciado un aumento en los niveles de IL-6 y proteína C reactiva (PCR) por lo que el estado proinflamatorio propio de la diabetes puede favorecer la tormenta de citocinas y la respuesta inflamatoria sistémica que acompaña al SDRA en pacientes con COVID-19.

Los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) se evaluaron al momento del ingreso, previo al inicio de esteroides, en ayunas, evidenciando una media del total de los pacientes en  $6.6 \pm 1$ , los pacientes no diabéticos en  $5.7 \pm 0,3$  y en los pacientes diabéticos con  $7.7 \pm 1.7$ , datos que se correlacionan con el trabajo de Yan Yang et al 2021 donde se evidencia concordancia con los niveles de la media de los pacientes no diabéticos 5.7% y la media de los pacientes diabéticos en 6.4%, Gian Paolo Fadini et al 2020 describió una media en  $6.8 \% \pm 3.8$  para el total, siendo elevada comparada con la del estudio pero en la de los pacientes no diabéticos en  $5,7 \% \pm 0,3$  y en los no diabéticos  $7,4 \% \pm 3,9 \%$  las cuales si concuerdan, Lihua Zhu et al 2020 con una media para los no diabéticos en 6,1% y para los diabéticos en 7,9% siendo valores que no concuerdan con los valores descritos al igual que con Yangyang Cheng et al 2010 con valores en 7,8% para el paciente no diabético y de 8,8% en el diabético, los cuales fueron valores más elevados que los obtenidos en el estudio. Se evidenció un alto porcentaje de diabéticos sub diagnosticados, lo que se puede explicar debido a que no se maneja un protocolo de despistaje en la atención primaria en grupos de pacientes de todas las edades.

Fueron valorados los niveles de Proteína c reactiva donde se evidencia que la media para el total de pacientes fue de  $60 \text{ mg/L} \pm 38$ , para los pacientes no diabéticos  $56 \text{ mg/L} \pm 46$  y para los pacientes diabéticos  $66 \text{ mg/L} \pm 22$  datos que concordaron con los valores en el estudio de Sheng-ping Liu et al 2020 con un promedio del total en  $30.8 \text{ mg/L}$  (0.1–300.6), para los pacientes no diabéticos se obtuvo un promedio de  $22. \text{ mg/L}$  (0.1–208.9) para los diabéticos una media de  $97.9 \text{ mg/L}$  (3.1–300.6); estos datos no estaban en correlación con los tomados por

Yangyang Cheng et al 2020 donde se observa un valor promedio de PCR en 11,7 mg/L(4.3-31), de los pacientes no diabéticos con valores de 7,4 mg/L (3.5-19.4) y en los diabéticos en 15,4 mg/L (7,5-64) con valores inferiores a los descritos. Gian Paolo Fadini et al 2020 se observó valores de PCR con valor de la media del total en 6.3 mg/L (2.5–12.3) los cuales fueron menores que los del estudio, se puede precisar que en los estudios el valor de PCR tuvo mayor proporción en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos.

Se estudió el nivel de LDH donde se obtuvo el Valor promedio de LDH (UI/L) del total de la muestra con  $381 \pm 240$ , siendo para los pacientes no diabéticos el valor de  $341 \pm 216$  y para los pacientes diabéticos un valor de  $434 \pm 266$ . Sheng-ping Liu et al 2020 muestra valores en los pacientes no diabéticos 291.0 (54.6–1196.0) y en los pacientes diabéticos 273.0 (54.6–715.0) los cuales concuerdan con los valores descritos donde se observa que estos niveles se encuentran más altos en los pacientes diabéticos y con hiperglucemia.

Tanto la LDH y la PCR. Son marcadores inflamatorios de la fase aguda, siendo estos utilizados para evidenciar la evolución clínica de los pacientes.

En lo que concierne con el nivel de severidad de COVID 19 en relación con el nivel de glucemia se usó los criterios de SDRA de Berlín para la severidad, para determinar la relación con glucemia capilar se realizó la curva ROC para los valores de glucemia diaria distribuida diferencialmente entre los casos severos con requerimiento de soporte ventilatorio (SAFI < 300). La evaluación del índice de Youden permitió establecer un valor cutoff de 127 mg/dL se pudo observar que con los niveles de glucemia mayor a 130mg/dL la SAFI estaba por debajo de 300 lo que implicó requerimiento de soporte ventilatorio, así mismo las glucemias menor de 130 mg/dL obtuvieron nivel de SAFI > de 300 siendo este grupo el que obtuvo menos necesidad de soporte ventilatorio, en el estudio de Pascual Gómez evidenciaron que una glucemia mayor de 126 mg/dl se encontraba entre los biomarcadores de mortalidad. Se puede plantear que esto es debido a que la hiperglucemia favorece la fijación del virus a las células a través del receptor ACE, de esta forma favorece la destrucción celular y liberación de citosinas aumentando la inflamación de la vía aérea lo que implicaría una alteración en el intercambio gaseoso.

En lo que respecta a la relación soporte ventilatorio y nivel de glucemia capilar se pudo observar que en el grupo de pacientes con normoglucemia el mayor porcentaje de estos ameritaron de cánula nasal así de aire ambiente, mientras que los pacientes con glucemia del paciente Hospitalizado ameritó de soporte ventilatorio, donde predominó la mascarilla con reservorio y los pacientes con hiperglucemia del paciente crítico se evidenció el mayor uso de dispositivos de ventilación mecánica, esto se puede explicar en vista de que una de las complicaciones de los pacientes es el SDRA, lo que implica uso de terapias agresivas para el manejo del intercambio gaseoso con Ventilación mecánica no invasiva e invasiva

Se evidenció que los pacientes con normoglucemia fueron aquellos que tuvieron menos días hospitalizados en comparación de los pacientes con hiperglucemia. Lo cual es equiparable con Gian Paolo Fadini et al 2020 una media de días en  $12.3 \pm 7.7$  para el paciente no diabético en  $11.3 \pm 7.1$  y para el diabético en  $15.0 \pm 8.6$ . Se plantea que las causas probables sean las complicaciones durante su Hospitalización, desde las distintas esferas, por lo cual la estancias pasan de días a semanas.

## **CAPITULO V**

### **CONCLUSIONES.**

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el área de emergencia adultos fueron predominantemente masculina, con una edad promedio de 60 años, cuya morbilidad más resaltante fue diabetes seguida de Hipertensión arterial.

Se evidenció que los niveles de LDH Y PCR estaban con mayor elevación en su proporción con el paciente diabético y con hiperglucemia, lo cual sería explicado ya que la hiperglucemia crea un estado pro inflamatorio así como lo determina Liu, Sheng-ping 2020 et al y Yangyang Cheng et al 2020 en sus investigaciones.

En la relación glucemia capilar y severidad. La evaluación del índice de Youden permitió establecer un valor cutoff de 127 mg/dL (rango intercuartilico entre 120 y 135) dichos parámetros se encuentra entre los “objetivos más estrictos” descritos en ADA 2021, como 110 a 140 mg / dl (6,1 a 7,8 mmol / l), que permite un mejor control metabólico y menos complicaciones del paciente hospitalizado.

La glucemia capilar promedio de 24 horas >130 mg/dL. Tiene alto valor estadístico, siendo importante en relación con la disminución de la SAFI RR=2 P=0.003, así como para la mortalidad RR=3 P=0.001 lo que implica una alta importancia como valor pronóstico.

## RECOMENDACIONES.

Esta serie de recomendaciones apuntan a disminuir las complicaciones, disminuir la necesidad de soporte ventilatorio y estancia hospitalaria.

- Realizar un control mínimo de 3 glucemias capilares en 24 horas como mínimo para un adecuado control metabólico.
- La glucemia de paciente hospitalizado debe obedecer a los “objetivos más estrictos” 110 a 140 mg / dl para evitar complicaciones.
- Realizar hemoglobina glicosilada a los pacientes al momento del ingreso antes del inicio de esteroide para determinar el diagnóstico de diabetes de novo, así como el paciente diabético no controlado.
- Controlar hiperglucemias durante las primeras 48 horas de ingreso en vista del aumento en las necesidades de oxígeno, soporte ventilatorio, así como mortalidad y estancia hospitalaria.
- Solicitar paraclínicos de hematología completa, PCR y LDH diaria para evidenciar evolución del estado inflamatorio.
- Realizar estudios referente al tema de hiperglucemia como continuidad para abarcar mayor muestra, así como asociar otras variantes para evidenciar el impacto de la misma en los pacientes con COVID19.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for disease control and prevention (20 April 2020). MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. *Recuperado de* <https://www.cdc.gov/mmwr/index2020.html>. Published 2020. Accessed.
2. Muniyappa, R. & Gubbi, S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. (2020) *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2020) 318(5):E736–e741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020.
3. 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 (2020). *Clin Res Cardiol* (2020) 109(5):531–8. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
4. Bode, B. et al. (2020) Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J. Diabetes Sci. Technol* (2020). 14, 813–821, <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
5. Zhu, L. et al. (2020) Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes (2020). *Cell Metab.* 31,1068.e3–1077.e3, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>.
6. Huang, C. et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
7. Zhang, C. et al. (2020) Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents* 55, 105954, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
8. Ragab, D. et al. (2020) The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front. Immunol.* 11, 1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
9. Copaescu, A. et al. (2020) The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 146, 518.e1–534.e1, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.001>
10. Kulcsar, K.A. et al. (2019) Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV

infection. JCI Insight 4, e131774,  
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.131774>.

11. Yang, Y., Cai, Z., & Zhang, J. (2021). Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Bioscience reports*, 41(2), BSR20203584. <https://doi.org/10.1042/BSR20203584>
12. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021.(citado 10/04/21). <https://covid19.who.int/>.
13. Liu, S. P. Zhang, Q. Wang, W. Zhang, M. Liu, C. Xiao, X. Liu, Z. Hu, W. M. & Jin, P. (2020). Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes research and clinical practice*, 167, 108338. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108338>.
14. Coppelli, A. Giannarelli, R. Aragona, M. Penno, G. Falcone, M. Tiseo, G. Iadoni. L. Barbieri, G. Monzani, F. Virdis, A. Menichetti, F. Del Prato, S. & Pisa, COVID-19 Study Group (2020). Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes care*, 43(10), 2345–2348. <https://doi.org/10.2337/dc20-1380>.
15. Yang, Y. Cai, Z. & Zhang, J. (2021). Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Bioscience reports*, 41(2), BSR20203584. <https://doi.org/10.1042/BSR20203584>.
16. Cheng, Y. Yue, L. Wang, Z. Zhang, J. & Xiang, G. (2021). Hyperglycemia associated with lymphopenia and disease severity of COVID-19 in type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*, 35(2), 107809.
17. Fadini, G. P. Morieri, M. L. Boscari, F. Fioretto, P. Maran, A. Busetto, L. Bonora, B. M. Selmin, E. Arcidiacono, G. Pinelli, S. Farnia, F. Falaguasta, D., Russo, L. Voltan, G. Mazzocut, S. Costantini, G. Ghirardini, F. Tresso, S. Cattelan, A. M. Vianello, A., & Vettor, R. (2020). Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes research and clinical practice*, 168, 108374. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108374>.

18. Natalia, Pascual.. Iván, Lobo. Inmaculada, Granero. Angels, Figuerola. Fernando, Ramasco. Andrés von Wernitz Teleki. Francisco Manuel, Arrabal Campos5 M. Ángeles Sanz de Benito. *Revista Española de Quimioterapia* doi:10.37201/req/060.2020.
19. Bode, B. Garrett, V. Messler, J. McFarland, R. Crowe, J. Booth, R. & Klonooff, D. C. (2020). Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *Journal of diabetes science and technology*, 14(4), 813–821. <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>.
20. Zhu, L. She, Z. G. Cheng, X. Qin, J. J. Zhang, X. J. Cai, J. Lei, F. Wang, H. Xie, J. Wang, W. Li, H. Zhang, P. Song, X. Chen, X. Xiang, M. Zhang, C. Bai, L. Xiang, D. Chen, M. M. Liu, Y. & Li, H. (2020). Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell metabolism*, 31(6), 1068–1077.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>.
21. Guo, YR. Cao. QD. Hong. ZS, et al (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11. Published 2020 Mar 13. doi:10.1186/s40779-020-00240-0
22. Sarkodie, SA. & Owusu, PA. (2020) Investigating the cases of novel coronavirus disease (COVID-19) in China using dynamic statistical techniques. *Heliyon*. 2020;6(4):e03747. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e03747
23. Li, Q. Guan, X. Wu, P. et al (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199.
24. Guan, WJ. Ni, ZY. Hu, Y. et al (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708.
25. Zayet, S. Kadiane-Oussou, NJ. Lepiller, Q. et al (2020). Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect* 2020; 22:481.
26. Struyf, T. Deeks, JJ. Dinnes, J. et al (2020). Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient

- settings has COVID-19 disease. Cochrane Database SystRev 2020; 7:CD013665.
27. Stokes, EK. Zambrano, LD. Anderson, KN. et al (2020). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance -United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:759.
  28. Wang, D. Hu, B. Hu, C. et al (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323:1061.
  29. Huang, C. Wang, Y. Li, X. et al (2020). Clinical features of patients infected with 2019
  30. Richardson, S. Hirsch, JS. Narasimhan, M. et al (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA 2020; 323:2052.
  31. Petrilli, CM. Jones, SA. Yang, J. et al (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ 2020; 369:m1966.
  32. Chen, T. Wu, D. Chen, H. et al (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ 2020; 368:m1091.
  33. Arentz, M. Yim, E. Klaff L, et al (2020). Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA 2020; 323:1612
  34. Cao, J. Tu, WJ. Cheng, W. et al (2020). Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020; 71:748.
  35. Klok, FA. Kruip, MJHA. van der Meer NJM, et al (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020; 191:145.
  36. Moll, M. Zon, RL. Sylvester, KW. et al (2020). VTE in ICU Patients With COVID-19. Chest 2020; 158:2130.

37. Bilaloglu, S. Aphinyanaphongs, Y. Jones, S., et al (2020). Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020; 324:799.
38. Helms, J. Tacquard, C. Severac, F. et al (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1089.
39. Zhang, Y. Xiao, M. Zhang, S. et al (2020). Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e38.
40. Mao, L. Jin, H. Wang, M. et al (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683.
41. Oxley, T.J. Mocco, J. Majidi, S. et al (2020). Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020; 382:e60.
42. Merkle, AE. Parikh, NS. Mir, S. et al (2020). Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol* 2020.
43. Liotta, EM. Batra, A. Clark, JR. et al (2020). Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7:2221.
44. Mehta, P. McAuley, DF. Brown, M. et al (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033.
45. Wang, C. Kang, K. Gao, Y. et al (2020). Cytokine Levels in the Body Fluids of a Patient With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med* 2020; 173:499.
46. Toscano, G. Palmerini, F. Ravaglia, S. et al (2020). Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382:2574.
47. Rawson, TM. Moore, LSP. Zhu, N. et al (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2459.
48. Sepulveda, J. Westblade, LF. Whittier, S. et al (2020). Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol* 2020; 58.

49. Koehler, P. Cornely, OA. Böttiger, BW. et al (2020). COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020; 63:528.
50. Blaize, M. Mayaux, J. Nabet, C. et al (2020). Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1636.
51. Van Arkel, ALE. Rijpstra, TA. Belderbos, HNA. et al (2020). COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:132.
52. Bartoletti, M. Pascale, R. Cricca, M. et al (2020). Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2020.
53. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Sci Transl Med* 2020; 12.
54. Long DR, Gombart S, Hogan CA, et al. Occurrence and Timing of Subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR Positivity Among Initially Negative Patients. *Clin Infect Dis* 2020.
55. Patel, A. Jernigan, DB (2020). 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:140.
56. Fang, FC. Naccache, SN. Greninger, AL (2020). The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019-Frequently Asked Questions. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2996.
57. World Health Organization (2020). Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117> (Accessed on April 22, 2020).
58. Jung, J. Ladha, A. Saito, M. et al (2020). Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK One-Pot Testing. *NEngl J Med* 2020; 383:1492.
59. Brandsma, E. Verhagen, HJMP. Van de Laar, TJW. et al (2020). Rapid, sensitive and specific SARS coronavirus-2 detection: a multi-center comparison between standard qRT-PCR and CRISPR based DETECTR. *J Infect Dis* 2020.

60. World Health Organization (2020). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays> (Accessed on September 21, 2020).
61. Centers for Disease Control and Prevention (2020). Interim guidance for antigen testing for SARS-CoV-2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html> (Accessed on December 11, 2020).
62. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html?deliveryName=USCDC\\_2067-DM29085](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html?deliveryName=USCDC_2067-DM29085) (Accessed on May 26, 2020).
63. Cheng, MP. Yansouni, CP. Basta, NE. et al (2020). Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 : A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2020; 173:450
64. Hansen, KE. Caliendo, AM. Arias, CA. et al (2020). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. August 18, 2020 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/> (Accessed on August 19, 2020).
65. Murugesan, K. Jagannathan, P. Pham, TD. et al (2020). Interferon-gamma release assay for accurate detection of SARS-CoV-2 T cell response. *Clin Infect Dis* 2020.
66. Wong, HYF. Lam, HYS. Fong, AH. et al (2020). Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; 296:E72.
67. Martinelli, AW. Ingle, T. Newman, J. et al (2020). COVID-19 and pneumothorax: a multicenter retrospective case series. *Eur Respir J* 2020; 56
68. Miró, Ò. Llorens, P. Jiménez, S. et al (2021). Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest* 2021; 159:1241.

69. ACR (2020). Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection> (Accessed on April 01, 2020).
70. Shi, H. Han, X. Jiang, N. et al (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:425.
71. Zhao, W. Zhong, Z. Xie, X. et al (2020). Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:1072.
72. Ojha, V. Mani, A. Pandey, NN. et al (2020). CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol* 2020; 30:6129.
73. Abrams, ER. Rose, G. Fields, JM. Esener, D (2020). Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *J Emerg Med* 2020; 59:403.
74. Peng, QY. Wang, XT. Zhang, LN. (2020). Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med* 2020; 46:849.
75. American Diabetes Association (2021). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2021 *Diabetes Care* 2021;;44(Suppl. 1):S15–S33 | <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>.
76. American Diabetes Association (2021). Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes 2021 *Diabetes Care* 2021;;44(Suppl. 1):S211–S220 | <https://doi.org/10.2337/dc21-s015>.
77. American Diabetes Association (2015). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 38, Supplement.
78. Bode, B. Garrett, V. Messler, J. McFarland, R. Crowe, J. Booth, R. et al (2020). Características glucémicas y resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 hospitalizados en los Estados Unidos. *J Diabetes Sci Technol*; 2020 [en prensa]. [https:// www.bloomberg.com/press-releases/2020-04-17/covid-19-studyshows-more-than-4-times-in-hospital-y](https://www.bloomberg.com/press-releases/2020-04-17/covid-19-studyshows-more-than-4-times-in-hospital-y).

79. Lacobellis, G. Penaherrera, CA. Bermudez, LE. Mizrach, EB (2020). Hiperglucemia de admisión y hallazgos radiológicos de SARS-CoV2 en pacientes con y sin diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2020; 164: 108185.
80. Ceriello A. (2020). Hyperglycemia and the worse prognosis of COVID-19. Why a fast blood glucose control should be mandatory. *Diabetes research and clinical practice*, 163, 108186. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108186>
81. Brufsky, A (2020). Hiperglucemia, hidroxiclороquina y la Epidemia de COVID-19. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25887> .
82. Ceriello, A. Paolisso, G. Dello Russo, P. Giugliano, D. Sgambato, S (1985). Influencia de los aductos lábiles de glucosa en el ensayo de proteínas glicosiladas mediante cromatografía de afinidad con ácido aminofenilborónico: estudios in vivo. *Acta Diabetol Lat* 1985; 22: 81–2 .
83. Asamblea Médica Mundial, Helsinki (1964). Declaración de Helsinki de la AMM Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 18ª, Finlandia, junio 1964.
84. Federación Médica venezolana (1985). Código de Deontología Médica de la Federación Médica Venezolana. Título V, Capítulo 4, Caracas: 1985.
85. Anissa, V. Jaslyn, R. Jennie, V. Sharon, L. Cindy Y. Y. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2021 320:1, H296-H304.
86. Marcos, Lima. Carlos, Carrera. Marialaura, Madera. Waleskha, Marín. Miguel, Contreras. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis* 33 (2021) 151---15

## ANEXO 1. INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN																	
PACIENTE NUMERO			EDAD			SEXO		M: F:		H.C							
FECHA DE INGRESO		DIAS DE SINTOMATOLOGIA			FECHA DE EGRESO			CAUSA		MEJORIA			MUERTE				
COMORBILIDADES																	
HTA	SI NO	DM	SI NO	EPOC	SI NO	TABAQUISMO	SI NO	ASMA	SI NO	INSUFICIENCIA RENAL	SI NO	INSUFICIENCIA CARDIACA	SI NO	OBESIDAD	SI NO	CANCER	SI NO
OTRA:																	
DATOS AL INGRESO																	
GLICEMIA CAPILAR		NIVEL DE SEVERIDAD COVID19		LEVE MODERADO SEVERO		HEMOGLOBINA GLICOSILADA		USO PREVIO DE ESTEROIDE		SI NO		TIPO DE ESTEROIDE		SAT02: FIO2: SAFI:		TELEFONO:	
DIA 1		DIA 2		DIA 3		DIA 4		DIA 5		DIA 6		DIA 7					
GLICEMIA CAPILAR																	
PRE-DESAYUNO:		PRE-DESAYUNO:		PRE-DESAYUNO:		PRE-DESAYUNO:		PRE-DESAYUNO:		PRE-DESAYUNO:		PRE-DESAYUNO:					
POST-ALMUERZO:		POST-ALMUERZO:		POST-ALMUERZO:		POST-ALMUERZO:		POST-ALMUERZO:		POST-ALMUERZO:		POST-ALMUERZO:					
POST- CENA:		POST- CENA:		POST- CENA:		POST- CENA:		POST- CENA:		POST- CENA:		POST- CENA:					
CANULA NASAL	PAFI / SAFI:	CANULA NASAL	PAFI / SAFI:	CANULA NASAL	PAFI / SAFI:	CANULA NASAL	PAFI / SAFI:	CANULA NASAL	PAFI / SAFI:	CANULA NASAL	PAFI / SAFI:	CANULA NASAL	PAFI / SAFI:				
MASCARILLA FACIAL	PAFI / SAFI:	MASCARILLA FACIAL	PAFI / SAFI:	MASCARILLA FACIAL	PAFI / SAFI:	MASCARILLA FACIAL	PAFI / SAFI:	MASCARILLA FACIAL	PAFI / SAFI:	MASCARILLA FACIAL	PAFI / SAFI:	MASCARILLA FACIAL	PAFI / SAFI:				
MASCARILLA CON RESERVORIO	PAFI / SAFI:	MASCARILLA CON RESERVORIO	PAFI / SAFI:	MASCARILLA CON RESERVORIO	PAFI / SAFI:	MASCARILLA CON RESERVORIO	PAFI / SAFI:	MASCARILLA CON RESERVORIO	PAFI / SAFI:	MASCARILLA CON RESERVORIO	PAFI / SAFI:	MASCARILLA CON RESERVORIO	PAFI / SAFI:				
VMNI CIPAP	PAFI / SAFI:	VMNI CIPAP	PAFI / SAFI:	VMNI CIPAP	PAFI / SAFI:	VMNI CIPAP	PAFI / SAFI:	VMNI CIPAP	PAFI / SAFI:	VMNI CIPAP	PAFI / SAFI:	VMNI CIPAP	PAFI / SAFI:				
VMNI BIPAP	PAFI / SAFI:	VMNI BIPAP	PAFI / SAFI:	VMNI BIPAP	PAFI / SAFI:	VMNI BIPAP	PAFI / SAFI:	VMNI BIPAP	PAFI / SAFI:	VMNI BIPAP	PAFI / SAFI:	VMNI BIPAP	PAFI / SAFI:				
VENTILACIÓN MECANICA INVASIVA	PAFI / SAFI:	VENTILACIÓN MECANICA INVASIVA	PAFI / SAFI:	VENTILACIÓN MECANICA INVASIVA	PAFI / SAFI:	VENTILACIÓN MECANICA INVASIVA	PAFI / SAFI:	VENTILACIÓN MECANICA INVASIVA	PAFI / SAFI:	VENTILACIÓN MECANICA INVASIVA	PAFI / SAFI:	VENTILACIÓN MECANICA INVASIVA	PAFI / SAFI:				
PCR				PCR				PCR				PCR					
LDH				LDH				LDH				LDH					

