

Artículo original

## La hiperglucemia intrahospitalaria es más importante que el antecedente de diabetes para predecir la aparición de desenlaces clínicos adversos en pacientes hospitalizados con COVID-19

Ernesto Ignacio Ferrer-Pérez <sup>1</sup>, David Gabriel David-Pardo <sup>1,2</sup>, Ana María Gómez Medina <sup>3</sup>,  
Óscar Mauricio Muñoz Velandia <sup>1</sup>, Darío Parra Prieto <sup>3</sup>, Alfonso Kerguelen Villadiego <sup>3</sup>,  
Juan Camilo Salgado Sánchez <sup>3</sup>, Jossie Esteban Quijano Naranjo <sup>3</sup>, Ruby Isabel Jojoa Jojoa <sup>3</sup>,  
Claudia Milena Gómez Giraldo <sup>3</sup>, Diana Cristina Henao Carrillo <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Semillero de Neurociencias y Envejecimiento, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Ferrer-Pérez EI, David-Pardo DG, Gómez Medina AM, Muñoz Velandia OM, Parra Prieto D, Kerguelen Villadiego A, Salgado Sánchez JC, Quijano Naranjo JE, Jojoa Jojoa RI, Gómez Giraldo CM, Henao Carrillo DC. La hiperglucemia intrahospitalaria es más importante que el antecedente de diabetes para predecir la aparición de desenlaces clínicos adversos en pacientes hospitalizados con COVID-19. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4):e811. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.811>

Recibido: 11/Abril/2023

Aceptado: 01/Agosto/2023

Publicado: 31/Octubre/2023

### Resumen

**Contexto:** en pacientes con COVID-19, la diabetes mellitus y la hiperglucemia son condiciones prevalentes. La literatura es escasa en cuanto a la asociación de estas dos variables con desenlaces desfavorables en pacientes hospitalizados por COVID-19.

**Objetivo:** evaluar la asociación entre hiperglucemia y la aparición de desenlaces adversos en pacientes con COVID-19.

**Metodología:** estudio de cohorte retrospectiva en el que se evaluó la asociación entre presentar hiperglucemia con la aparición de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión renal aguda (LRA) y muerte intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19.

**Resultados:** se incluyeron 408 pacientes (edad media 60.48, 58.8 % hombres, 34.1 % con diabetes, 40.4 % con hiperglucemia intrahospitalaria). La hiperglucemia se asoció de forma independiente a un mayor riesgo de SDRA (OR: 1.84, IC 95 %: 1.15 – 2.94; p=0.001), LRA (OR: 2.73; IC: 1.24–5.96; p=0.012) y muerte intrahospitalaria (OR: 2.61; IC: 1.20–5.68; p=0.015) después de controlar por variables de confusión. El antecedente de diabetes no

### Destacados

- La hiperglucemia se asocia de forma independiente con peores desenlaces, aumentando el riesgo de SDRA, LRA y mortalidad.
- El hecho de presentar diabetes no se asoció de manera independiente con un mayor riesgo de presentar alguno de los desenlaces evaluados.
- Es muy importante la detección temprana y la monitorización de la hiperglucemia, así como su tratamiento durante la hospitalización en pacientes con infección por COVID-19.

 **Correspondencia:** Ernesto Ignacio Ferrer-Pérez, carrera 7 # 40-62, Hospital Universitario San Ignacio, 7.º piso, Departamento de Medicina Interna, Bogotá, Colombia. Correo-e: ferrere93@hotmail.com

se asoció de forma independiente con un mayor riesgo en ninguno de los tres desenlaces adversos.

**Conclusiones:** la hiperglucemia se asocia de forma independiente con peores desenlaces en pacientes hospitalizados por COVID-19 a diferencia de la diabetes mellitus.

Palabras clave: hiperglucemia, COVID-19, diabetes mellitus, mortalidad, SDRA, lesión renal aguda.

## In-hospital hyperglycemia is more important than a history of diabetes in predicting the occurrence of adverse clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19

### Abstract

**Context:** In patients with COVID-19, diabetes mellitus and hyperglycemia are prevalent conditions. The literature is scarce regarding the association of these two variables with unfavorable outcomes in patients hospitalized for COVID-19.

**Objective:** To evaluate the association between hyperglycemia and the occurrence of adverse outcomes in patients with COVID-19.

**Methodology:** Retrospective cohort study evaluating the association between hyperglycemia at presentation with the occurrence of acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute kidney injury (AKI) and in-hospital death in patients hospitalized with COVID-19.

**Results:** 408 patients were included (mean age 60.48, 58.8% men, 34.1% with diabetes, 40.4% with in-hospital hyperglycemia). Hyperglycemia was independently associated with increased risk of ARDS (OR: 1.84; 95% CI: 1.15–2.94;  $p=0.001$ ), AKI (OR: 2.73; CI: 1.24–5.96;  $p=0.012$ ) and in-hospital death (OR: 2.61; CI: 1.20–5.68;  $p=0.015$ ) after controlling for confounding variables. History of diabetes was not independently associated with increased risk for any of the three adverse outcomes.

**Conclusions:** Hyperglycemia is independently associated with worse outcomes in patients hospitalized for COVID-19, unlike diabetes mellitus.

**Keywords:** Hyperglycemia, COVID-19, diabetes mellitus, mortality, ARDS, acute kidney injury.

### Highlights

- Hyperglycemia is independently associated with worse outcomes, increasing the risk of ARDS, AKI, and mortality.
- The fact of presenting diabetes was not independently associated with a higher risk of presenting any of the evaluated outcomes.
- Early detection and monitoring of hyperglycemia is very important, as well as its treatment during hospitalization in patients with COVID-19 infection.

## Introducción

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el mundo (1); asimismo, es una de las comorbilidades más comúnmente encontradas en los pacientes con COVID-19 (2). En algunos estudios se ha descrito que el hecho de presentar diabetes confiere un peor pronóstico en el paciente con neumonía por COVID-19 (3, 4).

Sin embargo, estos hallazgos han sido inconsistentes y pueden ser debatidos, teniendo en cuenta los resultados de otros estudios, en los que se ha visto que realmente es el control glucémico del paciente, independiente del antecedente de diabetes, lo que representa un verdadero riesgo en términos de mortalidad (5).

Hay algunos reportes iniciales en los que se describe que la hiperglucemia se ha asociado con una mayor tasa de complicaciones intrahospitalarias

en ancianos no críticamente enfermos, con y sin diabetes mellitus (6). También, se ha descrito que los pacientes con hiperglucemia tienen una mayor mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (7). Un comportamiento similar se ha visto en la pandemia por COVID-19, pues los pacientes con esta entidad, que adicionalmente tenían hiperglucemia, presentaban más frecuentemente complicaciones intrahospitalarias, como el requerimiento de ingreso a unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y muerte (8). Así mismo, estudios adicionales han mostrado que un adecuado control glucométrico en pacientes con COVID-19 se relaciona con una menor cantidad de desenlaces desfavorables como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión renal aguda (LRA), choque séptico, coagulación intravascular diseminada y muerte intrahospitalaria en comparación con pacientes con hiperglucemia (5); sin embargo, esta evidencia aún es escasa y debe ser confirmada.

El presente estudio busca evaluar si, en los pacientes hospitalizados con infección por COVID-19, la presencia de hiperglucemia definida como al menos dos glucometrías diarias por encima de 180 mg/dL, se asocia a desenlaces adversos, como muerte intrahospitalaria, SDRA o LRA, en comparación con aquellos que tuvieron un adecuado control glucémico, a partir de una cohorte de pacientes manejados en un hospital de alta complejidad en Colombia.

## Materiales y métodos

Estudio observacional analítico basado en una cohorte retrospectiva. El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario San Ignacio de la ciudad de Bogotá (Colombia) desde el inicio de la pandemia por COVID-19 (primero de mayo del 2020) hasta el final de la primera ola en Colombia (31 de agosto del 2020). Se incluyeron pacientes con edad mayor o igual a 18 años que contaran con un resultado positivo de RT-PCR para infección por COVID-19 y que tuvieran medición de al menos dos glucometrías diarias durante la estancia hospitalaria. Se excluyeron pacientes con hospitalización menor de 48 horas o aquellos remitidos a otras instituciones por cualquier motivo. El protocolo del estudio fue aprobado por

el Comité de Investigación y Ética Institucional (Acta 195 de 2022).

La identificación de los pacientes se hizo a partir del registro institucional de los pacientes con COVID-19, en la que se consignó de forma sistemática la información de todos los pacientes con prueba positiva de RT-PCR para COVID-19 que habían ingresado por urgencias durante las fechas descritas. La información del control glucométrico se obtuvo a partir de las mediciones de glucometría que registraba el personal de enfermería. Como protocolo institucional, a todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 se les realizaba por lo menos una glucometría en el momento del ingreso. La información sobre sexo, edad, peso, altura, comorbilidades, antecedentes farmacológicos, resultados de paraclínicos al ingreso, medicamentos usados durante la hospitalización y los desenlaces de interés: SDRA, LRA y mortalidad, fue recolectada a partir de la información consignada en la historia clínica electrónica utilizando una herramienta estandarizada.

Operativamente, la hiperglucemia se definió como dos o más glucometrías preprandiales mayores o iguales a 180 mg/dL en menos de 24 horas durante la hospitalización. Se consideró SDRA cuando se cumplían los criterios de Berlín (9) según los datos consignados en la historia clínica o cuando se registraba el diagnóstico por parte de un médico especialista en medicina interna o en cuidados intensivos durante cualquier momento de la hospitalización. La LRA se determinó de acuerdo a criterios del Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (10), incluyendo en la definición únicamente la creatinina y no el gasto urinario, ya que se preveía que existiría poca información consignada en la historia clínica sobre la cuantificación de la diuresis. Las comorbilidades y el tabaquismo (o extabaquismo) se anotaban como presentes cuando el paciente las refería en el momento del ingreso. La obesidad se definió como un índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>. La severidad de la alteración de la presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PAFI) se clasificó como leve (entre 201 y 300), moderada (entre 101 y 200) y severa ( $\leq 100$ ). Los otros puntos de corte para considerar los paraclínicos de ingreso como marcadores de

severidad fueron: dímero D > 1,000 ng/mL, LDH > 350 U/l, proteína C reactiva (PCR) > 10 mg/dL y linfocitos < 1,000 x10<sup>3</sup>/uL.

En relación al análisis estadístico, primero se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables continuas se analizaron mediante medidas de tendencia central y dispersión (promedios con desviaciones estándar si cumplía el supuesto de normalidad, o mediana y rango intercuartílico si no se cumplía este supuesto). Se utilizó la prueba de Shappiro Wilk para evaluar el supuesto de normalidad. Las variables categóricas se describieron con número absolutos y porcentajes. La comparación de los grupos con y sin hiperglucemia se realizó utilizando las pruebas de chi cuadrado, T-Student o U-Mann Whitney, según el tipo y distribución de la variable. Además, se realizaron modelos de regresión logística con análisis univariados para identificar asociaciones de las variables dependientes de interés (SDRA, LRA y mortalidad) con la variable hiperglucemia y el resto de variables de confusión. Posteriormente, mediante un análisis de regresión logística multivariada se identificaron los factores asociados a SDRA, falla renal y mortalidad ajustando por los factores de confusión identificados en estudios previos. Se obtuvieron odds ratios (ORs) con un IC del 95 %. Para el análisis multivariado se utilizó el método stepwise backward considerando como significativas las variables que tengan un valor de  $p < 0,05$ . Se utilizó el paquete estadístico Stata Statistical Software (Stata): Release 16. (College Station, TX: StataCorp LLC).

## Resultados

Se incluyeron 408 pacientes con una media de edad de  $60.48 \pm 14.86$  años, de los cuales 240 (58.8 %) eran hombres. 165 pacientes (40.44%) cumplieron el criterio de hiperglucemia. En cuanto a las comorbilidades, 167 (40.93 %) presentaban hipertensión arterial, 30 (7.35 %) tenían antecedente de enfermedad renal crónica (ERC) y 3 (0,73 %) presentaban cirrosis hepática. 107 (26.22 %) tenían diagnóstico confirmado de diabetes antes de la hospitalización. Entre ellos se confirmó el diagnóstico con HbA1c intrahospitalaria mayor o igual a 6.5 % en un 87.9 % de los casos. En 32 pacientes (7.8 %)

se hizo un diagnóstico de *novo* por valores de HbA1c.

En cuanto a los desenlaces, 172 (42.16 %) personas desarrollaron SDRA, 88 (21.57 %) desarrollaron LRA y la misma cantidad de personas fallecieron durante la hospitalización.

Del grupo de pacientes hiperglucémicos, 42 (25.4 %) no tenían diabetes antes de la hospitalización y 129 (78.2 %) contaban con mediciones de HbA1C intrahospitalaria (mediana de 7.7 % RIQ 6.6–9.7). Además, 129 (78.18 %) de los pacientes hiperglucémicos recibieron insulina durante la hospitalización. La mediana de dosis de insulina del requerimiento más alto usado por estos pacientes durante la hospitalización fue de 30 unidades al día, (RIQ 8–28). También, 352 (86,27 %) sujetos recibieron esteroide durante la hospitalización. El tipo de esteroide más frecuentemente usado fue la dexametasona con una dosis estándar de 6 mg al día.

Al comparar la población según su estado de glicemia (hiperglucemia vs normoglicemia), aquellos hiperglucémicos tenían mayor edad (62.4 vs. 59.2 años,  $p=0.031$ ), fueron más frecuentemente diabéticos (74.6 vs. 6.6 %,  $p < 0.001$ ), hipertensos (48.4 % vs. 35.8 %,  $p=0.011$ ) o cirróticos (3 % vs. 0 %,  $p=0.035$ ). También, era más probable que los hiperglucémicos ingresaran a la hospitalización con cetoacidosis diabética (8 % vs. 0 %,  $p < 0.001$ ) o utilizaran insulina antes de su ingreso (29 % vs. 3 %,  $p < 0.001$ ) y que recibieran más días de esteroide durante la hospitalización (mediana 9 vs. 7 días,  $p=0.007$ ) (tabla 1). En cuanto a los laboratorios de ingreso, aquellos hiperglucémicos contaban más frecuentemente con una PAFI de 100 o menos (9.7 % vs. 6.8 %) y entre 101 y 200 (26 % y 16.3 %) ( $p=0.040$ ), LDH mayor a 350 mg/dL (60.3 % vs. 49.7 %,  $p=0.039$ ) o PCR mayor a 10 mg/dL (72 % vs. 55 %,  $p < 0.001$ ). Además, para estos pacientes hiperglucémicos era más probable que requirieran UCI o sala de reanimación (44.8 % vs. 22.6 %,  $p < 0.001$ ), desarrollaran SDRA (54.5 % vs. 33.7 %,  $p < 0.001$ ), LRA (29 % vs. 16.46 %,  $p=0.002$ ) o fallecieran durante la hospitalización (28.4 % vs. 16.8 %,  $p=0.005$ ) (tabla 2).

**Tabla 1.** Características de la población según categorías de glicemia, en pacientes hospitalizados por COVID-19

Variable	Normoglicemia (n=243)	Hiperglucemia (n=165)	p valor
Masculino, n (%)	140 (57.6)	100 (60.6)	0.547
Edad (años), media (DE)	59.2 (16.5)	62.4 (11.9)	0.031
<b>Tipo de diabetes, n (%)</b>			
No diabético	227 (93.4)	42 (25.4)	< 0.001
DM de novo	4 (1.65)	28 (16.9)	
Diabetes tipo 1	1 (0.4)	6 (3.6)	
Diabetes tipo 2	10 (4)	86 (52)	
LADA <sup>a</sup>	0 (0)	2 (1.2)	
Multifactorial	1 (0.4)	1 (0.6)	
Hipertensión arterial, n (%)	87 (35.8)	80 (48.4)	0.011
Enfermedad renal crónica, n (%)	15 (6.17)	15 (9.09)	0.268
Cirrosis hepática, n (%)	0 (0)	3 (1.82)	0.035
EPOC, n (%)	28 (11.5)	20 (12.1%)	0.854
Cáncer, n (%)	36 (14.8%)	16 (9.7)	0.128
Índice de masa corporal kg/m <sup>2</sup> , mediana (RIQ <sup>b</sup> )	27.1 (24.4 - 30.4)	28.4 (24.8 - 30.8)	0.083
Tabaquismo, n (%)	58 (23.8)	50 (30.3)	0.148
Falla cardíaca, n (%)	13 (5.3)	14 (8.7)	0.171
Cetoacidosis diabética, n (%)	0 (0)	8 (4.8)	< 0.001
Crisis hiperglicémica mixta, n (%)	0 (0)	2 (1.2)	0.086
Esteroides durante la hospitalización, n (%)	203 (83.5)	149 (90.3)	0.051
Días de esteroide durante la hospitalización, mediana (RIQ*)	7 (3 - 10)	9 (5 - 10)	0.007
Uso de insulina previo a la hospitalización	6 (3)	49 (29)	< 0.001

<sup>a</sup>LADA: Latent Autoimmune Diabetes of the Adult.

<sup>b</sup>RIQ: rango intercuartílico.

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 2.** Laboratorios clínicos al ingreso de la hospitalización y desenlaces según categorías de glicemia en pacientes hospitalizados por COVID-19

Variable	Normoglicemia (n = 243)	Hiperglucemia (n = 165)	p valor
PAFI ingreso, n (%)			0.040
100 o <	16 (6.8)	16 (9.7)	
101 - 200	38 (16.3)	43 (26.0)	
201 - 300	111 (47.6)	71 (43)	
> 300	68 (29.1)	35 (21.2)	
Dímero D > 1,000 ng/mL, n (%)	92 (40.5)	67 (41.6)	0.830
LDH > 350 U/l, n (%)	114 (49.7)	96 (60.3)	0.039
Proteína C reactiva > 10 mg/dL, n (%)	126 (55)	116 (72)	< 0.001
Linfocitos < 1,000 x10 <sup>3</sup> /uL, n (%)	102 (42.1)	82 (49.7)	0.133
Requerimiento de UCI o sala de reanimación, n (%)	55 (22.6)	74 (44.8)	< 0.001
SDRA <sup>a</sup> , n (%)	82 (33.7)	90 (54.5)	< 0.001
Lesión renal aguda	40 (16.46)	48 (29)	0.002
Falleció durante hospitalización, n (%)	41 (16.8)	47 (28.4)	0.005

<sup>a</sup>SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

**Fuente:** elaboración propia.

En el análisis univariado con modelo de regresión logística, el hecho de tener hiperglucemia se asoció a tener SDRA (OR: 2.36; IC: 1.57 - 3.53;  $p < 0.001$ ), al igual que tener dímero D elevado, LDH elevada, PCR elevada, PAFI alterada, y tener diabetes tipo 1. En el análisis multivariado, la

hiperglucemia fue nuevamente significativa (OR: 1.84, IC: 1.15 - 2.94;  $p$  valor=0.011) después de controlar por múltiples variables de confusión. Sin embargo, el antecedente de diabetes dejó de ser significativo (tabla 3).

**Tabla 3.** Factores asociados a presentar síndrome de dificultad respiratoria aguda en pacientes hospitalizados por COVID-19

Variable	Univariado			Multivariado		
	OR	IC	p valor	OR	IC	p valor
Hiper glucemia	2.36	1.57 – 3.53	< 0.001	1.84	1.15– 2.94	0.011
Tipo de diabetes						
<b>No diabéticos</b>	<b>Referencia</b>			<b>Referencia</b>		
DM1	9.51	1.13 – 80.2	0.038	---	---	---
DM2	1.34	0.83 – 2.14	0.220	---	---	---
Edad	1.00	0.99 – 1.02	0.452	---	---	---
Sexo masculino	1.39	0.93 – 2.07	0.111	1.53	0.95 – 2.47	0.078
Obesidad <sup>a</sup>	0.98	0.57 – 1.68	0.934	---	---	---
ERC <sup>b</sup>	1.22	0.58 – 2.57	0.604	---	---	---
Cirrosis	2.76	0.25 – 30.74	0.408	---	---	---
Cáncer	1.10	0.61 – 1.98	0.75	---	---	---
Hipertensión arterial	1.06	0.72 – 1.59	0.745	---	---	---
Dímero D <sup>c</sup>	1.54	1.02 – 2.32	0.038	---	---	---
LDH <sup>d</sup>	3.07	2.01 – 4.69	< 0.001	1.78	1.09 – 2.93	0.022
PCR <sup>e</sup>	3.36	2.15 – 5.25	< 0.001	2.43	1.13 – 3.25	0.015
PaO2/FiO2						
<b>&gt; 300</b>	<b>Referencia</b>			<b>Referencia</b>		
201 – 300	1.49	0.87 – 2.54	0.144	1.28	0.70 – 2.34	0.409
101 – 200	5.62	2.98 – 10.64	< 0.001	3.92	1.93 – 7.96	< 0.001
100 o <	19.79	6.33 – 61.36	< 0.001	12.87	3.91 – 42.3	< 0.001

<sup>a</sup>Obesidad: definida como índice de masa corporal de 30 kg/m2 o >.

<sup>b</sup>ERC: enfermedad renal crónica.

<sup>c</sup>Dímero D > 1.000 ng/mL

<sup>d</sup>LDH: lactato deshidrogenasa, > 350 U/l.

<sup>e</sup>PCR: proteína C reactiva > 10 mg/dL.

**Fuente:** elaboración propia.

La hiperglucemia también se asoció con un aumento en el riesgo de LRA en el análisis univariado (OR: 2.08; IC: 1.29 – 3.36;  $p$  valor=0.003), al igual que la edad, el sexo masculino, la ERC, la hipertensión arterial y las alteraciones en paraclínicos (dímero D, LDH, PCR, PAFI de 100 o <). Esta asociación también fue significativa en el análisis multivariado (OR: 2.73; IC: 1.24 – 5.96;  $p$ =0.012). Fue llamativo el hallazgo de que la PAFI de 100 o menor se asociaba con un aumento en el riesgo de desarrollar LRA de 16 veces, posterior al ajuste por otras variables significativas (OR: 16.45; IC: 5.33 – 50.7;  $p$  valor=< 0.001) (tabla 4).

Con respecto al desenlace de mortalidad, los hallazgos fueron similares: la hiperglucemia se asoció a este desenlace (OR: 1.96; IC: 1.22 – 3.16;  $p$  valor = 0.006). También, lo fueron algunas comorbilidades (ERC, cáncer, hipertensión arterial) y laboratorios alterados (dímero D, LDH, PCR y PAFI de 100 o menor). Luego de ajustar por variables en el análisis multivariado, nuevamente la hiperglucemia fue significativa (OR: 2.61; IC: 1.20 – 5.68;  $p$  valor=0.015), al igual que la edad, el cáncer y la alteración en la PCR y en la PAFI (tabla 5).

## Discusión

En lo que a nosotros respecta, el presente es el primer estudio en Latinoamérica que evalúa la asociación e importancia de la hiperglucemia en la aparición de peores desenlaces en COVID-19. Nuestro estudio sugiere que la presencia de hiperglucemia, definida como glucometrías mayores a 180 mg/dL durante la hospitalización en 2 o más tomas en menos de 24 horas, se asocia de manera independiente al riesgo de presentar mortalidad, SDRA y LRA.

Estos resultados son congruentes con estudios recientes en los que se ha observado que la presencia de hiperglucemia (definida de manera similar a la definición planteada en nuestro estudio), independientemente de la presencia de comorbilidades como la diabetes, duplica el riesgo de fallecer (5)(11).

Se han planteado varios mecanismos que explican la aparición de hiperglucemia entre pacientes con COVID-19, principalmente los niveles altos de citoquinas que llevan a alteraciones en la función de las células  $\beta$  pancreáticas y la apoptosis de las mismas, lo que se ve reflejado en una disminución de la producción de insulina y cetosis (1). Asimismo, se ha descrito que la hiperglucemia puede facilitar casi todos los pasos de la infección por el COVID-19 y la aparición de una tormenta de citoquinas (12) que se manifiesta clínicamente como falla multiorgánica.

De acuerdo con los resultados presentados, la hiperglucemia aumenta el riesgo de desarrollo de SDRA, LRA y mortalidad, a diferencia del antecedente de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, que no fue significativo con respecto a ninguno de los tres desenlaces evaluados, lo cual hace pensar que el objetivo principal del personal médico debe ser la búsqueda de un adecuado control glucémico a través de un monitoreo exhaustivo y tratamiento temprano con insulino terapia, en caso de requerirlo. Este planteamiento se fundamenta también en un estudio retrospectivo, multicéntrico que incluyó 7337 casos de COVID-19 en la provincia de Hubei, China, donde se evidenció que la glucemia bien controlada (variabilidad glucémica entre 70 y 180 mg/dL) se asoció con una mortalidad marcadamente menor en comparación con los individuos con glucemia mal controlada (> 180 mg/dL) durante la hospitalización (13). Se requerirán experimentos clínicos para evaluar el efecto de implementar protocolos estrictos para lograr el control de la glucemia para comprobar esta hipótesis.

Una de las principales fortalezas de este estudio es que se contó con un protocolo institucional muy estricto que permite identificar pacientes con hiperglucemia más fácilmente, lo cual disminuye la posibilidad de sesgos de selección. En cuanto a las debilidades, se ha de tener en cuenta que al ser un estudio observacional retrospectivo no es posible demostrar causalidad entre las variables de interés. Por lo que este puede ser el punto de partida para futuros estudios.

**Tabla 4.** Factores asociados a presentar lesión renal aguda en pacientes hospitalizados por COVID-19

Variable	Univariado			Multivariado		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Hiper glucemia	2.08	1.29 – 3.36	0.003	2.73	1.24 – 5.96	0.012
Tipo de diabetes						
<b>No diabéticos</b>	<b>Referencia</b>			<b>Referencia</b>		
DM1	1.48	0.28 – 7.86	0.640	---	---	---
DM2	1.11	0.63 – 1.93	0.724	---	---	---
Edad	1.02	1.00 – 1.03	0.029	---	---	---
Sexo masculino	2.52	1.48 – 4.28	< 0.001	3.26	1.69 – 6.27	< 0.001
Obesidad <sup>a</sup>	0.67	0.36 – 1.26	0.218	---	---	---
ERC <sup>b</sup>	5.65	2.63 – 12.17	< 0.001	5.49	2.14 – 14.1	< 0.001
Cirrosis hepática	7.42	0.66 – 82.78	0.103	---	---	---
Cáncer	1.25	0.63 – 2.46	0.520	---	---	---
Hipertensión arterial	2.28	1.41 – 3.69	0.001	3.01	1.64 – 5.54	< 0.001
Dímero D <sup>c</sup>	1.86	1.14 – 3.04	0.013	---	---	---
LDH <sup>d</sup>	2.03	1.22 – 3.39	0.006	---	---	---
PCR <sup>e</sup>	2.44	1.39 – 4.27	0.002	2.28	1.15 – 4.49	0.017
PaO2/FiO2						
<b>&gt; 300</b>	<b>Referencia</b>			<b>Referencia</b>		
201 – 300	1.35	0.69 – 2.61	0.377	2.27	0.95 – 5.45	0.064
101 – 200	1.80	0.85 – 3.81	0.126	2.03	0.75 – 5.51	0.160
100 o <	9.78	3.97 – 24.07	< 0.001	16.45	5.33 – 50.7	< 0.001

<sup>a</sup>Obesidad: definida como índice de masa corporal de 30 kg/m<sup>2</sup> o >.

<sup>b</sup>ERC: enfermedad renal crónica.

<sup>c</sup>Dímero D > 1,000 ng/mL

<sup>d</sup>LDH: lactato deshidrogenasa, > 350 U/l.

<sup>e</sup>PCR: proteína C reactiva > 10 mg/dL.

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 5.** Factores asociados a presentar mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19

Variable	Univariado			Multivariado		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Hiperglucemia	1.96	1.22-3.16	0.006	2.61	1.20-5.68	0.015
Tipo de diabetes						
No diabéticos	Referencia			Referencia		
DM1	2.98	0.64 – 13.7	0.160	---	---	---
DM2	1.40	0.81 – 2.41	0.224	---	---	---
Sexo masculino	1.08	0.67-1.74	0.763	---	---	---
Obesidad <sup>a</sup>	0.43	0.21-0.87	0.019	---	---	---
ERC <sup>b</sup>	3.09	1.44-6.64	0.004	---	---	---
Cirrosis hepática	1.83	0.16-20.4	0.624	---	---	---
Cáncer	4.74	2.58-8.72	< 0.001	4.92	2.25-10.75	< 0.001
Hipertensión arterial	2.28	1.41-3.69	0.001	---	---	---
Dímero D <sup>c</sup>	3.26	1.95-5.44	< 0.001	---	---	---
LDH <sup>d</sup>	2.22	1.32-3.75	0.003	---	---	---
PCR <sup>e</sup>	3.39	1.86-6.21	< 0.001	3.26	1.58 – 6.71	0.001
PaO2/FiO2						
> 300	Referencia			Referencia		
201 – 300	0.59	0.31-1.10	0.098	0.66	0.30-1.46	0.313
101 – 200	1.37	0.70-2.71	0.361	1.20	0.51-2.86	0.669
100 o <	5.38	2.30-12.6	< 0.001	5.63	1.97-16.11	0.001

<sup>a</sup>Obesidad: definida como índice de masa corporal de 30 kg/m<sup>2</sup> o >.

<sup>b</sup>ERC: enfermedad renal crónica.

<sup>c</sup>Dímero D > 1,000 ng/mL

<sup>d</sup>LDH: lactato deshidrogenasa, > 350 U/l.

<sup>e</sup>PCR: proteína C reactiva > 10 mg/dL.

**Fuente:** elaboración propia.

Por otra parte, actualmente las cepas circulantes en Colombia, según el reporte más reciente de la OMS, corresponden predominantemente a la variante Omicrón (99.6 %), y la mortalidad nacional ha descendido hasta ser menor a 100 muertes por cada millón de habitantes (14). Estas características son diferentes a las identificadas al momento de recolectar los datos para nuestro estudio, en el que la mortalidad alcanzó a ser hasta de 600 muertes por cada millón de habitantes y las cepas circulantes eran distintas (14). Lo anterior supone que el comportamiento e impacto metabólico en los pacientes con COVID-19 con las cepas actuales pudiese ser diferente y por ende es necesario realizar nuevos estudios que confirmen los hallazgos en este momento.

### Conclusión

Nuestros resultados sugieren que la hiperglucemia se asocia de forma independiente con peores desenlaces, aumentando el riesgo de SDRA, LRA y de mortalidad, siendo más importante la presencia de hiperglucemia que el antecedente de diabetes mellitus. Estos hallazgos sugieren que es muy importante la detección temprana y la monitorización de la hiperglucemia, así como su tratamiento durante la hospitalización en pacientes con infección por COVID-19. Se requerirán experimentos clínicos para confirmar las ventajas de instaurar protocolos estrictos para el control intrahospitalario de la glicemia en estos pacientes.

### Contribuciones de los autores

Ernesto Ignacio Ferrer-Pérez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), curaduría de datos, administración del proyecto, supervisión; David Gabriel David-Pardo: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), curaduría de datos, administración del proyecto, supervisión; Óscar Mauricio Muñoz Velandia: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), curaduría de datos, administración del proyecto, supervisión; Darío Alfredo Parra Prieto: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Ana

María Gómez Medina: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Diana Cristina Henao Carrillo: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Jossie Esteban Quijano Naranjo: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Alfonso Kerguelen Villadiego: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Juan Camilo Salgado Sánchez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Ruby Isabel Jojoa Jojoa: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Claudia Milena Gómez Giraldo: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología.

### Declaración de fuentes de financiación

La presente investigación no requirió de ayudas económicas para su realización.

### Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflicto de intereses en relación con este trabajo.

### Referencias

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [2] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- [3] Gómez AM, Henao DC, Muñoz OM, Aschner P, Yepes CA, Jojoa R, et al. Glycemic control metrics using flash glucose monitoring and hospital complications in

<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- patients with COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(2):499–503. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.008>
- [4] Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395–403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
- [5] Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med.* 2021;53(1):103–116. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1836566>
- [6] Carrasco-Sánchez FJ, Carretero-Gómez J, Gómez-Huelgas R, García-Ordoñez MA, Pardo-Ortega M v., de Escalante-Yanguela B, et al. Hiperglucemia inducida por estrés en pacientes ancianos hospitalizados no críticos. *Rev Clin Esp.* 2018;218(5):223–231. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.02.017>
- [7] Godinjak A, Iglica A, Burekovic A, Jusufovic S, Ajanovic A, Tancica I, Kukuljac A. Hyperglycemia in critically ill patients: management and prognosis. *Med Arch.* 2015;69(3):157–160. <https://doi.org/10.5455/medarh.2015.69.157-160>
- [8] Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8:e001476. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001476>
- [9] Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012;38(10):1573–1582. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2682-1>
- [10] Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney IntSuppl.* 2012;2(1):1–138. <https://experts.umn.edu/en/publications/kidney-disease-improving-global-outcomes-kdigo-acute-kidney-injur>
- [11] Lazzeri C, Bonizzoli M, Batacchi S, Di Valvasone S, Chiostrri M, Peris A. The prognostic role of hyperglycemia and glucose variability in covid-related acute respiratory distress syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;175:108789. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108789>
- [12] Logette E, Lorin C, Favreau C, Oshurko E, Coggan JS, Casalegno F, et al. A machine-generated view of the role of blood glucose levels in the severity of COVID-19. *Front Public Health.* 2021;9:695139. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.695139>
- [13] Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068–1077.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
- [14] Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud. Reporte de situación COVID-19 Colombia n. ° 293 – 8 de marzo 2023. Colombia: Paho. <https://www.paho.org/es/documentos/reportes-situacion-covid-19-colombia-no-293-8-marzo-2023>