

Impacto de hiperglucemia en el pronóstico de hospitalizados por neumonía grave en COVID-19

Aportación original
Vol. 61
Núm. 3

Impact of hyperglycemia on the prognosis of patients hospitalized for severe pneumonia in COVID-19

Cintha Paola López-Burgos^{1a}, María del Pilar Cruz-Domínguez^{2b}, Berenice López-Zamora^{3c}, Gabriela Medina-García^{4d}, Laura Arcelia Montiel-Cervantes^{4e}, María Fernanda Colorado-Cruz^{5f}, Olga Vera-Lastra^{6g}, Daniel Hector Montes-Cortés^{7h}, Susana Isabel Morales-Montalvo³ⁱ, Irvin Ordoñez-González^{5j}

Resumen

Introducción: el adecuado control glucémico mejora el pronóstico de pacientes hospitalizados por neumonía asociada a COVID-19 grave.

Objetivo: evaluar el impacto de la hiperglucemia (HG) sobre el pronóstico de pacientes hospitalizados por neumonía grave asociada a COVID-19 en no vacunados.

Material y métodos: estudio de cohorte prospectivo. Se incluyeron pacientes hospitalizados de agosto de 2020 a febrero de 2021, con neumonía grave por COVID-19, no vacunados contra SARS-CoV-2. Los datos fueron recolectados desde el ingreso hasta el egreso. Se empleó estadística descriptiva y analítica de acuerdo con la distribución de datos. Se construyeron curvas ROC para determinar los puntos de corte de mayor rendimiento predictivo para HG y mortalidad, con el programa IBM SPSS, versión 25.

Resultados: se incluyeron 103 pacientes, 32% mujeres, 68% hombres, edad 57 ± 13 años; 58% ingresaron con HG (191, IQR 152-300 mg/dL) y 42% en normoglucemia (NG < 126 mg/dL). La mortalidad fue mayor en HG al ingreso 34 (56.7%) que en NG 13 (30.2%) ($p = 0.008$). La HG se asoció con diabetes mellitus 2 y neutrofilia ($p < 0.05$). El riesgo de muerte se incrementó 1.558 veces (IC 95% 1.118-2.172) si la HG fue al ingreso y 1.43 veces (IC 95% 1.14-1.79) durante la hospitalización. Mantener NG durante todo el internamiento contribuyó de manera independiente a la sobrevida (RR 0.083 [IC 95% 0.012-0.571], $p = 0.011$).

Conclusión: la HG impacta significativamente el pronóstico al incrementar en más de 50% la mortalidad durante la hospitalización por COVID-19.

Abstract

Background: Adequate glycemic control improves the prognosis of patients hospitalized for pneumonia associated with severe COVID-19.

Objective: To evaluate the impact of hyperglycemia (HG) on the prognosis of patients hospitalized for severe pneumonia associated with COVID-19 in unvaccinated patients.

Material and methods: Prospective cohort study. We included patients hospitalized from August 2020 to February 2021, with severe COVID-19 pneumonia, not vaccinated against SARS-CoV-2. Data was collected from admission to discharge. We used descriptive and analytical statistics according to the data distribution. ROC curves were used to determine the cut-off points with the highest predictive performance for HG and mortality, with the IBM SPSS program, version 25.

Results: We included 103 patients, 32% women, 68% men, age 57 ± 13 years; 58% were admitted with HG (191, IQR 152-300 mg/dL) and 42% with normoglycemia (NG < 126 mg/dL). Mortality was higher in HG at admission 34 (56.7%) than in NG 13 (30.2%) ($p = 0.008$). HG was associated with diabetes mellitus 2 and neutrophilia ($p < 0.05$). The risk of death increases 1.558 times (95% CI 1.118-2.172) if HG is at admission and 1.43 times (95% CI 1.14-1.79) during hospitalization. Maintaining NG throughout the hospitalization contributed independently to survival (RR = 0.083 [95% CI 0.012-0.571], $p = 0.011$).

Conclusion: HG significantly impacts prognosis by increasing mortality more than 50% during hospitalization for COVID-19.

¹Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco. Comalcalco, Tabasco, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", División de Investigación en Salud. Ciudad de México, México

³Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Campus Casco de Santo Tomás, Sección de Estudios de Posgrado de Investigación. Ciudad de México, México

De la adscripción 4 en adelante continúan al final del artículo ▲

ORCID: 0000-0002-0308-2975^a, 0000-0002-7118-9395^b, 0000-0003-1917-1240^c, 0000-0002-5891-8653^d, 0000-0002-4032-0020^e, 0000-0001-9942-138X^f, 0000-0002-8729-9775^g, 0000-0001-8558-3943^h, 0000-0002-4490-8614ⁱ, 0000-0001-7293-7132^j

Palabras clave
Infecciones por Coronavirus
COVID-19
Hiperglucemia
Diabetes Mellitus Tipo 2
Mortalidad

Keywords
Coronavirus Infections
COVID-19
Hyperglycemia
Diabetes Mellitus, Type 2
Mortality

Fecha de recibido: 24/05/2022

Fecha de aceptado: 30/12/2022

Comunicación con:

María del Pilar Cruz Domínguez

✉ drapilarcd@gmail.com

☎ 55 5724 5900, extensión 23015

Cómo citar este artículo: López-Burgos CP, Cruz-Domínguez MP, López-Zamora B, Medina-García G, Montiel-Cervantes LA, Colorado-Cruz MF *et al.* Impacto de hiperglucemia en el pronóstico de hospitalizados por neumonía grave en COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(3):335-41.

Introducción

El coronavirus 2 que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), agente que origina la COVID-19, tiene un espectro clínico que varía desde casos leves hasta graves.¹ La mortalidad se ha reducido en relación directa con el mayor conocimiento de la enfermedad, pero un factor de riesgo independiente para mortalidad sigue siendo la hiperglucemia (HG).² La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad asociada a un estado inflamatorio crónico que afecta la regulación glucémica y la sensibilidad periférica a la insulina, con lo que conduce a un peor pronóstico en enfermedades infecciosas.^{3,4} Por otra parte, el SARS-CoV-2 unido a receptores de angiotensina 2 en islotes pancreáticos puede conducir a HG de estrés. La HG persistente puede comprometer la inmunidad innata y humoral, y favorecer estrés oxidativo y daño endotelial.^{5,6}

En estudios previos, el control glucémico deficiente se asoció a mayor mortalidad en pandemias por coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), influenza H1N1 y coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV).⁷ La identificación temprana de COVID-19 grave, el tratamiento individualizado y el control glucémico (140 a 180 mg/dL) con insulina en pacientes críticos son cruciales para un mejor pronóstico.⁸ El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la HG sobre el pronóstico de pacientes hospitalizados por neumonía grave asociada a COVID-19, no vacunados.

Material y métodos

Pacientes

En un diseño de cohorte prospectivo, se incluyeron pacientes confirmados positivos a SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), hombres y mujeres, > 18 años, hospitalizados por neumonía grave y crítica asociada a COVID-19, no vacunados contra SARS-CoV-2, del 1 de agosto de 2020 a febrero de 2021 en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. Se excluyeron pacientes con seguimiento \leq 24 horas y comorbilidades infecciosas. El estudio se apejó a la Declaración de Helsinki y a la Ley General de Salud de México; fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud, con número de registro R-2020-3501-140.

Material y métodos

Se registraron los pacientes consecutivos ingresados a hospitalización en área de pacientes graves y terapia inten-

siva. Se capturaron datos clínicos y evolución de expedientes electrónicos diariamente hasta su egreso. Los estudios de laboratorio fueron recabados del sistema digital ModuLab. Al evaluar glucosa con curva ROC, el mejor punto de corte para predecir mortalidad fue 126 mg/dL, con valor predictivo para mortalidad de 70% al ingreso y 80% en cualquier momento de la hospitalización (figuras 1 y 2).

Análisis estadístico

Se calculó el tamaño de la muestra en 95 pacientes con la fórmula de dos proporciones y se consideró una mortalidad de 50% para el grupo de HG y de 30% para el grupo de NG, con un alfa de 0.95 y un beta de 0.20. Se empleó estadística descriptiva utilizando media y desviación estándar o media y rango intercuartil según la distribución de datos, los cuales se capturaron en el programa Microsoft Excel, versión 2018, y se analizaron en el programa IBM SPSS, versión 25.

Para comparar las características de pacientes con HG/NG y muerte/sobrevivida, se empleó prueba de chi cuadrada para variables cualitativas, *t* de Student y *U* de Mann-Whitney en variables cuantitativas según su distribución. Se calculó sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Se hizo análisis de regresión múltiple logística binaria (método intro) para encontrar factores de riesgo independientes para mortalidad e HG al introducir variables con valor de $p \leq 0.05$ del análisis bivariado y de riesgo relativo combinado utilizando cocientes de riesgo (RR) estimados con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Figura 1 Curva ROC de glucemia en pacientes hospitalizados por COVID-19 como predictor de mortalidad

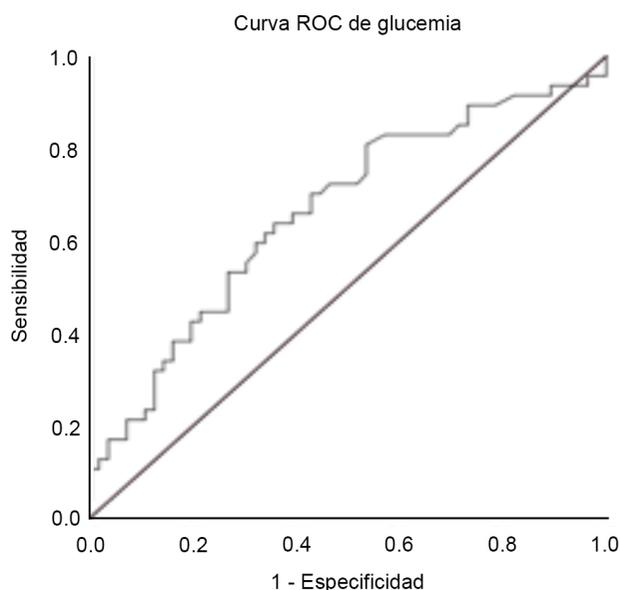
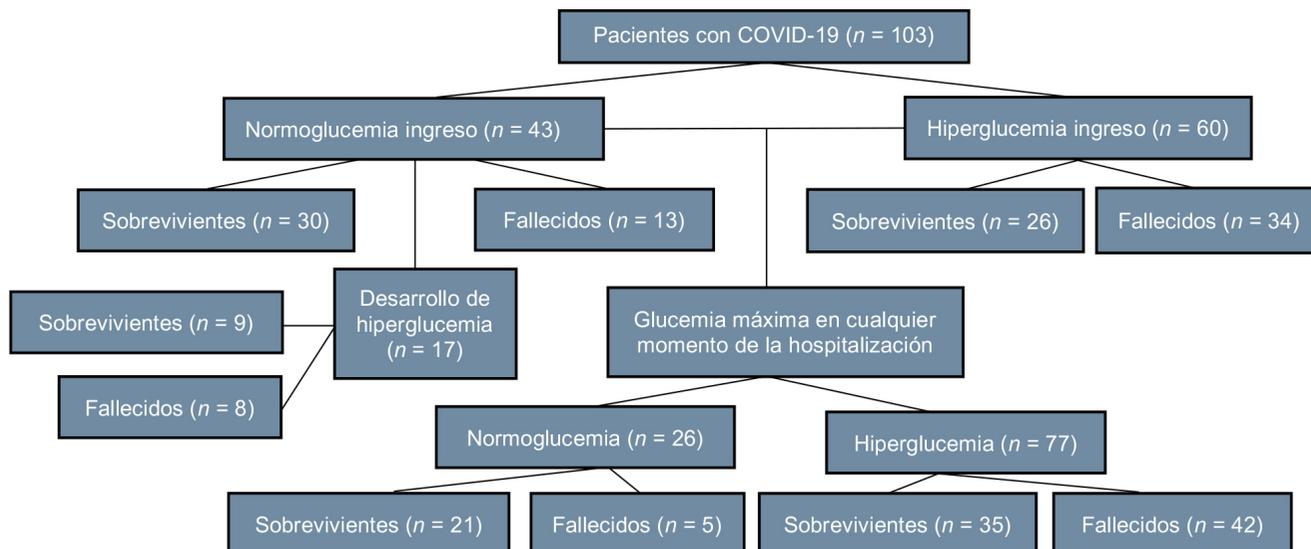


Figura 2 Diagrama de flujo: clasificación de pacientes en grupos de comparación



Resultados

Se incluyeron 103 pacientes, 33 mujeres (32%) y 70 hombres (68%), con edad 57 ± 13 años; las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial en 45 (44%), DM2 en 35 (34%) y obesidad en 19 (18.4%). Todos los pacientes recibieron esteroides como parte de su tratamiento (dexametasona 6 mg/día o metilprednisolona 100 mg/día hasta por 10 días). La estancia hospitalaria fue de 15 ± 10 días; requirieron ventilación mecánica 58 pacientes (56.3%); en total fallecieron 47 (45.6%) y sobrevivieron 56 (54.4%). De los 103 pacientes, 60 (58%) ingresaron con HG de 191 mg/dL (IQR 152-300) y 43 (42%) con NG (< 126 mg/dL). De los ingresados con HG, 55% se sabían con DM2 y solo 5% de ellos ingresaron en NG ($p = 0.001$). El grupo que ingresó con HG mantuvo una glucosa de 191 mg/dL (IQR 25-75 152 a 300, $p = 0.001$) en comparación con 17 pacientes que debutaron con HG durante su hospitalización, con una mediana de glucemia de 157 mg/dL (IQR 25-75 135 a 186); la glucosa media entre hombres y mujeres fue similar (170 mg/dL y 180 mg/dL respectivamente, $p = 0.418$). Observamos que la HG se asoció con neutrofilia, mediana de $8668 \mu\text{L}$ ($6104\text{--}13,870 \mu\text{L}$), en comparación con $6417.4 \mu\text{L}$ ($3492.5\text{--}8150.4 \mu\text{L}$) en NG ($p = 0.002$). Adicionalmente 41 (70%) requirieron manejo con ventilación mecánica en HG comparado con 17 (40%) de NG al ingreso hospitalario.

La mortalidad general fue 54%: 34 (56.7%) de los que ingresaron con HG comparados con 13 (30.2%) de NG ($p = 0.008$). De 15 pacientes que ingresaron con glucosa > 300 mg/dL (valor máximo 769 mg/dL) fallecieron 10 (66%) y sobrevivieron 5 (33%). La mayoría de los sobrevivientes

mantuvieron NG durante todo su internamiento y 5 de ellos fallecieron (19%).

El análisis univariado mostró que la edad ≥ 60 años, linfopenia, hipoalbuminemia, DM2 conocida o HG durante la hospitalización se asocian significativamente a mortalidad por COVID-19. Asimismo, la HG *de novo* se asoció a edad ≥ 55 (0.042), diabetes ($p = 0.001$) e hipertensión arterial (0.014). La HG al ingreso incrementó el riesgo de muerte en 1.558 (IC 95% 1.118-2.172) con respecto a NG y 1.89 durante el seguimiento (IC en 1.43 (IC 95% 1.14-1.79)). Los factores de riesgo independiente para mortalidad en el modelo multivariado fueron: edad ≥ 55 años, DM2, neutrofilia e hiperglucemia durante la hospitalización (cuadros I y II).

Discusión

En nuestro estudio, la HG al ingreso hospitalario ocurrió en más de la mitad de los casos, aunque solo un tercio se conocía con DM2 y otro 16% desarrolló HG durante el seguimiento. Los factores que se asociaron a muerte por COVID-19 fueron neutrofilia, linfopenia, edad ≥ 55 años, DM2 e HG durante la hospitalización. Previamente se ha documentado que la HG empeora el pronóstico de cualquier enfermedad infecciosa, incluida la COVID-19, al ser dos fuentes de inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial.⁹ Se carece de un valor de glucosa absoluto asociado a mortalidad en COVID-19, ya que varía al igual que la prevalencia de las comorbilidades entre las poblaciones.¹⁰

Presentar COVID-19 grave se ha asociado a edad ≥ 59 años, además de linfopenia y neutrofilia.¹¹ En nuestra

Cuadro I Regresión múltiple de mortalidad por COVID-19

Características	Análisis bivariado			Análisis multivariado	
	Sobreviviente (n = 56)	Fallecido (n = 47)	p	RR (IC95%)	p
Edad, $\mu \pm$ DE, años	53.11 \pm 13.80	62.09 \pm 11.34	0.001 ^t		
Edad > 55 años	26 (46.4)	35 (74.5)	0.004 ^X	3.474 (1.071-11.268)	0.038*
Género					
Hombre	34 (60.7)	36 (76.6)	0.085 ^X		
Mujer	22 (39.3)	11 (23.4)			
IMC, mediana (RIC ₂₅₋₇₅), Kg/m ²	27.7 (25.4-31.6)	26.2 (24.2-28.3)	0.044 ^U	1 (0.944-1.060)	0.988
SA O ₂ ingreso	82 (73-88)	75 (60-85)	0.018 ^U		
Días de estancia hospitalaria	13.27 \pm 8.59	17.98 \pm 11.0	0.018 ^t		
Comorbilidades					
Obesidad	26 (46.4)	19 (40.4)	0.722 ^X		
DM2	14 (25)	22 (46.8)	0.014 ^X	4.168 (0.975-17.825)	0.054*
Hipertensión arterial	25 (44.6)	20 (42.6)	0.831 ^X		
Tabaquismo	10 (17.9)	12 (25.5)	0.344 ^X		
Alcoholismo	12 (21.4)	9 (18.8)	0.543 ^X		
CAD	2 (3.6)	4 (8.2)	0.522 ^X		
Parámetros de laboratorio					
Hemoglobina	14.0 \pm 2.2	13.8 \pm 3.0	0.603 ^t		
Hematocrito	44.6 \pm 8.6	44.4 \pm 9.0	0.930 ^t		
Leucocitos	7800 (5625-11750)	12800 (8400-16400)	0.0001 ^U		
Neutrófilos	6714.4 (4238.4-9911)	10887.6 (7152.6-14989)	0.0001 ^U	1 (1-1)	0.0001*
Linfocitos	997 (540-1412)	705.2 (442-1016.4)	0.004 ^U	1 (0.999-1.001)	0.533
Eosinófilos mlQR ₂₅₋₇₅	8.6 (0-20.4)	7.8 (0-27.2)	0.685 ^U		
Plaquetas	236450 (180775-294975)	276000 (176300-341800)	0.354 ^U		
HG	35 (62.5)	42 (89.4)	0.002 ^X		
Glucosa ingreso	124.8 (94.2-182)	170 (120-283)	0.005 ^U		
HG al ingreso	26 (46.4)	34 (72.3)	0.008 ^X	0.574 (0.135-2.442)	0.453
Glucosa de seguimiento	165 (141-171)	191 (155-214)	0.006 ^U		
HG de seguimiento	17 (30.4)	27 (57.4)	0.006 ^X	4.345 (1.405-13.444)	0.011*
Albúmina	3.5 (3.2-3.9)	3.1 (2.8-3.5)	0.001 ^U		

IMC: índice de masa corporal; Sa O₂: saturación arterial de oxígeno; DM2: diabetes mellitus tipo 2; CAD: enfermedad arterial coronaria; RR: riesgo relativo; RIC: rango intercuartílico; ^U: prueba U de Mann-Whitney; ^t Prueba t de Student; ^X: prueba de chi cuadrada

*Prueba estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

población mexicana, el índice neutrófilo-linfocito ≥ 8.5 también fue relevante al incrementar once veces la probabilidad de cursar con COVID-19 grave.¹² Uno de los factores que más impacta en la mortalidad por COVID-19 es la HG. En Italia los hospitalizados por COVID-19 tuvieron una mortalidad de 39.4%, y riesgo 2.2 veces mayor al presentar HG ≥ 140 mg/dL.¹³ En nuestra población, tener glucosa ≥ 126 mg/dL en cualquier momento de la hospitalización por COVID-19 grave mostró un valor predictivo de mortalidad de 80%.

Los ingresados con HG tuvieron una glucosa media de 191 mg/dL y 182 mg/dL (manejo con esquema de insulina) en hospitalización; la mortalidad fue 56%. La HG *de novo*

tuvo una mediana de 157 mg/dL y un menor impacto sobre la mortalidad, que fue 17%. En comparación, pacientes chinos con COVID-19 mostraron una mediana de glucosa de 139 mg/dL (casos graves), en comparación con 108 mg/dL (no graves),¹⁴ y una mayor glucosa en pacientes críticos del sexo masculino (163 mg/dL) que en mujeres (107 mg/dL);¹⁵ sin embargo, en nuestra población fue similar (hombres 170 mg/dL, mujeres 180 mg/dL).

El impacto de la HG sobre el riesgo de muerte por COVID-19 en nuestra cohorte incrementó 55% en quienes ingresaron con HG y en 43% si ocurrió en cualquier momento de su hospitalización. Además, si la HG al ingreso fue ≥ 300 mg/dL, 2 de cada 3 fallecieron. En contraste, los

Cuadro II Regresión múltiple de glucemia en cualquier momento de la hospitalización

Características	Análisis bivariado			Análisis multivariado	
	Normoglucemia (n = 26)	Hiperglucemia (n = 77)	p	RR (IC95%)	p
Edad, $\mu \pm$ DE, años	51.42 \pm 14.43	59.16 \pm 12.65	0.011 ^t	1.016 (0.972-1.061)	0.478
Edad \geq 55 años	11 (42.3)	50 (64.9)	0.042 ^{x*}		
Género					
Hombre	18 (69.2)	52 (67.5)	0.873 ^x		
Mujer	8 (30.8)	25 (32.5)			
IMC, mediana (RIC ₂₅₋₇₅), Kg/m ²	27.05 (23.63-28.63)	27.5 (24.8-30.1)	0.284 ^U		
Sa O ₂ ingreso	84 (72-87)	78 (65-86)	0.453 ^U		
Días de estancia hospitalaria	10.5 (8-15.2)	13 (8-24)	0.186 ^U		
Desenlace					
Sobreviviente	21 (80.8)	35 (45.5)	0.002 ^{x*}		
Fallecido/a	5 (19.2)	42 (54.5)			
Comorbilidades					
Obesidad	4 (15.4)	15 (19.5)	0.741 ^x		
DM2	1 (3.8)	34 (44.2)	0.0001 ^{x*}	0.070 (0.008-0.608)	0.016
Hipertensión arterial	6 (23.1)	39 (50.6)	0.014 ^{x*}	0.336 (0.087-1.300)	0.114
Tabaquismo	6 (23.1)	16 (20.8)	0.805 ^x		
Alcoholismo	4 (15.4)	16 (20.8)	0.548 ^x		
CAD	1 (3.8)	4 (5.2)	0.782 ^x		
Parámetros de laboratorio					
Hemoglobina	14.35 (12.40-15.40)	14.50 (13.10-15.90)	0.756 ^U		
Hematocrito	41.7 (38.2-48.7)	45.6 (40.8-51.8)	0.157 ^U		
Leucocitos	7950 (5600-10600)	96000 (7500-14600)	0.011 ^{U*}		
Neutrófilos	6417.4 (3492.5-8150.4)	8668.8 (6104-13870)	0.002 ^{U*}	1.001 (1-1.002)	0.004
Linfocitos	10.8 (7.75-4800)	6.8 (4.3-23)	0.065 ^U		
Eosinófilos mIQR ₂₅₋₇₅	23.3 (7.20-64.4)	7 (0-14.20)	0.001 ^{U*}	0.988 (0.975-1.002)	0.086
Plaquetas	270,911 \pm 135,845	251,862 \pm 103,906	0.745 ^t		
Glucosa basal	98.2 (82-114)	170 (127-282)	0.001 ^{U*}		
Glucosa de seguimiento	107 (88-115)	211 (159-321)	0.001 ^{U*}		
Albúmina	3.3 \pm 0.7	3.5 \pm 1	0.421 ^t		

IMC: índice de masa corporal; Sa O₂: saturación arterial de oxígeno; DM2: diabetes mellitus tipo 2; CAD: enfermedad arterial coronaria; RR: riesgo relativo; RIC: rango intercuartílico; ^U: prueba U de Mann-Whitney; ^t Prueba t de Student; ^x: prueba de chi cuadrada

*Prueba estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

NG sobrevivieron en más del 80% (figura 1). En el análisis de regresión múltiple, la HG incrementó cuatro veces el riesgo de muerte en comparación con la NG. Al respecto, Italia reportó que la mortalidad en HG fue 1.8 veces más alta en su cohorte de COVID-19.¹³

Los pacientes diabéticos con COVID-19 muestran un mayor perfil inflamatorio, protrombótico, de inflamación hepática y pancreática.^{10,16} Por lo anterior, la afección de islotes pancreáticos potencialmente puede llevar a HG mediante la unión SARS-CoV-2 con receptores de angiotensina 2.^{17,18} Sin embargo, otros factores que influyen en el desarrollo de HG en enfermos críticos no diabéticos son la respuesta al estrés mediante hormonas contrarregula-

doras, la resistencia a la insulina, infecciones y esteroides.¹⁹ En nuestra cohorte todos recibieron esteroides y la HG *de novo* se asoció a sobrepeso, obesidad y a edad \geq 59 años.

Al considerar la mayor mortalidad por enfermedad grave por COVID-19, además de la DM2 influye no estar vacunados, tener mayor edad, ser del género masculino y tener patologías cardiovasculares preexistentes.²⁰ Nuestra mayor mortalidad en contraste con otros estudios internacionales, está influida por incluir solo pacientes graves o críticos no vacunados y concordamos en incremento de riesgo por sexo masculino, edad \geq 55 años y DM2. Específicamente, los hombres con HG tuvieron mayor mortalidad que los NG,

lo cual es similar a una serie de casos de COVID-19 en China, donde más del 70% de fallecidos fueron hombres.¹⁵

La prevalencia de DM2 en nuestro país según la ENSA-NUT 2018 en mayores de 50 años supera el 30%.²¹ Para nosotros, la prevalencia de DM2 fue 34%, muy superior a la prevalencia internacional. En comparación, la prevalencia de DM2 en COVID-19 es 10% en países de Asia y Europa,²² y se incrementa a 31.3% como comorbilidad asociada a mortalidad por COVID-19.²³ Otros metaanálisis de China, Italia y Estados Unidos han mostrado que la DM2 se asocia a un incremento ente 75% y 138% del riesgo de muerte por COVID-19.^{24,25} En nuestro estudio la DM2 incrementó el riesgo de muerte en 4.168 veces, lo cual es superior a los estudios previamente mencionados.

Conclusiones

La HG en pacientes con COVID-19 eleva en 1.5 veces el riesgo de muerte en comparación con los que ingresan en NG. Más de la mitad de los pacientes con COVID-19 grave no vacunados ingresaron a hospitalización con HG. La HG durante el internamiento se asoció a DM2 y neutrofilia. Se proponen estos parámetros para evaluar el pronóstico.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo

Referencias

- Xiaobo Y, Yuan Y, Jiquian X, Huaqing S, Jia'an X, Hong L, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2197-2206. doi:10.1093/cvr/cvaa284
- Liu Y, Yang Y, Chen Y, Zhou L, Xiong Q, Xie C. The relationship between hyperglycemia and the infection of COVID-19 in diabetic patients: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(36):e21806. doi: 10.1097/MD.00000000000021806
- Wu Z, Tang Y, Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2021;58(2):139-44. doi:10.1007/s00592-020-01546-0
- Yehya A, Carbone S. Managing Type 2 Diabetes Mellitus during COVID-19 Pandemic: The Bittersweet. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(1):3360. doi:10.1002/dmrr.3360
- Chen J, Wu C, Wang X, Yu J, Sun Z. The Impact of COVID-19 on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:574541. doi.org/10.3389/fendo.2020.574541
- Singh A, Singh R. Does poor glucose control increase the severity and mortality in patients with diabetes and COVID-19? *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):725-7. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.037
- American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S193-S202. doi: 10.2337/dc20-S015
- Mahrooz A, Muscogiuri G, Buzzetti R, Maddaloni E. The complex combination of COVID-19 and diabetes: pleiotropic changes in glucose metabolism. *Endocrine*. 2021;72(2):317a325. doi: 10.1007/s12020-021-02729-7
- Singh A, Singh R. At-admission hyperglycemia is consistently associated with poor prognosis and early intervention can improve outcomes in patients with COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1641-4. doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.034
- Liu X, Shi S, Xiao J, Wang H, Chen L, Li J, et al. Prediction of the severity of Corona Virus Disease 2019 and its adverse clinical outcomes. *Jpn J Infect Dis*. 2020;73(6):404-10. doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.194
- Montiel-Cervantes LA, Medina G, Cruz-Domínguez MP, Pérez-Tapia SM, Jiménez-Martínez MC, Arrieta-Oliva HI, et al. Poor Survival in COVID-19 Associated with Lymphopenia and Higher Neutrophile-Lymphocyte Ratio. *Isr Med Assoc J*. 2021;23(3):153-9.
- Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, et al. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated with Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2345-2348. doi: 10.2337/dc20-1380
- Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):791a796. doi: 10.1002/jmv.25770
- Jin J, Bai P, He W, Wu F, Liu X, Han D, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152. doi: 10.1101/2020.02.23.20026864
- Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(7). doi: 10.1002/dmrr.3319
- Yang J, Lin S, Ji X, Guo L. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2009;47(3):193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4
- Apicella M, Campopiano M, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):782a792. doi: 10.1016/s2213-8587(20)30238-2
- Kovalaske M, Gandhi G. Glycemic Control in the Medical Intensive Care Unit. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(6):1330-41. doi: 10.1177/193229680900300613
- Chen Y, Gong X, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.03.25.20043133
- Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L et al.

- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020
22. Fadini G, Morieri M, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(6):867-9. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2
 23. Lazarus G, Audrey J, Wangsaputra V, Tamara A, Tahapary D. High admission blood glucose independently predicts poor prognosis in COVID-19 patients: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021; 171:108561. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108561
 24. Singh A, Gillies C, Singh R, Singh A, Chudasama Y, Coles B, et al. Prevalence of comorbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):1915-24. doi: 10.1111/dom.14124
 25. Huang I, Lim M, 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. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018

▲*Continuación de adscripciones de los autores*

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Unidad de Investigación en Medicina Traslacional en Enfermedades Hemato-oncológicas. Ciudad de México, México

⁵Universidad Veracruzana, Campus Veracruz, Facultad de Medicina. Veracruz, Veracruz, México

⁶Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza, Departamento de Medicina Interna. Ciudad de México, México

⁷Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Servicio de Urgencias. Ciudad de México, México