

TRABAJO ORIGINAL

Diabetes, disglucemia y obesidad: su relación con la mortalidad y la demanda de recursos sanitarios durante la pandemia de COVID-19 (2020-2021) en un hospital comunitario

Diabetes, dysglycemia and obesity: their relationship with mortality and demand for health resources during the COVID-19 pandemic (2020-2021) in a community hospital

Guillermo Dieuzeide¹, Alicia Pagola¹, Ulises Constancio¹, Gabriela Agüero¹, Camila Fernández¹, Nancy Fannucce¹, Alberto Quereda¹, Claudio González²

RESUMEN

Introducción: la pandemia de COVID-19 determinó un aumento de la morbimortalidad mundial que involucró a la comunidad asistida en nuestro Hospital, particularmente a las personas vulnerables con comorbilidades previas.

Objetivos: analizar si los pacientes con diabetes mellitus (DM) conocida y disglucemia al momento del ingreso hospitalario y/o durante el transcurso de la internación, y aquellos con obesidad tuvieron una mayor mortalidad en comparación con los pacientes sin estas condiciones durante las internaciones por infección por COVID-19 (2020-2021). Asimismo, evaluar si estos mismos pacientes requirieron mayor demanda de ingreso a la terapia intensiva (UTI) y/o asistencia respiratoria mecánica (ARM).

Materiales y métodos: se estudiaron retrospectivamente 594 pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de infección por el virus SARS-CoV-2 (test inmunocromatográfico de antígenos SARS-CoV-2 TCR y/o reacción de cadena polimerasas, PCR) al Hospital del Carmen de Chacabuco desde el 20 de mayo de 2020 al 15 de agosto de 2021. Los pacientes se clasificaron como: a) pacientes con DM: con diagnóstico de DM conocida con dos glucemias previas en ayunas >126 mg/dl, HbA1c >6,5% y/o recibiendo hipoglucemiantes orales y/o insulina al ingreso; b) pacientes disglucémicos: pacientes sin DM conocida previamente que ingresaron y/o mantuvieron durante el transcurso de su internación glucemias plasmáticas en ayunas superiores a 100 mg/dl y/o glucemias >180 mg/dl posprandiales que requirieron insulina para control; c) pacientes normoglucémicos: con glucemias normales durante su internación; d) pacientes obesos: aquellos que ingresaron con un índice de masa corporal (IMC) >30; e) pacientes con normo y/o sobrepeso: aquellos con un IMC <30. Se compararon las frecuencias de mortalidad entre los grupos. Método estadístico: t de student, chi-cuadrado, correlación (Pearson y Spearman), regresión de Cox.

Resultados: se estudiaron 594 pacientes internados con COVID-19, edad \bar{X} 61,9 (DE 16,9 años), el 56% de sexo masculino y el 44% de sexo femenino. Ciento veintisiete (127; 21%) eran pacientes con DM conocida, 309 (52%) tuvieron disglucemia y 205 eran obesos (34%). Fallecieron 29 de 127 pacientes con DM conocida (22,8%) versus 67 de 309 pacientes con disglucemia (21,7%), mientras que en el grupo de pacientes sin DM previa y con glucemia normal durante la internación fallecieron 18 de 158 individuos (11,4%; $p=0,01$). Comparando entre pacientes con DM conocida y sin DM (considerando globalmente disglucémicos y/o normoglucémicos) no se observó una diferencia significativa en la mortalidad (22/127 diabéticos: 22,8% versus 85/467: 18,5% no diabéticos; $p=0,29$). De los pacientes

ABSTRACT

Introduction: the COVID-19 pandemic led to an increase in global morbidity and mortality that affected the community served at our Hospital, particularly vulnerable individuals with underlying comorbidities.

Objectives: to analyze whether patients with known diabetes mellitus (DM) and dysglycemia at the time of hospital admission and/or during their stay, and those with obesity, had higher mortality compared to patients without these conditions during hospitalizations due to COVID-19 infection (2020-2021). Likewise, to evaluate whether these same patients required increased demand for intensive care unit (ICU) admission and/or mechanical ventilation (MVA).

Materials and methods: a retrospective study was made of 594 patients admitted with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 virus infection (SARS-CoV-2 TCR antigen immunochromatographic test and/or polymerase chain reaction, PCR) to the Hospital del Carmen de Chacabuco from May 20, 2020, to August 15, 2021. Patients were classified as: a) patients with DM: with a known diagnosis of DM with two previous fasting blood glucose levels >126 mg/dl, HbA1c >6.5%, and/or receiving oral hypoglycemic agents and/or insulin upon admission; b) dysglycemic patients: patients with previously unknown DM who were admitted and/or maintained fasting plasma glucose levels >100 mg/dl and/or postprandial blood glucose levels >180 mg/dl during their hospitalization, requiring insulin for control; c) normoglycemic patients: those with normal blood glucose levels during their hospitalization; d) obese patients: those admitted with a body mass index (BMI) >30; e) normo and/or overweight patients: those with a BMI <30. Mortality rates were compared between groups. Statistical methods: Student t test, chi-square, correlation (Pearson and Spearman), Cox regression.

Results: a total of 594 patients hospitalized with COVID-19 were studied. Age \bar{X} 61.9 (SD 16.9 years), 56% male, and 44% female. One hundred twenty-seven (127; 21%) were patients with known DM, 309 (52%) had dysglycemia, and 205 were obese (34%). Twenty-nine of 127 patients with known DM (22.8%) died versus 67 of 309 patients with dysglycemia (21.7%), whereas in the group of patients without previous DM and with normal blood glucose during hospitalization, 18 of 158 individuals died (11.4%; $p=0.01$). Comparing patients with known DM and without DM (considering overall dysglycemic and/or normoglycemic) no significant difference in mortality was observed (22/127 diabetics: 22.8% versus 85/467: 18.5% non-diabetics; $p=0.29$). Among non-diabetics,

no diabéticos, 67/309 pacientes con disglucemia fallecieron (21,7%) versus 18/158 con normoglucemia (11,4%; $p=0,009$). De los pacientes con obesidad, 48/205 (23,4%) versus 22/389 (5,7%) de aquellos con normopeso/sobrepeso requirieron ingreso a la UTI ($p=0,0001$). Ajustando por comorbilidades, en el análisis multivariado se halló que la edad (HR: 1,06/año IC 1,04-1,08; $p=0,001$) y la presencia de obesidad (HR:1,5 IC 1,5-2,0; $p=0,004$) se asociaron a mayor mortalidad.

Conclusiones: los pacientes con disglucemia tuvieron mayor mortalidad en la internación por COVID-19 en comparación con aquellos con normoglucemia, diferencia similar a la presentada por los pacientes con DM conocida. Los obesos requirieron mayor ingreso a la UTI y necesidad de AMR.

Palabras clave: COVID-19; diabetes; disglucemia; obesidad.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (78-87)

67/309 patients with dysglycemia died (21.7%) versus 18/158 with normoglycemia (11.4%; $p=0.009$). Of the obese patients, 48/205 (23.4%) versus 22/389 (5.7%) of those with normal weight/overweight required ICU admission ($p=0.0001$). Adjusting for comorbidities, multivariate analysis found that age (HR: 1.06/year, CI 1.04-1.08; $p=0.001$) and the presence of obesity (HR: 1.5, CI 1.5-2.0; $p=0.004$) were associated with higher mortality.

Conclusions: patients with dysglycemia had higher mortality rates during COVID-19 hospitalization compared to those with normoglycemia, a difference similar to that reported by patients with known DM. Obese patients required more ICU admission and needed RMA.

Key words: COVID-19; diabetes; dysglycemia; obesity.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (78-87)

¹ Comité de Docencia e Investigación, Hospital Nuestra Señora del Carmen de Chacabuco, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Departamento de Farmacología, Instituto Universitario Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Guillermo Dieuzeide

E-mail: dieuzeideg@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 21/2/2024

Fecha de trabajo aceptado: 15/4/2025

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 infringió un fuerte aumento de la morbimortalidad en la población mundial durante el período 2020-2021 a la que no fue ajena la comunidad asistida en nuestro Hospital en la Ciudad de Chacabuco (Provincia de Buenos Aires), donde se experimentó un notorio incremento de la mortalidad. A su vez, significó un gran desafío para los sistemas sanitarios que demandaron un alto grado de recursos humanos y tecnológicos para su contención.

Según las cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante la pandemia de COVID-19 (2020-2021) hubo un exceso de 14,9 millones de muertes asociadas a la infección por el virus SARS-CoV-2. En el continente americano, esto implicó un aumento de 3.230.000 muertes en relación a los años previos¹. Algunas subpoblaciones de pacientes fueron particularmente afectadas en la pandemia como los ancianos, los inmunocomprometidos y aquellos con enfermedades intercurrentes.

De la observación de los registros clínicos llevados a cabo en nuestra institución, la mortalidad de pacientes con obesidad y diabetes mellitus (DM) mostró cifras elevadas en concordancia con lo informado a nivel nacional e internacional. Subyace, sin embargo, la pregunta acerca de cuál fue la mortalidad en el caso de los pacientes que presentaron hiperglucemia de ingreso y/o durante la permanencia hospitalaria, y que no eran previamente conocidos como diabéticos. Asimismo, persiste el interrogan-

te de si estas hiperglucemias fueron consecuencia del estrés asociado a la enfermedad crítica o fueron de episodios de debut de DM en pacientes ya metabólicamente comprometidos.

Algunos estudios sugieren un riesgo incrementado de la mortalidad en pacientes con hiperglucemia en la admisión y/o internación sin DM previa en el caso de la infección por COVID-19². Sin embargo, varios de estos trabajos se realizaron de manera multicéntrica empleando definiciones diversas de hiperglucemia y con criterios variables de tratamiento a lo largo del período pandémico. En la mayoría de estos estudios, la obesidad jugó un papel importante en la mortalidad, y la tasa de sobrepeso y obesidad varió ampliamente en diversas poblaciones, etnias y localizaciones.

Distintos ambientes geográficos, culturales y económicos podrían resultar en tasas de mortalidad diferentes por lo que decidimos realizar esta evaluación en nuestro propio ambiente de atención hospitalaria en función de los registros de pacientes tratados por un mismo grupo clínico, siguiendo protocolos de atención y métodos de análisis homogéneos y consistentes.

OBJETIVOS

A través de una muestra de individuos que ingresó a un hospital comunitario con diagnóstico confirmado de COVID-19 y que recibió tratamiento por parte del equipo sanitario, el objetivo primario fue evaluar de

manera retrospectiva la distribución de la mortalidad asociada a la infección por COVID-19 según la condición previa de los pacientes: DM conocida, disglucemia al momento del ingreso hospitalario y/o durante el transcurso de la internación, y normoglucemia, ajustados por la presencia o no de obesidad. El objetivo secundario fue analizar si estos mismos pacientes tuvieron mayor demanda de ingreso a la unidad de terapia intensiva (UTI) y/o de asistencia respiratoria mecánica (ARM). En todos los casos, los ajustes por obesidad se justificaron por su fuerte asociación con las condiciones disglucémicas y con la mortalidad. Esto califica a la obesidad como un factor interviniente de primer orden en este tipo de estudios.

MATERIALES Y MÉTODOS

En un estudio observacional, de cohorte retrospectivo, se analizaron 1465 historias clínicas de pacientes que habían ingresado con diagnóstico presuntivo de infección por el virus SARS-CoV-2 al Hospital Nuestra Señora del Carmen de Chacabuco del 20 de mayo de 2020 al 15 de agosto de 2021. De ellos, se identificaron y estudiaron 594 pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de infección por el virus SARS-CoV-2 (test inmunocromatográfico para detección de antígenos SARS-CoV-2, TCR y/o reacción en cadena de polimerasas PCR). Los 594 pacientes representaron el total de los pacientes asistidos en el centro en dicho período cumpliendo los criterios de selección establecidos (muestra exhaustiva). Los mismos se clasificaron como: a) pacientes con DM: con diagnóstico de DM conocida con dos glucemias previas en ayunas >126 mg/dl, HbA1c >6,5% y/o recibiendo hipoglucemiantes orales y/o insulina al ingreso; b) pacientes disglucémicos: pacientes sin DM previamente conocida que ingresaron y/o mantuvieron durante el transcurso de su internación glucemias plasmáticas en ayunas superiores a 100 mg/dl y/o glucemias >180 mg/dl posprandiales y que requirieron insulina para control; c) pacientes normoglucémicos: con glucemias normales durante su internación; d) pacientes obesos: aquellos que ingresaron con un índice de masa corporal (IMC) >30; e) pacientes normo y/o con sobrepeso: aquellos con un IMC <30. Se compararon las frecuencias de mortalidad entre los grupos, y los requerimientos de ingreso a la UTI y/o necesidad de AMR en cada uno de ellos. Aquellos pacientes que requirieron cuidados intensivos o AMR fueron derivados a estos tratamientos según los criterios del Ministerio de Salud de la República Argentina³.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas de naturaleza dicotómica o tricotómica se expresaron en porcentajes, mientras que las variables cuantitativas de distribución normal como medias y su correspondiente desvío estándar (DE). Las diferencias entre dos grupos de datos cuantitativos se exploraron con la prueba t de Student para muestras independientes. Las diferencias entre tres grupos de datos cuantitativos se estudiaron con la aplicación de ANOVA de una vía (Bonferroni *post hoc test*). Las diferencias entre los datos cualitativos se evaluaron a través de la prueba de chi-cuadrado (con ajuste por multiplicidad según el método de Bonferroni). Las correlaciones univariadas se estudiaron con las técnicas de correlación de Pearson o de Spearman según la naturaleza de las variables. Las que resultaron significativamente asociadas a la mortalidad se introdujeron en un modelo multivariado siguiendo el método de Cox ("*proportional hazard method*"). A partir de este modelo se obtuvieron los correspondientes *hazard ratio* (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para el análisis estadístico se empleó el *software* R- 4.4.2. Se consideró estadísticamente significativo todo valor de $p < 0,05$ (dos colas).

RESULTADOS

Análisis univariado

Se estudiaron 594 pacientes internados con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 (test rápido y/o PCR) en el Hospital Nuestra Señora del Carmen de Chacabuco en el período mencionado. Edad promedio de 61,9 años (DE 16,9), el 56,1% de sexo masculino y el 43,9% de sexo femenino.

Ciento veintisiete (127; 21,4%) eran pacientes con DM previamente conocida; 309 (52,0%) tuvieron disglucemia al momento de ingreso y/o durante la internación y/o requirieron insulina durante la misma, 158 (26,6%) presentaron normoglucemia, 205 eran obesos (34,5%), y 389 presentaban normopeso y/o sobrepeso (65,5%).

En la cada una de las categorías de pacientes analizadas se estudió la presencia de comorbilidades: obesidad, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria previa, antecedentes de hábito tabáquico, asma bronquial/enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tuberculosis, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis, inmunosupresión congénita y/o adquirida, enfermedad oncológica previa y/u otra endocrinopatía conocida (tiroideopatías, enfermedad de Cushing, etc.).

En la Tabla 1 se detallan las principales comorbilidades de los 127 pacientes diabéticos ingresa-

dos versus los 467 no diabéticos registrados. Los pacientes ingresados con DM previamente conocida tenían una edad promedio de 66,7 años (DE: 13,6) versus los pacientes sin DM previamente conocida cuya edad promedio fue de 60,7 años (DE: 17,52) ($p=0,004$). De los pacientes diabéticos, 66 eran de sexo femenino (52,0%) y 61 (48,0%) de sexo masculino. De los pacientes no diabéticos, 198/467 (42%) eran de sexo femenino ($p=0,177$).

En general, los pacientes con DM tendían a ser de mayor edad que los no diabéticos, con mayor prevalencia de obesidad, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica y mayor frecuencia de ex-hábito tabáquico, a la vez que presentaban mayor prevalencia de otras endocrinopatías.

Trescientos nueve (309) pacientes presentaron disglucemia al ingreso y/o durante el transcurso de la internación. La edad promedio de los mismos en comparación con los 158 pacientes ingresados con niveles de glucemia normales fue de 63,8 años (DE: 16,3) versus 57,8 años (DE: 17,54; $p=0,001$). De los pacientes con disglucemia, 181/309 (58,6%) pertenecían al sexo femenino, y de los pacientes con normogluemia, 80/158 (50,6%) también pertenecían al sexo femenino ($p=0,987$). En la Tabla 2 se observa la distribución de las comorbilidades en pacientes con disglucemia versus normogluemia.

Los pacientes con disglucemia tuvieron mayor edad, mayor prevalencia de hipertensión arterial y mayor frecuencia de ex-hábito tabáquico que los pacientes con normogluemia.

En la Tabla 3 se describen las características de los pacientes obesos versus aquellos con normopeso y/o sobrepeso. La edad promedio de aquellos con obesidad fue de 58 años (DE: 15,6), mientras que la edad promedio de los pacientes con normopeso/sobrepeso fue de 64 años (DE: 17,2 años; $p=0,0001$). En los pacientes con obesidad, 94/205 pertenecían al sexo femenino (46%) y 111 (54%) al masculino. En los pacientes con normopeso/sobrepeso, 167/389 (43%) pertenecían al sexo femenino y 222 al masculino (57%; $p=0,52$).

Como puede observarse, en promedio, los obesos eran más jóvenes que los pacientes con normopeso o sobrepeso, con un mayor porcentaje de fumadores.

En el Gráfico 1 se ilustra que en el grupo de pacientes con normogluemia, el 74,6% tenía normopeso y/o sobrepeso, mientras que el 25,4% tenía obesidad. Por contrario, en el grupo de pacientes con disglucemia y/o DM, la mayoría de los pacientes (51 y 52% respectivamente) presentaba obesidad.

Fallecieron 29 de 127 pacientes con DM conocida (22,8%) versus 67 de 309 pacientes con disglucemia (21,7%), mientras que en el grupo de pacientes que no registraron ni DM conocida ni episodios de hiperglucemia en la internación fallecieron 18 de 158 individuos (11,4%; $p=0,01$) (Gráfico 2). Considerando 1.00 el riesgo relativo (RR) en los pacientes no diabéticos ni disglucémicos, el RR correspondiente al grupo disglucémico fue de 1,90 (IC 95%: 1,17-3,09) y en los casos de DM conocida de 2,00 (IC 95%: 1,17 y 3,44). Se registró una diferencia significativa en la tasa de mortalidad entre los individuos no diabéticos no disglucémicos versus los diabéticos y los disglucémicos. Sin embargo, no se halló una diferencia de mortalidad significativa entre los pacientes con DM conocida y disglucemia.

En la Tabla 4 se detalla la proporción de pacientes fallecidos/no fallecidos en función del sexo, y en presencia o ausencia de las comorbilidades más significativas identificadas.

Setenta (70) de los 594 pacientes (11%) que ingresaron con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 fueron internados en la UTI; de ellos, 34 (49%) requirieron AMR y en 36 (51%) no se usó. La mayoría de los pacientes que ingresó a la UTI (77%) falleció (54/76); de ellos, 14 (26%) tenían DM conocida y 40 (74%) eran no diabéticos. Cuarenta y cuatro (44) pacientes (81%) presentaban disglucemia y 10 (19%) normogluemia.

El 12% (16/127) de los pacientes diabéticos que ingresó al Hospital por infección por COVID-19 confirmada requirió internación en la UTI, mientras que el 11,5% (54/467) de los no diabéticos ingresó en este Servicio ($p=0,08$). De los pacientes con disglucemia, 41 de 309 (13,2%) versus 13 de 158 (8,2%) de aquellos con normogluemia requirieron ingreso a la UTI ($p=0,14$).

En relación a los pacientes con obesidad, 48 de 205 (23,5%) requirieron internación en la UTI versus 22 de 389 (5,7%) de los pacientes no obesos ($p=0,0001$).

No se observaron diferencias significativas en cuanto al uso de corticoides en la internación al comparar el grupo de pacientes normogluémicos (106/158: 67%), disglucémicos (244/309: 79%) y diabéticos (117/127: 92%): normo versus disglucémicos ($p=0,28$), disglucémicos versus diabéticos ($p=0,31$), normogluémicos versus diabéticos ($p=0,07$).

Análisis multivariado

En el análisis multivariado, la edad y la presencia de obesidad se asociaron significativamente con la mortalidad intrahospitalaria (Tabla 5).

Como puede observarse, la obesidad se asoció de manera significativa con la mortalidad. En este caso, se registró un aumento del riesgo de mortalidad del 51,7%, estadísticamente significativo. También la mortalidad se asoció de manera significativa con la edad, con un incremento del

riesgo de un 4,3% por cada año de edad. El riesgo relativo de mortalidad en pacientes disglucémicos fue más elevado en relación a los no disglucémicos, si bien no alcanzó significación en el análisis multivariado probablemente debido a la limitada potencia de la muestra.

Comorbilidades	Con diabetes	Sin diabetes	p
Número total	127	467	
Obesidad	61 (48,0%)	144 (30,8%)	0,001
Hipertensión arterial	89 (70,0%)	186 (39,8%)	0,00001
Insuficiencia renal crónica	21(16,5%)	36 (7,7%)	0,005
Insuficiencia cardíaca y/o enfermedad coronaria	26 (20,4%)	56 (11,9%)	0,0021
Hábito tabáquico	15 (11,8%)	32 (6,8%)	0,099
Exhábito tabáquico	16 (12,5%)	32 (6,8%)	0,054
Asma bronquial	4 (3,1%)	23 (4,9%)	0,54
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	9 (7,0%)	20 (4,2%)	0,28
Tuberculosis	1 (0,78%)	4 (0,85%)	0,637
Hemodiálisis	1(0,78%)	3 (0,64%)	0,66
Inmunosupresión congénita o adquirida	3 (2,3%)	17(3,64%)	0,66
Enfermedad oncológica	4 (3,1%)	27(5,7%)	0,338
Enfermedad cerebrovascular	10 (7,8%)	39 (8,3%)	0,99
Endocrinopatía (hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, otras)	32 (25,1%)	63 (13,49%)	0,09

Tabla 1: Distribución de las comorbilidades en pacientes con diabetes versus pacientes sin diabetes (n=594).

Comorbilidades	Con disglucemia	Con normoglucemia	p
Número total	309	158	
Obesidad	152 (49,1%)	53 (33,5%)	0,07
Hipertensión arterial	206 (66,3%)	69% (43,6 %)	0,007
Insuficiencia renal crónica	42 (13,5%)	15 (9,4%)	0,534
Insuficiencia cardíaca y/o enfermedad coronaria	64 (20,7%)	18 (11,3%)	0,082
Hábito tabáquico	38 (12,2%)	9 (5,6%)	0,101
Exhábito tabáquico	42 (13,5%)	6 (3,7%)	0,007
Asma bronquial	15 (4,8%)	12 (7,5%)	0,175
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	20 (6,4%)	9 (5,9%)	0,858
Tuberculosis	4 (1,2%)	1 (0,6%)	0,969
Hemodiálisis	3 (0,9%)	1 (0,6%)	0,771
Inmunosupresión congénita o adquirida	13 (4,2%)	7 (4,4%)	0,867
Enfermedad oncológica	21 (6,7%)	10 (6,3%)	0,984
Enfermedad cerebrovascular crónica	32 (10,3%)	17 (10,7%)	0,650
Endocrinopatía (hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, otras)	67 (21,6%)	28 (17,7 %)	0,852

Tabla 2: Distribución de las comorbilidades en pacientes con disglucemia versus pacientes con normoglucemia.

Comorbilidades	Con obesidad	Con normopeso/sobrepeso	p
Número total	205	389	
Hipertension arterial	93(45,3%)	182 (46,7%)	0,807
Insuficiencia renal crónica	13(6,3%)	44(11,3%)	0,07
Insuficiencia cardíaca y/o cardiopatía coronaria	27(13,1%)	55(14,1%)	0,841
Hábito tabáquico	24(11,7%)	23 (5,9%)	0,02
Exhábito tabáquico	16 (7,8%)	32(8,2%)	0,983
Asma bronquial	11 (5,3%)	16(4,1%)	0,624
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	9 (4,3%)	20 (5,1%)	0,831
Tuberculosis	2 (0,97%)	3 (0,77%)	0,831
Hemodiálisis	3 (1,4%)	1 (0,25%)	0,237
Inmunosupresión congénita y/o adquirida	8 (3,9%)	12(3,08%)	0,775
Enfermedad oncológica	6 (2,9%)	25 (6,4%)	0,103
Enfermedad cerebrovascular previa	16 (7,8%)	33 (8,4%)	0,897
Endocrinopatía (hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, otras)	37 (18,0%)	58(14,9%)	0,382

Tabla 3: Distribución de las comorbilidades en pacientes con obesidad versus pacientes con normopeso/sobrepeso.

	Fallecidos n=114	No fallecidos n=480	p
Hombres	59 (51,7%)	333(69,3%)	0,303
Mujeres	55(48,2%)	261(54,3%)	
Hipertensión arterial	66(57,8%)	275 (57,2%)	0,0058
No hipertensión arterial	48(42,1%)	319(66,4%)	
Obesidad	41(35,9%)	205(42,7%)	0,02
Sobrepeso	21(18,4%)	85(17,7%)	
Normopeso	16(14,0%)	169(35,2%)	
Fumador	19 (16,6%)	47(9,7%)	0,018
No fumador	54(47,3%)	377(78,5%)	
Con insuficiencia cardíaca y/o enfermedad coronaria	23(20,1%)	82(17%)	0,02
Sin insuficiencia cardíaca y/o enfermedad coronaria	91 (79,8 %)	51 (10,6%)	
Diabetes	29 (25,4%)	98 (20,4%)	0,01
No diabéticos /no disglucémicos	18 (15,7%)	140(29,1%)	
Disglucémicos	67 (58,7%)	242(20,8%)	

Tabla 4: Distribución de las comorbilidades comparando pacientes fallecidos versus pacientes no fallecidos.

Cox proporcional. Hazard ratio (HR). Coeficientes y errores estándar						
Covariable	b	SE	Wald	p	HR	IC 95% de HR
Hipertension arterial	-01804	0,2436	0,5487	0,4589	0,8349	0,5180 -1,3458
Edad	0,04202	0,008708	23.2896	<0,0001	1.0429	1.0253-1.0609
Obesidad	0,4165	0,1365	9,3111	0,0023	1.5167	1.606-1.9819
Tuvo hiperglucemia durante el evento	0,03461	0,3073	0,01268	0,9103	1.0352	0,5668-8908

Tabla 5: Análisis multivariado.

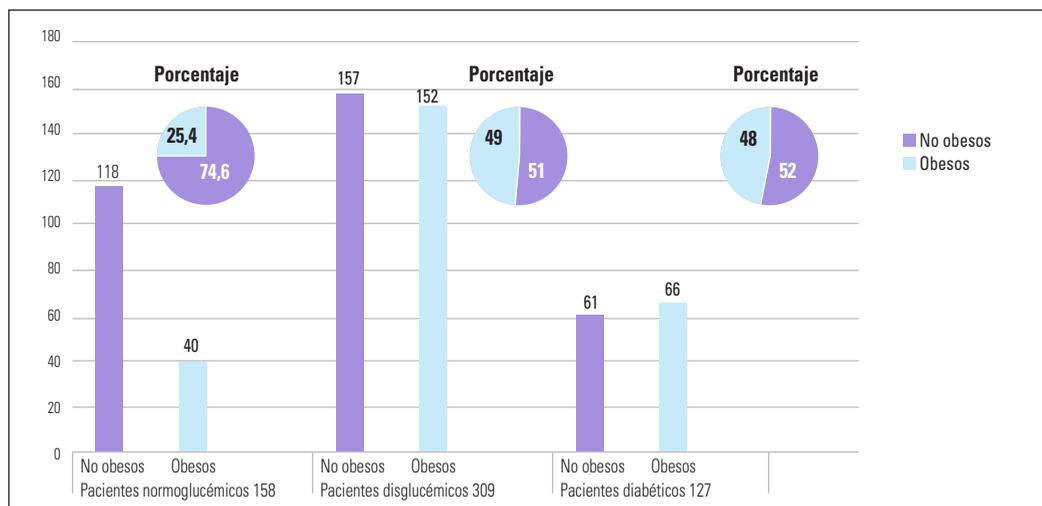


Gráfico 1: Distribución de la obesidad en pacientes con diabetes, disglucemia y normoglucemia. $p < 0,01$

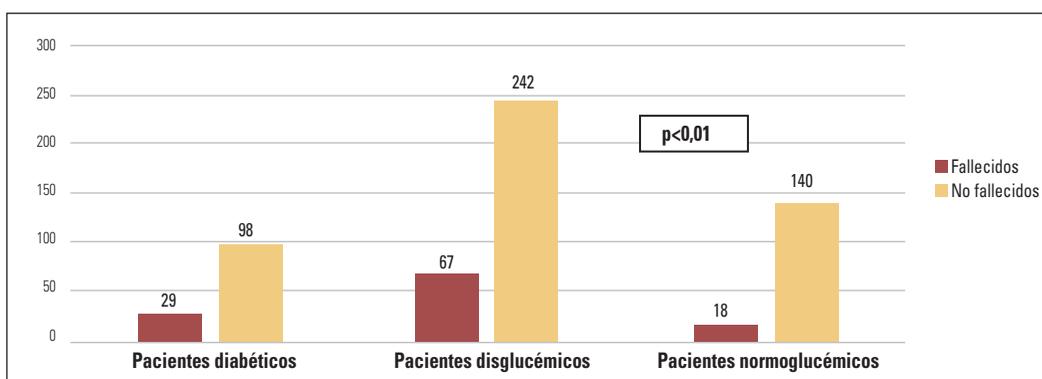
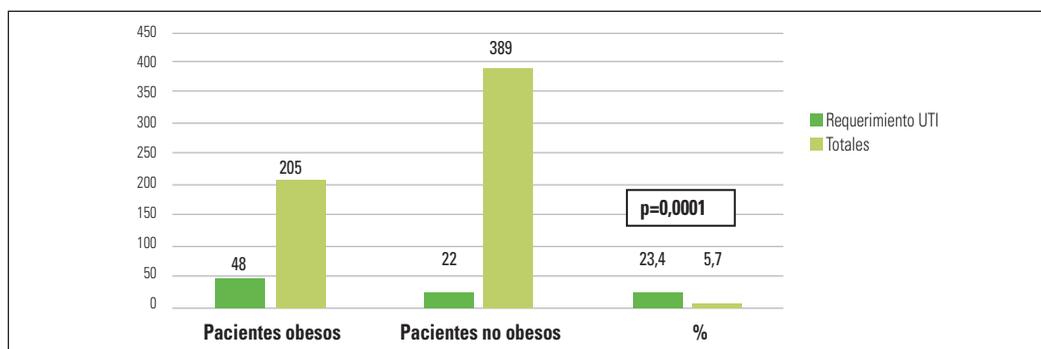


Gráfico 2: Distribución de la mortalidad en pacientes con diabetes, disglucemia y normoglucemia.



$p=0,0001$

Gráfico 3: Requerimiento de ingreso a la unidad de terapia intensiva en pacientes con obesidad versus pacientes con sobrepeso/normopeso.

DISCUSIÓN

La pandemia de COVID-19 durante el período 2020-2021 determinó un incremento significativo de la morbimortalidad a nivel mundial que desafió la capacidad de los sistemas de salud para su contención. El Hospital Nuestra Señora del Carmen de la Ciudad de Chacabuco estuvo involucrado en este proceso y debió llevar al límite su capacidad de asistencia sanitaria.

Diversos estudios epidemiológicos señalaron un incremento de la incidencia de DM en relación a la infección por SARS-CoV-2 a nivel mundial. En un metaanálisis que incluyó a más 47 millones de personas, la infección por COVID-19 se asoció a un riesgo incrementado del 66% de incidencia de DM⁴. Otros metaanálisis confirmaron esta observación, como el estudio de Zhang et al., con una inclusión de casi 40 millones de personas y un RR observado de DM de 1,66 (1,45-180)⁵. Esta tendencia se observó en todos los grupos raciales y en diferentes niveles etarios con mayor frecuencia de cetoacidosis en la población adulta y pediátrica^{6,7}. En un estudio multicéntrico realizado en la Argentina se encontró que las tasas de debut de DM1 fue de 3,6/100.000 habitantes en 2020 y de 4,4 y 4,0 /100.000 habitantes respectivamente en 2021 y 2022, netamente superior a la encontrada en años previos⁸. Asimismo, se halló que la incidencia de DM ulterior se relacionó con la gravedad de la infección⁹.

En nuestro estudio, en el análisis univariado, la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con DM conocida fue significativamente superior a la de los pacientes no diabéticos normoglucémicos. Asimismo, la mortalidad de aquellos con disglucemia, pero sin DM conocida, fue más elevada que la presentada por los individuos normoglucémicos. Sin embargo, la mortalidad de los diglucémicos no fue diferente a la de los pacientes con DM

conocida. En efecto, los disglucémicos mostraron una razón de mortalidad un 90% más elevada que los normoglucémicos, cercana al 100% observado en individuos con DM conocida.

En grandes estudios de metaanálisis y metarregresión realizados en China y Asia^{10,11,12}, la presencia de DM se asoció a un RR dos a tres veces superior de mortalidad en la infección por COVID-19. Asimismo, en la población caucásica italiana la probabilidad de mortalidad por COVID fue un 75% superior en pacientes con DM comparada con pacientes sin DM¹³. En un extenso estudio poblacional realizado en Inglaterra, la mortalidad ajustada por COVID fue 3,5 veces superior en personas con DM1 y dos veces superior en personas con DM2 comparada con la presentada en pacientes sin DM¹⁴.

A partir de 2003, la *American Diabetes Association* (ADA) adoptó el rango de glucemia en ayunas superior a 100 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) para definir anormalidad de la glucemia en ayunas puntualizando el concepto de que las personas con intolerancia a la glucosa tienen un riesgo similar a aquellas con anormalidad de desarrollar ulterior DM¹⁵. Esto fue refrendado por otras Sociedades, como la Sociedad Argentina de Diabetes¹⁶.

En función de este criterio, definimos en la categoría de pacientes disglucémicos a aquellos sin DM previamente conocida que habían ingresado al Hospital o que habían mantenido durante su internación por COVID-19 glucemias en ayunas superiores a 100 mg/dl y/o glucemias posprandiales superiores a 180 mg/dl y que requirieron insulina para estabilizar los valores durante la internación.

Este grupo de pacientes "disglucémicos" presentó durante su internación una mortalidad netamente superior a la de aquellos que tuvieron niveles de glucemia normales durante la internación. En este sentido, nuestro estudio demostró

una gran coincidencia con otras investigaciones que comprobaron que la hiperglucemia de ingreso hospitalario tuvo un rol determinante en la mortalidad atribuible a la COVID-19.

En el estudio Pisa previamente citado, realizado en Italia, el nivel de neutrófilos y linfocitos fue superior, la relación Pa2/FiO2 fue inferior, y la concentración de dímero D y la mortalidad atribuible a la infección fueron dos veces superiores en los pacientes que presentaron hiperglucemia de ingreso que en los normoglucémicos concluyendo que la hiperglucemia es un factor de riesgo independiente de la mortalidad y de peor pronóstico en personas hospitalizadas por COVID-19¹⁵, hallazgo similar al de Fadini et al.¹⁷. Asimismo, en un estudio realizado en 605 pacientes en la localidad de Wuhan (China), la mortalidad a 28 días fue claramente superior en los pacientes con hiperglucemia en ayunas a la admisión sin diagnóstico previo de DM que en pacientes con niveles glucémicos normales¹⁸. Estudios realizados en España¹⁹ y en EE. UU.²⁰ corroboraron este hallazgo, y se encontró incluso que la hiperglucemia de ingreso fue un factor independiente del riesgo de presentar peor infiltrado respiratorio radiológico²¹.

La cuestión esencial en este grupo de pacientes es saber si su situación correspondió a la llamada "hiperglucemia de estrés"²², hiperglucemia de reciente comienzo, o si fueron definitivamente nuevos casos de DM no diagnosticados previamente y en los que la infección por COVID jugó un rol determinante. La hiperglucemia en la admisión hospitalaria en pacientes sin DM previamente conocida se ha reconocido como un factor independiente de gran importancia en la mortalidad intrahospitalaria²³. En nuestra experiencia, la hiperglucemia de ingreso se asoció a mayor mortalidad, a mayor prevalencia de coma y a mayor profundidad del mismo en la escala Glasgow en el contexto del accidente cerebrovascular²⁴. Asimismo, en pacientes que habían ingresado con infarto agudo de miocardio al Hospital en estadio 2 Killip y Kimbal, constatamos que la hiperglucemia se asoció a mayor mortalidad, fundamentalmente en pacientes sin DM previa²⁵.

No obstante, durante el transcurso de la pandemia, se ha descrito en especímenes pancreáticos obtenidos de pacientes fallecidos, la presencia de RNA viral SARS-CoV-2 específico en células beta pancreáticas, así como la presencia de gránulos de insulina y proinsulina inmaduros sugestivos de un procesamiento alterado de producción de

proinsulina. A su vez, que las células beta en cultivo expuestas a sueros de pacientes que habían sufrido la infección desarrollaron el mismo patrón de deterioro del sistema retículo endotelial y de daño estructural mitocondrial similar al observado en pacientes con DM1 de debut, lo que implicaría un efecto citotóxico directo sobre las mismas por parte del virus²⁶.

De hecho, algunos autores sugieren la definición de un nuevo tipo de DM posterior a la infección por COVID llamado *new onset diabetes after COVID* (NODAC), determinado por una posible multicausalidad en la que intervienen factores relacionados con el virus (inflamación sistémica, citotoxicidad directa de las células beta, alta respuesta de hormonas de contrarregulación, hipercoagulabilidad y trombosis) y factores relacionados con el huésped que determinaron mayor insulinoresistencia (obesidad, prediabetes, incremento de la ingesta calórica y del sedentarismo impuesto por el aislamiento, estrés psicosocial).

Según este concepto, las características que definen la situación de NODAC serían: a) diagnóstico de DM en el curso de la internación con requerimiento del uso de insulina al menos 2 días seguidos, con dos valores consecutivos de glucemias >200 mg/dl y una HbA1c >6,5%; b) no evidencia de DM preexistente a la infección por COVID-19; c) evidencia de infección por COVID-19 por lo menos 6 meses antes del diagnóstico de DM²⁷.

En nuestro estudio, y esto constituye una de sus limitaciones, no pudimos dilucidar si lo ocurrido en nuestros pacientes pudo relacionarse a la hiperglucemia de estrés y/o a nuevos casos de DM pos-COVID, ya que no dispusimos de dosajes de HbA1c en todos los pacientes y solo el seguimiento ulterior de los mismos puede esclarecer este diagnóstico. No obstante, la tasa de mortalidad fue netamente superior en los pacientes que presentaron hiperglucemia *de novo* en relación a aquellos con normoglucemia indicando una mayor vulnerabilidad frente a la situación de hiperglucemia aguda.

Finalmente, la obesidad tuvo un rol determinante como factor independiente relacionado con la mortalidad. La presencia de obesidad se observó en la mitad de los pacientes con disglucemia y/o DM. Los pacientes con obesidad manifestaron cuadros graves a edades más jóvenes y la presencia de esta comorbilidad se asoció a una significativa probabilidad de ingreso a la UTI y de uso de la AMR. En este aspecto, nuestros datos fueron coincidentes con lo observado en el estudio *Coronavirus SARS-CoV-2 and*

Diabetes Outcomes (CORONADO), realizado en 53 sitios de Francia, donde la presencia de un IMC superior a 30kg/m² se asoció significativamente con el riesgo de muerte y la necesidad de intubación y de ARM^{28,29}. El receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ANG2), clave en la interacción con la proteína S del virus SARS-COV-2, se ha encontrado mayormente expresado en el tejido adiposo visceral en relación al tejido adiposo subcutáneo pudiendo constituir un reservorio de ingreso viral significativo en individuos obesos. La expresión del mismo receptor en las células beta pancreáticas reportó resultados más controversiales, aunque se ha descrito una mayor expresión en capilares, células endoteliales y ductos interlobulares pancreáticos. Otros receptores de ingreso del virus, como los receptores de la transmembrana serina proteasa (TMPRSS2), tuvieron una mayor expresión en pacientes con obesidad. Por otra parte, los pacientes obesos presentaron mayor expresión de PCR, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 6 y receptor soluble de uroquinasa activador del plasminógeno (suPar), así como mayor activación del inflamósoma NLRP3. Este alto nivel de citoquinas proinflamatorias puede conducir a la falla multiorgánica y explicar la evolución más desfavorable de la infección en este grupo de pacientes^{30,31}.

Por su parte, en el análisis multivariado, la obesidad y la edad explicaron una parte sustantiva de la mortalidad. En la regresión de Cox, la obesidad incrementó ese RR un 50% y la edad (*Hazard ratio*) un 4% por año de manera independiente. El rol de la disglucemia no encontró significación estadística probablemente debido al limitado poder de la muestra. Sin embargo, la contundencia de los resultados univariados y su alineamiento con las observaciones efectuadas por otros autores sugieren fuertemente un papel relevante de la misma en el contexto clínico y en términos de pronóstico.

Entre las limitaciones de nuestro estudio debe consignarse que se trató de un estudio observacional, retrospectivo y realizado en un solo centro, con un acotado número de pacientes, y sin contar con los datos de la HbA1c en todos los pacientes con hiperglucemia ingresados durante el período de pandemia. Sin embargo, creemos que el valor de la consistencia en los métodos clínicos y bioquímicos utilizados por un único grupo coherentemente entrenado para el manejo de estos pacientes convierte a los datos presentados en relevantes en relación con el valor de la disglucemia

en pacientes sin una condición diabética previamente conocida y en diversos contextos clínicos.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, los pacientes con disglucemia presentaron mayor mortalidad en la internación por COVID en comparación a aquellos con normoglucemia, diferencia que fue similar a la presentada por los pacientes con DM previamente conocida. Los pacientes obesos y más añosos registraron mayor mortalidad, y requirieron mayor ingreso a la UIT, de ARM y demanda de recursos médicos.

Agradecimientos

A todos los enfermeros, médicos, bioquímicos, nutricionistas, kinesiólogos, técnicos de laboratorio y de radiología, mucamas, ambulancieros, camilleros y administrativos del Hospital Nuestra Señora del Carmen de Chacabuco que pusieron lo mejor de sí para contener los efectos de la pandemia de COVID-19 en nuestra comunidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization/Pan American Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int>. Consultado mayo de 2022.
2. Copelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, et al; Pisa COVID 19 Study Group. 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.
3. Ministerio de Salud de la República Argentina. Evaluación inicial del paciente con infección respiratoria aguda y decisión en el sitio de internación. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/evaluacion-inicial-ira>.
4. Ssetongo P, Zhang Y, Witmer L, Chinchilli V, Ba MD. Association of COVID-19 with diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Scientific Reports* 2022;12:20191.
5. Zhang T, Mei Q, Zhang Z, Walline JH, Liu Y, Zhu H, Zhang S. Risk of newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and metaanalysis *BMC Medicine* 2022;20:444. doi: 10.1186/s12916-022-02656-y.
6. Modarelli R, Sarah S, Ramaker M, Bolobiongo M, Benjamin R, Balicoglu PM. Pediatric diabetes on the rise. Trends in incident diabetes during the COVID-19 pandemic. *J Endocr Soc* 2022;6:1-9. doi: 10.1210/edso/bvac024.
7. Kamrath C, Eckert A, Holl R, Rosenbauer J. Impact of the COVID 19 pandemic on children and adolescents with new type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2023;1. doi: 10.1155/2023/7660985.
8. Hischler V, Molinari C, Krochick G, Prieto M, et al. Debut de diabetes mellitus tipo 1 antes, durante y después de la pandemia de COVID-19. Estudio multicéntrico. *Rev Soc Arg Diab* 2024;58(1):14-22.
9. Xie Y, Aly A. Risk and burden of incident diabetes in long COVID a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(5):311-321.
10. Huang I, Lim MA. Diabetes mellitus is associated a increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia. A systematic review, metanálisis and metaregression *Diabetes Metab Syndr* 2020;(4)395-403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.
11. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal A, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID 19? A metaanalysis. *Diabetes metab Syndr* 2020;14(4):535-545.

12. Wu J, Zhang J, Sun X, Wang L, Xu Y, Zhang Y, Liu X, Dong CH. Influence of diabetes mellitus and severity and fatality of SARS-CoV-2 infection. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1907-1914.
13. Djuric O, Ottone M, Vicentini M, Venturelli F, Pezzarosi A, Manicardi A, Greci M, Rossi P; Reggio Emilia COVID-19 Working Group. Diabetes and COVID-19 testing, positivity and mortality. A population-wide study in Northern Italy. *Diabetes Res Clin Pract* 2022. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110051.
14. Barron E, Bakhai Ch, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, Knighton P, et al. Association of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19 related mortality in England. A whole population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;13:8(10):813-822. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
15. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(suppl 1):S5-S20.
16. Commendatore V, Faingold C, Fenili C, Frechtel G, González C, Llanos I, et al. Glucemia en ayunas alterada: ¿es oportuno utilizar el punto de corte en 100 mg/dl en Argentina? *Rev Soc Arg Diab* 2023;57(1):09-19.
17. Fadini GP, Morieri ML, Boscarì F, Fioretto P, Maran A, et al. Newly diagnosis diabetic and admission hyperglycemia predict COVID 19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;168:108374. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108374.
18. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28 days mortality in patients with COVID 19 without previous diagnosis of diabetes a multicenter retrospective study. *Diabetologia* 2020;63:2102-2111.
19. Carrasco-Sánchez F, López-Carmona D, Martínez-Marco F; for The SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycemia 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* 2020;53(1):103-116. doi: 10.1080/07853890.2020.1836566.
20. Mamtani M, Athavale A, Abraham M, Vernik J, et al. Association of hyperglycemia with hospital mortality in non diabetic patients: a cohort study. *Diabetes & Metabolism* 2020;47:101254. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101254.
21. Iacobellis G, Penaherrera C, Bermúdez L, Bernal-Mizrachi E. Admission hyperglycemia and radiological findings in SARS-CoV-2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108185.
22. Grosembacher L, Puchulu F, Fretes O, Giunta J, González C, Umpierrez G. Guía de recomendaciones para el manejo de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados *Revista Argent Endocrinol Metab* 2018;55(1):34-40.
23. Umpierrez G, Scott I, Bazargan N, You X, Thaler L, Kitabchi A. Hyperglycemia and independent marker of in hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):978-82. doi: 10.1210/jcem.87.3.8341.
24. Dieuzeide G, Viñes E, Salazar-Sáez J, Arrieta R, Saenz R, Mayas A, Sosa A, et al. *Rev Soc Arg Diab* 2005;39(2):3-9.
25. Alzueta G, Bauchi JC, Dieuzeide G, et al. Hiperglucemia de estrés en infarto agudo de miocardio: ¿se asocia con aumento de la mortalidad? *Rev Soc Arg Diab* 2018;52(2):37-47. doi: 10.47196/diab.v52i2.117.
26. Ben Nasr M, D'Addio F, Montefusco L, Usuali V, et al. Indirect and direct effects of SARS-CoV-2 on human pancreatic cells. *Diabetes* 2022;71:1579-1590.
27. Kim S, Arora I, Hsia D, Knowler W, et al. New onset diabetes after COVID. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:e1164-e1174.
28. Smati S, Tramunt B, Wargny M, Gourdy P, et al. COVID-19 and diabetes outcomes. Rationales for and updates from the coronado study. *Current Diabetes Reports* 2022;22:53-63. doi: 10.1007/s11892-022-01452-5.
29. Smati S, Tramunt B, Wargny M, Caussy C; the CORONADO investigators. Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with type 2 diabetes. Results from the CORONADO study. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(2):391-403 doi: 10.1111/dom.14228.
30. Drucker D. Diabetes, obesity, metabolism and SARS 2 COVID infection: the end of the beginning. *Cell Metabol* 2021;33:479-498.
31. Hutten Ch, Padalia K, Vasbinder A, Huang Y, et al. Obesity, inflammation and clinical outcomes in COVID-19 a multicenter prospective study. *J Clin Endocrin Metab* 2024;109:2745-2753. doi: 10.1210/clinem/dgae273.