



Universidad Autónoma de Aguascalientes
Centro de Ciencias de la Salud
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

“Hiperglucemia persistente y diabetes mellitus de nuevo inicio en pacientes recuperados de COVID 19 severo o crítico”.

TESIS PRESENTADA POR
Sandra Paola Avila Villalobos

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

ASESOR CLÍNICO

Dueñas Campos Samuel
Flores Parkman Sevilla Felipe de Jesús
Velázquez Bárcena Guadalupe

ASESOR METODOLÓGICO

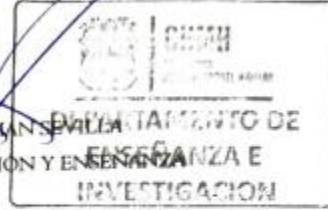
Ramírez Ibarguen Ana Florencia

Aguascalientes, Aguascalientes, a Marzo 2023



CARTA DE IMPRESIÓN

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARRAMANS
JEFE DE DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA
ASESOR DE TESIS



DR. JESUHA ANDRÉ MUNETON ARELLANO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

DRA. MARÍA GUADALUPE BAZÁN IBÁÑEZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

DR. SAMUEL DUEÑAS CAMPOS
ASESOR DE TESIS

DRA. MARÍA GUADALUPE VELÁZQUEZ BÁRCENA
ASESOR DE TESIS

DRA. ANA FLORENCIA RAMÍREZ IBARGUEN
ASESOR METODOLÓGICO



449 9 94 67 20

www.isea.gob.mx

Av Manuel Gómez Morín S/N
Fracc. Alameda, C.P. 20259





DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 16/12/22

NOMBRE: Sandra Paola Avila Villalobos ID 269056

ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA LGAC (del posgrado): Enfermedades crónicas y metabólicas del adulto

TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo práctico

TITULO: Hiperglucemia persistente y diabetes mellitus de nuevo inicio en pacientes recuperados de COVID 19 severo o crítico

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): COMPLICACIONES POR COVID-19

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Si x
No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

Dra. Paulina Andrade Lozano

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.



COMITÉ DE INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/047/22
Aguascalientes; Ags., 17 de Junio de 2022

DRA. SANDRA PAOLA AVILA VILLALOBOS
INVESTIGADORA PRINCIPAL


En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 19 de Mayo de 2022, con número de registro 2022-R-16 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"HIPERGLUCEMIA PERSISTENTE Y DIABETES MELLITUS DE NUEVO INICIO EN PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 SEVERO O CRÍTICO"

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN,
JMAG/cmva*

2022 Año del 160 Aniversario Luctuoso de
Don José María Bocanegra

Avenida Gómez Morín S/N
Col. La Estación, C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.
Tel. 449 994 67 20
www.aguascalientes.gob.mx



CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO
Contigo 100

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/047/22

Aguascalientes; Ags., 17 de Junio de 2022

DRA. SANDRA PAOLA AVILA VILLALOBOS
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 19 de Mayo de 2022, con número de registro 2022-R-16 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

HIPERGLUCEMIA PERSISTENTE Y DIABETES MELLITUS DE NUEVO INICIO EN PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 SEVERO O CRÍTICO

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. JAIME ASAEL LÓPEZ VALDEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.
JMAG/cmva*

2022 Año del 160 Aniversario Luctuoso de
Don José María Bocanegra

Avenida Gómez Morín S/N
Col. La Estación, C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.
Tel. 449 994 6720
www.aguascalientes.gob.mx



FECHA: Diciembre 2022

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE

Estimado Dr. Flores Parkman:

En respuesta a la petición hecha al médico residente Sandra Paola Avila Villalobos, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

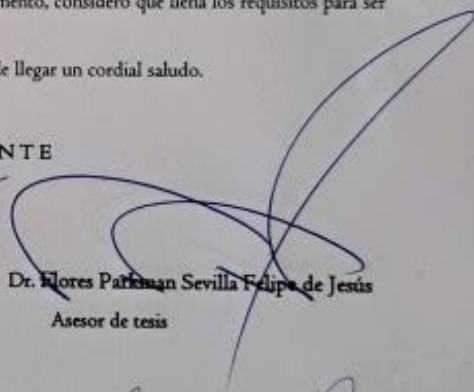
"HIPERGLUCEMIA PERSISTENTE Y DIABETES MELLITUS DE NUEVO INICIO EN PACIENTES RECUPERADOS DE COVID 19 SEVERO O CRÍTICO".

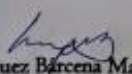
Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

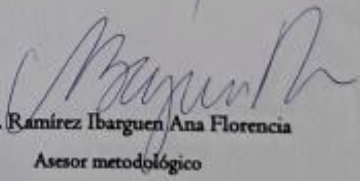
Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dr. Dueñas Campos Samuel
Asesor de tesis
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO


Dr. Flores Parkman Sevilla Felipe de Jesús
Asesor de tesis


Dra. Velázquez Balcena María Guadalupe
Asesor de tesis
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO


Dra. Ramírez Ibarquén Ana Florencia
Asesor metodológico



c.c.p. Coordinación de la Investigación, CHMH.
c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, BUAA
c.c.p. Archivo

449 9 94 67 20

www.isea.gob.mx

Av Manuel Gómez Marín S/N
Fracc. Alameda, C.P. 20259

Agradecimientos

Al Hospital Centenario Miguel Hidalgo (HCMH).

Por sus enseñanzas y apoyo durante mi desarrollo académico.

Al Dr. Samuel Dueñas, tutor de tesis

Por su comprensión y apoyo en este proyecto.

A la Dra. Guadalupe Velázquez Bárcenas

Por las enseñanzas, paciencia y apoyo para llevar a cabo este proyecto.

Al Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman

Por sus consejos, palabras de aliento y confianza depositada en mí desde el inicio.

A la Dra. Ana Florencia Ramírez Ibarguen

Por su asesoría y apoyo dedicado durante todo el proyecto.

Dedicatorias

A mis padres por apoyarme y motivarme durante estos años, a mis hermanos por su compañía y consejos, a mis sobrinos por hacer todo más ameno.

A mis compañeros que durante este tiempo se convirtieron en una segunda familia, por su paciencia, empatía, apoyo y confianza.

A todas aquellas personas que de una u otra manera han contribuido para el logro de todos mis objetivos.

A todo el equipo de médicos del Hospital Tercer Milenio que nunca dejaron de apoyarme, acompañarme y confiar en mí, gracias por haberme dado el mejor de los comienzos.

A mis médicos adscritos del Hospital Centenario Miguel Hidalgo y todo el personal de esta institución, por alentarme y motivarme siempre.

Gracias por todo!!!

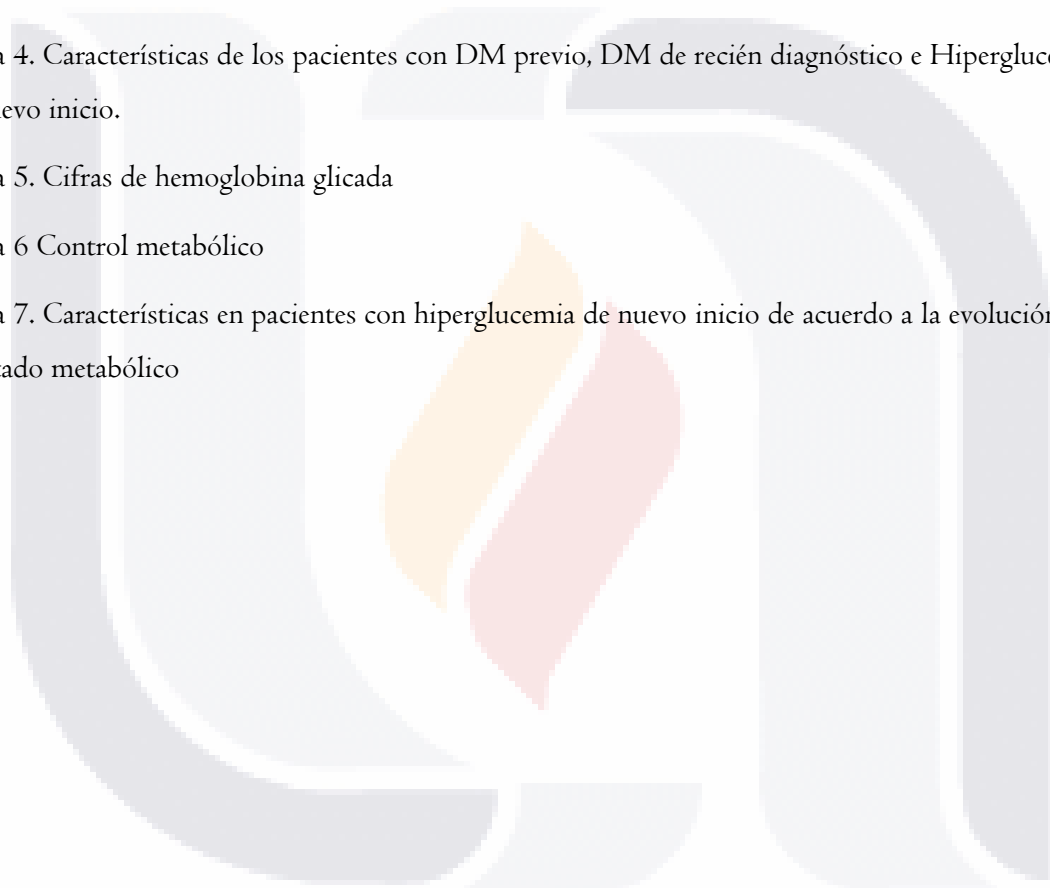
ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE GRÁFICAS Y FIGURAS	4
ACRÓNIMOS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
I. MARCO TEÓRICO	8
I.1 Enfermedad por COVID 19	8
I.2 Mecanismo de infección celular del SARS CoV2	9
I.3 SARS CoV2 y páncreas	9
I.4 Relación bidireccional entre COVID 19 y Diabetes	11
I.4.1 Diabetes de nueva aparición	11
I.4.2 Hiperglucemia de nuevo inicio	12
I.5 Secuelas post agudas de COVID 19	13
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
3. JUSTIFICACIÓN	16
4. METODOLOGÍA	17
4.1 Pregunta de investigación	17
4.2 Hipótesis	17
4.3 Objetivo Primario	17
4.3.1 Objetivos Secundarios	17
4.3.2 Objetivos Exploratorios	18
4.4 Diseño General	18
4.4.1 Población de Estudio	18

4.4.2 Lugar de realización	18
4.4.3 Criterios de Selección	19
5. ANALISIS ESTADÍSTICO	19
5.1 Variable dependiente	19
5.2 Variables independientes	20
5.3 Tipo de muestreo	22
5.4 Cálculo de tamaño de la muestra	22
5.5 Plan de análisis de datos	22
6. ASPECTOS ÉTICOS	23
6.1 Conflicto de interés	23
7. VIABILIDAD	23
7.1. Logística	23
8. RECURSOS	23
8.1 Recursos humanos	23
8.2 Recursos materiales	23
9. RESULTADOS	24
10. DISCUSIÓN	35
11. CONCLUSIONES	39
12. GLOSARIO	41
13. REFERENCIAS	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características de la población	26
Tabla 2 Características de la población	27
Tabla 3 Características de los pacientes con DM previo, DM de recién diagnóstico e Hiperglucemia de nuevo inicio.	28
Tabla 4. Características de los pacientes con DM previo, DM de recién diagnóstico e Hiperglucemia de nuevo inicio.	30
Tabla 5. Cifras de hemoglobina glicada	31
Tabla 6 Control metabólico	32
Tabla 7. Características en pacientes con hiperglucemia de nuevo inicio de acuerdo a la evolución de su estado metabólico	34



ÍNDICE DE GRÁFICAS Y FIGURAS

Figura I. Diagrama de flujo de pacientes	24
Grafico I. Pacientes con hiperglucemia de nuevo inicio	33



ACRÓNIMOS

COVID 19: Enfermedad por Coronavirus 2019.

SARS CoV2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2.

ECA2: Enzima convertidora de angiotensina 2.

TMPRSS2: Serina proteasa transmembrana 2.

SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.

NRPI: Neupilina-I.

SGLTI: Cotransportador de sodio glucosa I.

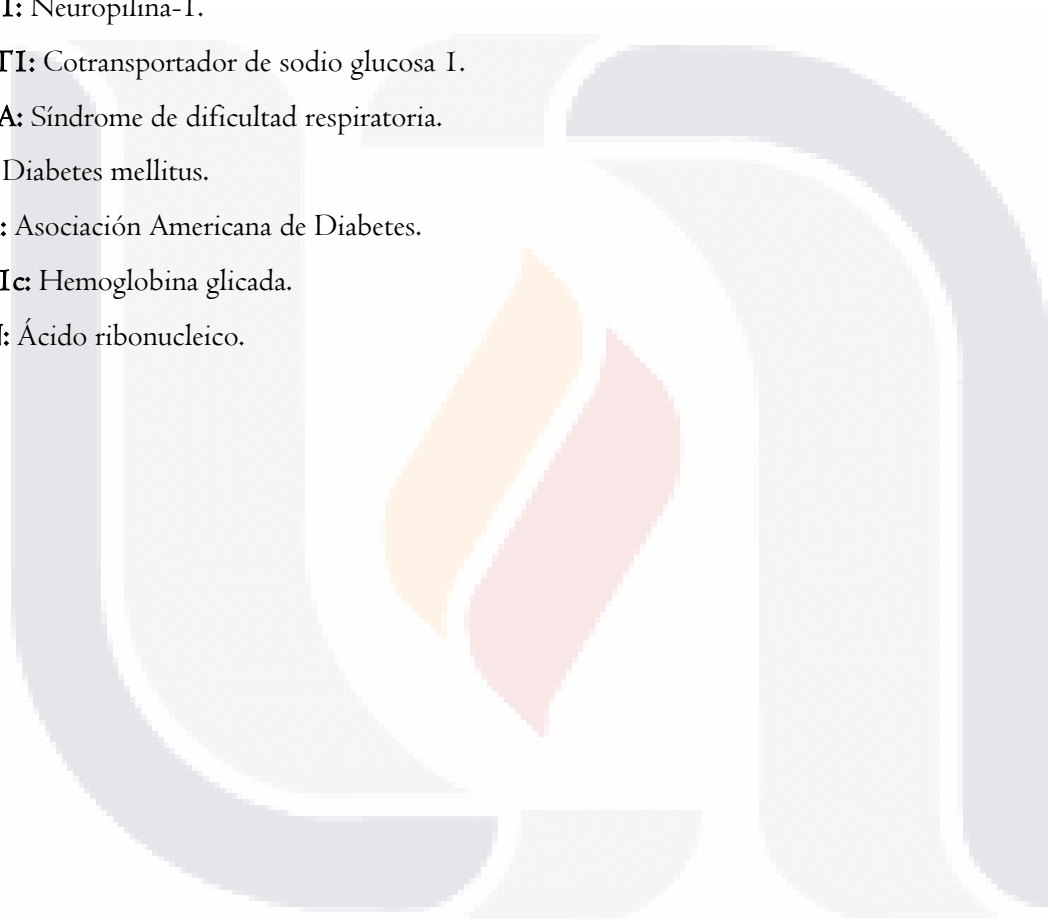
SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria.

DM: Diabetes mellitus.

ADA: Asociación Americana de Diabetes.

HbA1c: Hemoglobina glicada.

ARN: Ácido ribonucleico.



RESUMEN

Antecedentes: El efecto de la infección por SARS CoV2 sobre la homeostasis de la glucosa no está claramente dilucidado, se cuenta con varias teorías que asocian el poder diabético de múltiples virus; enterovirus, coxsackie B, retrovirus, rubeola, citomegalovirus, SARS CoVI y más recientemente SARS CoV2, a este último se asocia su efecto deletéreo directo sobre la célula beta pancreática que disminuye su capacidad de secretar insulina, daño en la vía de señalización de la insulina, aumento de hormonas contrarreguladoras, resistencia periférica a la insulina que condiciona hiperestimulación de la célula beta pancreática y eventualmente su agotamiento, cada uno de ellos ocasionado por la afección multisistémica del virus que ocasiona un estado inflamatorio con liberación de múltiples citosinas.

Metodología: Se obtuvo una base de datos de los pacientes hospitalizados en el Hospital Centenario Miguel Hidalgo mayores de 18 años, que cursaron con COVID 19 de severo a crítico e hiperglucemia de nuevo inicio, los cuales se contactaron vía telefónica para determinación de glucosa en ayuno y hemoglobina glicada en sangre y así establecer la frecuencia de estas alteraciones metabólicas. Con una muestra final de 44 pacientes, 13 con diagnóstico de diabetes mellitus de manera previa, 16 cuyo diagnóstico de diabetes se hizo a su ingreso y 15 pacientes con hiperglucemia de nuevo inicio.

Resultados: Se realizó un seguimiento a largo plazo en los pacientes con hiperglucemia de nuevo inicio determinando que 7 (46.7%) pacientes se mantienen normogluémicos, en 7 (46.7%) se hizo diagnóstico de prediabetes o glucosa alterada en ayuno y 1 (6.6%) paciente cumplió criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus según la ADA.

Conclusiones: No es aún del todo claro las secuelas metabólicas que la infección por SARS COV2 provoque a largo plazo, sin embargo tomando en cuenta que la diabetes mellitus en México representa una de las enfermedades crónicas degenerativas más prevalentes, es necesario determinar el impacto que la infección viral tiene a largo plazo.

ABSTRACT

Background: The effect of SARS CoV2 infection on glucose homeostasis is not clearly elucidated, there are several theories that associate the diabetogenic power of multiple viruses; enterovirus, coxsackie B, retrovirus, rubella, cytomegalovirus, SARS CoVI and most recently SARS CoV2, the latter is associated with its direct deleterious effect on the pancreatic beta cell that decreases its ability to secrete insulin, damage to the insulin signaling pathway, increased counterregulatory hormones, peripheral insulin resistance that conditions hyperstimulation of the pancreatic beta cell and eventually its exhaustion, each of them caused by the multisystemic condition of the virus that causes an inflammatory state with release of multiple cytokines.

Methodology: A database of patients hospitalized at the Miguel Hidalgo Centennial Hospital over 18 years of age, who had severe to critical COVID I9 and newly onset hyperglycemia, was obtained, who were contacted by telephone to determine fasting glucose and glycated hemoglobin in the blood and thus establish the frequency of these metabolic alterations. With a final sample of 44 patients, 13 with a previous diagnosis of diabetes mellitus, 16 whose diagnosis of diabetes was made upon admission and 15 patients with newly onset hyperglycemia.

Results: Long-term follow-up was performed in patients with new-onset hyperglycemia determining that 7 (46.7%) patients remain normoglycemic, in 7 (46.7%) prediabetes or impaired fasting glucose was diagnosed, and 1 (6.6%) patient met diagnostic criteria for Diabetes Mellitus according to the ADA.

Conclusions: It is not yet entirely clear the metabolic sequelae that SARS COV2 infection causes in the long term, however, taking into account that diabetes mellitus in Mexico represents one of the most prevalent chronic degenerative diseases, it is necessary to determine the impact that viral infection has in the long term.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

I. MARCO TEÓRICO

I.1 Enfermedad por COVID 19

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causado por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS CoV2) (1, 2), fue identificado inicialmente en Wuhan China, en 2019. Esta infección se diseminó a través de gotas, produciendo un grado variable de síntomas (3) y ha impactado profundamente en el mundo alterando el funcionamiento de su población y los sistemas de salud. (4, 5).

Las características clínicas varían ampliamente y se han clasificado como leves, graves o críticas, y algunas personas permanecen asintomáticas. La mayoría de las personas infectadas por SARS CoV2 muestran síntomas leves similares a una infección viral del tracto respiratorio superior, como tos seca, fiebre, odinofagia, congestión nasal y mialgias. La COVID-19 grave se caracteriza por datos de neumonía grave como disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$, mientras que la COVID-19 crítica por insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o falla orgánica múltiple. (6)

Alrededor del 14% de los pacientes con COVID-19 presentan enfermedad grave con requerimiento de oxígeno suplementario, un 5% de ellos desarrolla enfermedad crítica, definida como la presencia de falla respiratoria aguda con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, estado de choque o falla orgánica múltiple. Condiciones subyacentes fueron reportadas en más del 50% de pacientes con COVID 19 y cerca de un tercio de los pacientes tenían múltiples comorbilidades. Las personas con enfermedades metabólicas no solamente son más susceptibles a COVID 19 severo, también tienen un riesgo incrementado de secuelas. (6)

Hasta noviembre 2022 a nivel mundial, se han reportado 630,312,418 casos confirmados y 6,582,671 defunciones. La letalidad global es de 1% aproximadamente. Hasta la actualidad, se han reportado casos en más de 200 países, territorios y áreas. (7)

En México, hasta Noviembre 2022 se han confirmado 7,118,933 casos totales y 330,444 defunciones totales por COVID 19. Los casos confirmados tienen un predominio de distribución por el sexo

femenino (53.2%), con una mediana de edad en general de 38 años. En cambio la distribución por sexo en las defunciones confirmadas muestra un predominio del 62% en el sexo masculino, con una mediana de edad en los decesos de 64 años. (7)

En México, la prevalencia de diabetes en el año 2021 fue de 10.2%, mayor en las mujeres (11.3%) que en los hombres (9%). El grupo de 60 años y más de edad, presentó la mayor prevalencia en ambos sexos, en hombres fue de 22.9% y en mujeres de 28.1%. Eso quiere decir que uno de cada cuatro personas con 60 años o más tienen el diagnóstico de diabetes. El 31.1% de la población mexicana tiene al menos uno de sus padres con diabetes y 6.9% cuenta con ambos padres con dicho diagnóstico. La prevalencia de obesidad, cuyo diagnóstico fue hecho en alguna ocasión por personal de salud en nuestro país, fue de 16.8%, mayor en las mujeres (18.7%), que en los hombres (14.6%). Se presenta con mayor frecuencia en la población de 40 a 59 años, en ambos sexos, en mujeres de 23.6% y en hombres de 16%. (8)

1.2 Mecanismo de infección celular del SARS CoV2

El SARS CoV2 es un coronavirus de ARN monocatenario de sentido positivo que comprende cuatro componentes proteicos principales: membrana (M), envoltura (E), nucleocápside (N) y espiga (S). Las proteínas S facilitan la entrada viral en la célula huésped al interactuar con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), un receptor unido a la membrana. Las proteínas S unidas son escindidas por la serina proteasa TMPRSS2 unida a la membrana, activando maquinaria endocítica para permitir la entrada viral en la célula y su posterior replicación. (9)

La ECA2 por lo tanto es una enzima clave en el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), cataliza la conversión de angiotensina 2 en angiotensina 1-7, que es vasodilatadora. Se expresa en las células epiteliales alveolares tipo 1 y tipo 2, y tiene 2 fracciones: una soluble y una unida a membrana, (10)

1.3 SARS CoV2 y páncreas

Una variedad de virus, como coxsackie B, enterovirus, rubéola, citomegalovirus, Epstein-Barr y el virus de la varicela zóster, se han relacionado en el desarrollo de diabetes tipo I. Con evidencia serológica de

infección y aislamiento del virus en células pancreáticas de pacientes con diabetes de reciente inicio, por lo que cabe la posibilidad que algunos virus tengan efectos diabetogénicos. (11)

Los receptores ECA2 se expresan altamente en el páncreas, después de la endocitosis del complejo viral, la expresión se regula a la baja. Hay 2 implicaciones de estas interacciones. En primer lugar, la infección de la célula beta por SARS CoV2 puede conducir a un daño directo o indirecto de la función de esta célula, causando grados variables de desregulación metabólica. En segundo lugar, la regulación a la baja después de la entrada viral puede conducir a un aumento de la angiotensina 2, lo que puede impedir la secreción de insulina, contribuyendo al empeoramiento agudo de la función de la célula beta pancreática. (12)

Se han identificado factores adicionales expresados en las células β pancreáticas como cruciales para la infección con SARS CoV2. NRPI, conocido por unirse a sustratos escindidos de furina, facilita la entrada e infectividad del SARS CoV2, lo que sugiere que la entrada del virus aumenta en las células con una baja expresión de ECA2 debido a la promoción de la interacción entre SARS CoV2 y ECA2 a través de NRPI. (13)

Después de la unión del SARS-CoV-2 a la ECA2, el receptor es internalizado por la célula infectada, lo que lleva a una regulación a la baja de ECA2. Esta regulación a la baja de ECA2 en el epitelio intestinal se ha sugerido que conduce a regulación positiva de SGLT1, precipitando así la hiperglucemia. (14)

Los órganos endocrinos y metabólicos, incluyendo el cerebro, hígado, músculo esquelético y tejido adiposo pueden dañarse directa o indirectamente por infección viral y contribuyen al desarrollo de hiperglucemia o resistencia a la insulina de nueva aparición en supervivientes de COVID-19. (15)

COVID-19 se caracteriza por la producción excesiva de factores inflamatorios, que conducen a una "tormenta inflamatoria", que es una combinación de moléculas inmunoactivas proinflamatorias, como interleucinas, interferones, quimiocinas y factor de necrosis tumoral en algunos pacientes. (16) La inflamación produce un aumento del estrés oxidativo que puede dañar las proteínas, los lípidos y el material genético, tanto sistémica como localmente, tanto en el hígado como en los músculos, los

órganos predominantes que regulan la producción de glucosa y el metabolismo de la glucosa, aumentando la resistencia a la insulina. (17)

I.4 Relación bidireccional entre COVID I9 y Diabetes

Existe una relación bidireccional entre la infección por SARS CoV2 y diabetes, por un lado la diabetes incrementa el riesgo de COVID I9 severo y por otra la diabetes de nueva aparición o las complicaciones metabólicas severas en la ya preexistente, incluyendo cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico se observan en el paciente con COVID I9. (18)

Dependiendo de la región, entre el 20 al 50% de los casos con diagnóstico de COVID I9 tenían además diabetes mellitus. La coexistencia de ambas patologías se asocia a un mayor número de complicaciones, a mayor severidad de la enfermedad, aumenta el riesgo de Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDRA), falla multiórgánica, además de que duplica el riesgo de muerte debido al daño pulmonar o cardíaco. La diabetes es una enfermedad progresiva debido a la resistencia a la insulina, junto con la inflamación crónica, disfunción endotelial y de células β (19).

En COVID-19 grave, la respuesta inflamatoria a la infección por SARS CoV2 puede empeorar la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial. La sinergia entre COVID-19 y la diabetes tipo 2 y la obesidad podría amplificar aún más la respuesta inflamatoria y regular a la baja las respuestas de interferón, contribuyendo a una mayor gravedad de la enfermedad en pacientes con diabetes y obesidad. (20)

Debido a lo emergente de esta enfermedad, aún se desconoce si un paciente con diabetes preexistente, la infección por SARS CoV2 pudiera alterar la fisiopatología subyacente y la historia natural de la enfermedad, que pudieran cambiar el cuidado clínico, seguimiento y monitoreo de estos pacientes. (21)

I.4.1 Diabetes de nueva aparición

La diabetes de nueva aparición se define por una glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL y/o una HbA1c $\geq 6,5\%$ y/o un valor aleatorio de glucosa ≥ 200 mg/dL sin conocimiento previo de trastorno metabólico. (22)

Los mecanismos específicos del desarrollo de diabetes de nueva aparición en personas con COVID-19 no se comprenden completamente, se han propuesto diversas causas, como la diabetes no diagnosticada previamente, la hiperglucemia por estrés, la hiperglucemia inducida por esteroides y los efectos directos o indirectos de la infección por SARS CoV2. (23)

La diabetes recién diagnosticada también puede ser el resultado del aumento de hormonas contrarreguladoras y citoquinas en respuesta al estrés asociado con una enfermedad grave o el tratamiento con glucocorticoides. (24)

Varios estudios han documentado una mayor incidencia no solo de diabetes tipo 2 de nueva aparición, sino también de diabetes tipo I, lo que generalmente indica una etiología autoinmune. (25) El aumento de la incidencia de diabetes tipo I de nueva aparición en pacientes con COVID-19 sugiere claramente que la diabetes tipo I de nueva aparición podría explicarse, al menos parcialmente, por la autoinmunidad contra las células beta. Por lo tanto, los mecanismos autoinmunes deben agregarse a los mecanismos potenciales para la diabetes de nueva aparición. (26)

En la literatura son escasos los reportes de casos y serie de casos de pacientes con COVID 19 leve o moderado con diagnóstico reciente de DM, sin embargo es común, aunque comparado con la presentación severa a crítica, esta última presenta hiperglucemias marcadas en rangos más amplios, así como mayor riesgo de descompensación aguda. (27)

1.4.2 Hiperglucemia de nuevo inicio

La Asociación Americana de Diabetes la define como una glucosa plasmática en ayuno con valores entre 100-125mg/dL y/o una hemoglobina glicada (HbA1c) entre 5.7%-6.4%, sin una evidencia previa de disglucemia, sin embargo, otros estudios han usado valores de glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL o dos determinaciones de glucosa plasmática en ayuno entre 100-125mg/dL y/o glucosa plasmática única de 100-199mg/dL. (28)

La hiperglucemia por estrés es una respuesta neuroendocrina integrada, mediada por catecolaminas, cortisol y citoquinas. Estudios previos sugieren la no reversibilidad de la hiperglucemia por estrés en una fracción de pacientes (5%) y en un riesgo duplicado para el futuro desarrollo de DM sobre una media de seguimiento de 5.3 años. (29)

De manera similar la hiperglucemia inducida por glucocorticoides se ha encontrado que incrementa el riesgo a futuro de DM2, hasta 1 año después de la hospitalización. Todas estas condiciones en COVID 19 contribuyen al desarrollo de hiperglucemia persistente, por lo que determinar si esta representa un riesgo a futuro de desarrollo de Diabetes Mellitus es importante, para establecer medidas de detección precoz. (30)

Es posible que el virus SARS CoV2 pueda causar alteraciones pleiotropicas en el metabolismo de la glucosa que podría alterar la fisiopatología de una diabetes preexistente o conducir a nuevo mecanismo de la enfermedad. Existen precedentes de otras infecciones virales que producen estos cambios metabólicos, incluyendo otros coronavirus que se unen al receptor ECA2, apoyando la hipótesis de un potencial efecto diabetogenico más allá de la respuesta al estrés en la enfermedad crítica. Con poca claridad de si este evento es solo agudo o persiste cuando la infección se resuelve. (31)

Se ha documentado una alta variabilidad glucémica en pacientes con COVID-19 mediante monitorización continua de la glucosa. Este es un marcador de depleción de las células β similar a un medio insulinopenico en pacientes con DMI, ya que la cascada fisiológica requiere la detección de la caída delta de insulina, por parte de las células α para liberar glucagón. Además, también se puede prever que la hiperestimulación de β células observada en etapas agudas en respuesta a un índice de resistencia alto, en última instancia resultará en el agotamiento de las reservas y la hiperglucemia persistente. (32)

1.5 Secuelas post agudas de COVID 19

Los datos actuales indican que algunos sobrevivientes de la enfermedad por coronavirus 2019 experimentan síntomas más allá del tiempo de recuperación de la infección por SARS CoV2. Estos síntomas y problemas, denominados colectivamente secuelas post agudas de COVID-19, pueden variar de leves a incapacitantes y pueden afectar a diferentes órganos y sistemas del cuerpo. (33)

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Los estudios de la relación entre COVID 19 y diabetes generalmente son a corto tiempo y la mayoría en pacientes hospitalizados. En un estudio de cohorte, realizado en Estados Unidos en 2019, con seguimiento a un año, los resultados indicaron que más allá de la fase aguda de COVID 19 (posterior a un mes de la infección), los sobrevivientes tienen un riesgo incrementado de desarrollar diabetes, este riesgo es significativo en pacientes no hospitalizados y se incrementa de acuerdo a la severidad en la fase aguda. Sugiriendo que incluso pacientes con bajo riesgo de diabetes antes de la infección presentan un riesgo incrementado de desarrollarla. Sin embargo dentro de las características de su población, la mayoría fueron hombres de raza blanca, que no requirieron manejo hospitalario. (34)

Un estudio prospectivo realizado en Italia, evaluó 551 pacientes con diagnóstico de infección por SARS CoV2, donde 46% de los pacientes presentaron hiperglucemia de nuevo inicio, sin diagnóstico previo de Diabetes Mellitus descartado por cifras de hemoglobina glicada a su ingreso, demostrando que posterior a un seguimiento de 6 meses, el 35% de los pacientes continuó con hiperglucemia y hasta en el 2% se realizó el diagnóstico de Diabetes por criterios de la Asociación Americana de Diabetes. Estos efectos parecen ser mediados por el estado inflamatorio que conducen a daño sobre la célula beta, que a largo plazo en paciente con diagnóstico previo de Diabetes puede causar agotamiento de la célula beta y empeoramiento del control metabólico. (32)

Otro estudio realizado en España tuvo como objetivo investigar las consecuencias de salud posterior a la infección aguda por COVID 19 y la mortalidad 1 año después del alta hospitalaria, donde 1.3% de los pacientes a los que se les dio seguimiento presentaron diagnóstico de Diabetes, la intensificación del tratamiento con antidiabéticos orales o insulina se requirió en 10 y en 5 pacientes con diagnóstico previo conocido. Además 2 pacientes con diabetes fueron diagnosticados con neuropatía periférica y 3 con retinopatía, después de la recuperación de la fase aguda. (35)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La relación entre Diabetes Mellitus y COVID19 se asocia con mayor índice de efectos adversos y mortalidad como se ha demostrado en múltiples estudios. (26, 27) Sin embargo la infección por SARS CoV2 también representa un factor de riesgo para el desarrollo de hiperglucemia de nuevo inicio, donde múltiples factores como lo son la infección viral aguda o el uso de esteroides pueden intervenir en su presentación. (18)

Existe evidencia donde se determina que más allá de los eventos agudos, la posibilidad de un daño a largo plazo que involucra manifestaciones pulmonares y sistemas orgánicos extra pulmonares, como alteraciones en el metabolismo de la glucosa, corresponde a secuelas postagudas, referidas como COVID prolongado y que la probabilidad de que estas se presenten es directamente proporcional a la severidad de la infección aguda. Esta diabetes de nuevo inicio incluso puede aparecer en pacientes sin factores predisponentes para daño en el metabolismo de la glucosa. (34)

En México, la prevalencia de diabetes en el 2021 fue de 10.2%, mayor en las mujeres (11.3%) que en los hombres (9%). El grupo de pacientes de 60 años y más de edad, presentó la mayor prevalencia en ambos sexos, en hombres fue de 22.9% y en mujeres de 28.1%. (8)

El número de casos de COVID hasta mayo 2022 son 6,028, 781 casos, de los cuales 11.87% han requerido manejo hospitalario. (7) Desconocemos el impacto que tendrá la infección por SARS CoV2 en la incidencia de DM en la población mexicana tanto a corto como largo plazo. Por lo tanto, se desconoce la frecuencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa posterior a infección por SARS CoV2 grave o crítico.

3. JUSTIFICACIÓN

La mayoría de los pacientes posterior a la infección aguda por COVID 19 tienen un seguimiento irregular y principalmente enfocado en secuelas respiratorias y algunas manifestaciones incapacitantes como lo son la fatiga excesiva, alteraciones en la concentración, insomnio o depresión. Sin embargo este daño en el metabolismo de la glucosa no bien definido podría persistir a largo plazo, por lo que el seguimiento de estos pacientes y el tamizaje en la fase crónica son de vital importancia para un diagnóstico temprano y la instauración de un tratamiento, evitando complicaciones agudas que pongan en riesgo la vida del paciente, afectando así su calidad de vida. (36)

La Diabetes Mellitus representa una de las enfermedades crónicas más prevalentes en nuestro país, siendo el primer nivel de atención quien otorga las medidas de diagnóstico y tratamiento, sin embargo muchas veces el diagnóstico tardío implica hospitalizaciones por eventos de descompensación aguda, implicando mayores costos para el sistema de salud, así como el seguimiento de complicaciones a nivel institucional y la repercusión económica, laboral, social y cultural para el paciente, por lo cual un diagnóstico temprano es de vital importancia. (8)

Por todo lo previamente mencionado es de importancia el seguimiento de pacientes que presentaron hiperglucemia de nuevo inicio a su ingreso, estos deben ser evaluados para determinar si persisten con algún grado de glucosa alterada en ayuno o intolerancia a la glucosa o bien ya cumplen con criterios de diabetes mellitus según los criterios de la ADA, para poder establecer un plan de seguimiento para estos sujetos. (13)

4. METODOLOGÍA

4.1 Pregunta de investigación

¿Los pacientes recuperados de COVID 19 de severo a crítico que presentaron hiperglucemia de nuevo inicio a su ingreso, persisten en la fase postaguda con hiperglucemia o diagnóstico de Diabetes mellitus?

4.2 Hipótesis

Los pacientes con COVID 19 severo a crítico recuperados con hiperglucemia de nuevo inicio al diagnóstico de la infección, desarrollan posteriormente hiperglucemia persistente o diabetes mellitus de nuevo inicio relacionado a pérdida de la homeostasis en el metabolismo de la glucosa.

4.3 Objetivo Primario

Determinar la frecuencia de hiperglucemia persistente y diabetes mellitus posterior a proceso infeccioso por SARS COV2 severo a crítico en pacientes sin trastorno metabólico conocido previo.

4.3.1 Objetivos Secundarios

1. Describir en el grupo de pacientes con hiperglucemia de nuevo inicio presencia de crisis hiperglucémicas; cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar hiperglucémico, días de estancia hospitalaria, tipo de soporte respiratorio y duración de este, necesidad de ventilación mecánica invasiva, lesión renal aguda, eventos tromboticos, sobreinfecciones bacterianas respiratorias y estado de choque durante su estancia hospitalaria.
2. Describir en el grupo de pacientes con diabetes de reciente diagnóstico presencia de crisis hiperglucémicas; cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar hiperglucémico, días de estancia hospitalaria, tipo de soporte respiratorio y duración de este, necesidad de ventilación mecánica invasiva, lesión renal aguda, eventos tromboticos, sobreinfecciones bacterianas respiratorias, y estado de choque durante su estancia hospitalaria.
3. Describir en el grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus de manera previa la presencia de crisis hiperglucémicas; cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar hiperglucémico, días de estancia hospitalaria, tipo de soporte respiratorio y duración de este,

necesidad de ventilación mecánica invasiva, lesión renal aguda, eventos trombóticos, sobreinfecciones bacterianas respiratorias y estado de choque durante su estancia hospitalaria.

4. Evaluar cumplimiento de metas glucémicas a largo plazo mediante hemoglobina glicada en aquellos pacientes con diagnóstico previo o realizado durante su estancia de Diabetes Mellitus.

4.3.2 Objetivos Exploratorios

Establecer una estrategia de seguimiento para pacientes post COVID 19 para la detección de diabetes de nuevo inicio.

4.4 Diseño General

Estudio descriptivo, observacional, longitudinal, unicéntrico, prospectivo.

Se realizó una revisión de la base de datos de pacientes con infección por SARS COV2 que se recibieron en el Hospital Centenario Miguel Hidalgo de mayo 2020 a febrero 2022, seleccionando pacientes que a su ingreso presentaron hiperglucemia de nuevo inicio. Posteriormente se estableció contacto por vía telefónica con estos pacientes para invitarlos a participar, programando la realización de un estudio sanguíneo para toma de glucosa en ayuno y hemoglobina glicada, con dichos estudios acudieron a consulta externa para su revisión y así se estableció si el paciente presentó criterios bioquímicos por la ADA 2022 de diagnóstico de glucosa alterada en ayuno, intolerancia a la glucosa o bien diabetes mellitus.

4.4.1 Población de Estudio

Pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico confirmado de COVID-19 durante mayo 2020 a febrero 2022, que cumplan todos los criterios de selección, en el Hospital Centenario Miguel Hidalgo.

4.4.2 Lugar de realización

En el Hospital Centenario Miguel Hidalgo.

4.4.3 Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- 1.- Edad mayor o igual a 18 años.
- 2.- Infección por SARS COV2 grave o crítico de mayo 2020 a febrero 2022 y manejo hospitalario en el Centenario Miguel Hidalgo.
- 3.- Determinación de glucosa y hemoglobina glicada durante su estancia hospitalaria.

Criterios de exclusión

- 1.- Pacientes embarazadas al diagnóstico de COVID19.
- 2.- Pacientes en cuidados paliativos.
- 3.- Pacientes con enfermedades reumatológicas y uso crónico de esteroides al diagnóstico de COVID19.
- 4.- Casos no confirmados de COVID 19.
- 5.- Pacientes fallecidos en la fase aguda de la infección por COVID 19.
- 6.- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

Criterios de Eliminación

- 1.- Paciente quien retire su consentimiento para participar en el estudio.

5. ANALISIS ESTADÍSTICO

5.1 Variable dependiente

- Hiperglucemia persistente: glucosa posterior a la fase aguda de la enfermedad por COVID 19 (>Imes) por arriba de los valores considerados como normal, es decir glucosa alterada en ayuno mayor

de 100mg/dL y menor de 126mg/dl, glucosa 2 horas posterior a curva de tolerancia a la glucosa con 75gr de entre 140 y 200mg/dl.

-Diabetes post COVID: hemoglobina glicada mayor o igual a 6.5%, glucosa en ayuno mayor o igual a 126mg/dL, curva de tolerancia a la glucosa con 75gr, 2 horas posterior valor superior a 200mg/dL, estas con dos determinaciones alteradas o glucosa al azar mayor de 200mg/dL asociada a datos de catabolismo, como son poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso.

5.2 Variables independientes

- Datos demográficos: edad, sexo, índice de masa corporal y comorbilidades.

-COVID 19 severo: características de neumonía grave como disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$.

-COVID 19 crítico: se caracteriza por insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o falla orgánica múltiple.

-Hiperglucemia de nuevo inicio: Glucosa plasmática en ayuno entre 100-125mg/dL y/o hemoglobina glicada (HbA1c) entre 5.7-6.4%, sin una evidencia previa de disglucemia.

-Hallazgos por imagen: tomografía de tórax (patrón compatible, patrón indeterminado, patrón no compatible y estudio negativo).

-Resultados de estudios de laboratorio: biometría hemática con diferencial de hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva, ferritina, dímero d, glucosa sérica, hemoglobina glicada.

-Tratamiento empleado: oxígeno suplementario (puntas nasales, mascarilla reservorio); uso de ventilación mecánica invasiva; uso de vasopresores (norepinefrina, vasopresina y otros), terapia de reemplazo renal (hemodiálisis intermitente), uso de glucocorticoides (dexametasona, metilprednisolona).

-Complicaciones derivadas de COVID-19: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, estado de choque, lesión renal aguda, neumonía bacteriana; neumonía intrahospitalaria, neumonía asociada al ventilador, complicaciones trombóticas.

-Neumonía intrahospitalaria: neumonía que ocurre 48 horas o más después del ingreso y que no se encontraba al momento del ingreso.

-Neumonía asociada al ventilador: neumonía que ocurre 48 horas después de la intubación orotraqueal.

-Lesión renal aguda: presencia de incremento en los niveles de creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL en 48 horas o aumento ≥ 1.5 veces el valor basal en los últimos 7 días o un volumen urinario < 0.5 mL/kg/h en 6 horas.

-Choque séptico: hipotensión arterial persistente a pesar de la reanimación con volumen, que amerita uso de vasopresores para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg, aunado a niveles de lactato sérico > 2 mmol / L.

-Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), cumpliendo con los siguientes criterios:

- .1 Inicio: dentro de la semana de ocurrido un daño conocido o síntomas respiratorios exacerbados o nuevos.
- .2 Estudios de imagen (radiografía, tomografía computarizada o ultrasonido pulmonar): opacidades pulmonares bilaterales, no totalmente explicadas por sobrecarga de volumen, atelectasias o nódulos.
- .3 Origen de la insuficiencia respiratoria: no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos.
- .4 Nivel de gravedad:
 - .4.1 SDRA leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH₂O)
 - .4.2 SDRA moderado: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP ≥ 5 cmH₂O)
 - .4.3 SDRA grave: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP ≥ 5 cmH₂O)

Si la PaO₂ no se encuentra disponible, la presencia de SatO₂ / FiO₂ ≤ 315 es sugestiva (incluso en pacientes sin ventilación mecánica).

5.3 Tipo de muestreo

No probabilístico por conveniencia, determinado por los criterios de inclusión.

5.4 Cálculo de tamaño de la muestra

No se realiza cálculo de tamaño de muestra.

5.5 Plan de análisis de datos

Los datos fueron analizados usando SPSS (V.22.0). Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Para la descripción de las características demográficas de la población se usaron medidas de tendencia central.

Se tomó en cuenta la distribución de las variables continuas con la prueba de normalidad de Shapiro Wilk (muestra < 50), para el análisis descriptivo. Los datos de las diferentes variables con distribución normal se muestran como media y desviación estándar. Los datos de distribución no normal se muestran con mediana y rangos intercuatílicos.

Las variables cualitativas se muestran como frecuencias y porcentajes. Para la comparación de medias de variables cualitativas se realizó la prueba Chi cuadrada de Pearson y la prueba exacta de Fisher para aquellos casos con porcentaje de frecuencias esperadas < 5 .

Se realizó una comparación de medias de muestras relacionadas con la prueba t. Prueba ANOVA para comparar la media de los tres grupos de estudios.

Algunas limitaciones para este estudio radicarón en falta de protocolos de seguimiento al alta hospitalaria de estos pacientes, condicionando que muchos desconocieran su diagnóstico, el bajo número de pacientes reclutados y la variabilidad en los tiempos de seguimiento de estos, posterior a su egreso.

6. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo se realizó tomando en cuenta lo estipulado en las normas mexicanas e internacionales establecidas para el desarrollo de investigación en personas. El Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo aprobó la realización de éste estudio. Cada uno de los participantes de este estudio firmo el consentimiento informado donde autorizaba su participación en el proyecto, con la libertad de retirarse si se negaban a continuar participando.

6.I Conflicto de interés

Los participantes de este estudio declaran no tener conflicto de interés derivado de la pretensión de obtener algún beneficio económico, de forma directa o a través de la participación del sector salud.

7. VIABILIDAD

Se cuenta con el equipo necesario y personal médico capacitado para realizar el contacto, recopilación de datos clínicos, consulta médica y seguimiento de estos pacientes.

Se recibió el apoyo de residentes de Medicina Interna de este hospital para la realización de todos los pasos planteados y el cumplimiento de metas establecidas.

7.I. Logística

La realización de la base de datos, recopilación y análisis de la información será realizada por médicos en formación del servicio de Medicina Interna.

8. RECURSOS

8.I Recursos humanos

Médicos residentes y adscritos del servicio de Medicina Interna del Hospital Centenario Miguel Hidalgo.

8.2 Recursos materiales

Se cuenta con equipo electrónico e instalaciones disponibles para su uso.

9. RESULTADOS

Entre el período de mayo 2020 a febrero 2022 se localizó a todos los pacientes mayores de 18 años que estuvieron hospitalizados por COVID 19 de severo a crítico, confirmados por prueba PCR y/o datos tomograficos, que contaran con determinación de hemoglobina glicada encontrándose 311 pacientes, de los cuales se excluyeron 85 pacientes que fallecieron durante su hospitalización, con 226 pacientes candidatos. No se localizaron a 44 pacientes, 28 fallecieron posterior al alta hospitalaria y 110 pacientes no accedieron a participar, por lo que se obtuvo una muestra total de 44 pacientes los cuales acudieron para la realización de estudios de laboratorio y posterior consulta médica para su interpretación y valoración. (Figura 1) Se dividieron en tres grupos: pacientes con diagnóstico previo de Diabetes, pacientes con diagnóstico hecho a su ingreso hospitalario y un tercer grupo de pacientes con hiperglucemia de nuevo inicio.

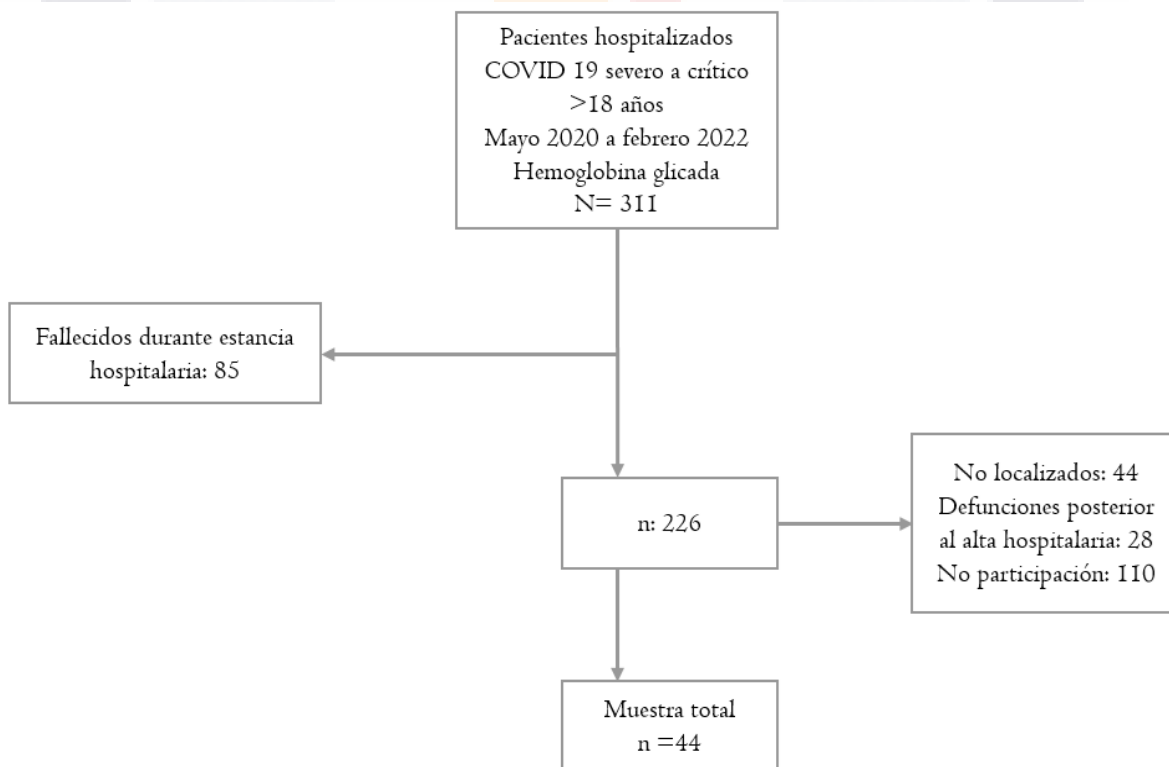


Figura I. Diagrama de flujo de pacientes

Las características generales de la muestra fueron, media de edad de 52 (DS 11.4) años, y 19(43.2%) fueron hombres y 25 (56.8%) mujeres. Dentro de las principales comorbilidades se encontró sobrepeso 14 (31.1%), obesidad 25 (56.8%), diabetes mellitus 13 (29.5%), hipertensión 10 (22.7%), hipotiroidismo 3 (6.8%) y dislipidemia 5 (11.1%). Durante su hospitalización, todos ellos recibieron tratamiento con dexametasona como parte del tratamiento de la infección aguda severa, con una media de estancia hospitalaria de 14.4 (DS 12.6) días, 9(20.5%) pacientes fueron admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos para continuar su manejo. (Tabla 1).

Durante su estancia hospitalaria algunos de estos pacientes presentaron descontrol metabólico importante manifestado como cetoacidosis diabética en 3 (6.8%), leve en 2 (4.5%) y severa en 1 (2.3%), ninguno de ellos presento estado hiperosmolar hiperglucémico, con una media cifra de glucosa máxima durante su estancia hospitalaria de 247mg/dL (DS 104). (Tabla 2).

Todos los pacientes recibieron soporte respiratorio de oxígeno durante su estancia, el aporte máximo fue mediante dispositivos de bajo flujo en 8 (18.1%), cánulas nasales de alto flujo en 16 (36.4%) y ventilación mecánica invasiva en 20 (45.5%). La presencia de SDRA se observó en 20 (45.5%), a razón de 2 (4.5%) moderados y 18 (41%) severo. Los pacientes ventilados tuvieron una duración promedio de 20.6 (DS 11.8) días bajo ventilación mecánica, de los cuales 9 (45%) ameritaron traqueostomía por ventilación prolongada. (Tabla 1).

Complicaciones infecciosas asociadas se presentaron, entre ellas infecciones respiratorias bacterianas, como neumonía intrahospitalaria en 1(2.3%) y neumonía asociada a la ventilación mecánica en 15 (34.1%) por distintos gérmenes y recibieron tratamiento antibiótico. Un tercio de los pacientes, 14 (31.8%) desarrolló choque séptico y por tanto amerito uso de fármacos vasopresores. (Tabla 1).

Otras de las complicaciones observadas fue lesión renal aguda en 13 (29.5%), de los cuales 2 (4.5%) ameritaron terapia de reemplazo de la función renal mediante hemodiálisis. Eventos trombóticos a expensas de trombosis venosa profunda de extremidades inferiores asociados a diversos factores de riesgo se observaron en 4 (8.9%) pacientes, los cuales continuaron con tratamiento médico. (Tabla 1).

Tabla I Características de la población

Variable	N 44 (%)
Sexo M/F, n (%)	19/25 (43.2/56.8)
Comorbilidades	
Sobrepeso, n (%)	14 (31.1)
Obesidad, n (%)	25 (56.8)
Diabetes Mellitus, n (%)	13 (29.5)
Hipertensión, n (%)	10 (22.7)
Hipotiroidismo, n (%)	3 (6.8)
Dislipidemia, n (%)	5 (11.1)
Estancia en la UCI (%)	9 (20.5)
Uso de esteroides (%)	44 (100)
Cetoacidosis diabética (%)	3 (6.8)
Leve	2 (4.5)
Severa	1 (2.3)
Soporte respiratorio máximo	
Uso dispositivo de bajo flujo (%)	8 (18.1)
Cánulas nasales de alto flujo (%)	16 (36.4)
Ventilación mecánica invasiva (%)	20 (45.5)
Síndrome de Dificultad Respiratoria (%)	20 (45.5)
Moderado	2 (4.5)
Severo	18 (41)
Realización de Traqueostomía	9 (45)
Sobreinfecciones bacterianas	
Neumonía intrahospitalaria (%)	1 (2.3)
Neumonía asociada a la ventilación mecánica (%)	15 (34.1)
Choque séptico (%)	14 (31.8)
Lesión renal aguda (%)	13 (29.5)
Necesidad de Hemodiálisis (%)	2 (4.5)
Trombosis venosa profunda (%)	4 (8.9)

Tabla 2 Características de la población

Edad (años), media	52 (DS 11.4)
Estancia hospitalaria (días), media	14.4 (DS 12.6)
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²), media	31.3 (DS 5.7)
Ventilación mecánica invasiva (días), media	20.6 (DS 11.8)
Valores máximos de glucosa (mg/dL), media	247 (DS 104)
Hemoglobina glicada (%), media	7.3 (DS 2.1)
Tiempo de seguimiento (meses), media	14.2 (DS 5.7)

De acuerdo con el diagnóstico previo de diabetes mellitus, se dividió a esta muestra en 3 grupos, aquellos con diagnóstico de diabetes mellitus previo a su ingreso, diagnóstico realizado a su ingreso hospitalario y los de hiperglucemia de nuevo inicio, las características más representativas de estos fueron las siguientes.

Los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus de manera previa, tuvieron media de edad de 55.08 (DS 10.5) años, 4 (30.8%) fueron hombres y 9 (69.2%) mujeres. Una mayor cantidad de estos pacientes presentaron como comorbilidad hipertensión arterial sistémica en 6 (46.2%) de los casos, comparado con los otros dos grupos. Durante su estancia presentaron cifras máximas de glucosa plasmática de 304mg/dL (DS 113), con 2 (15.4%) episodios de cetoacidosis diabética, 1 caso leve y 1 caso severo. Los mayores aportes de oxígeno fueron a expensas de cánulas nasales de alto flujo en 6 (46.2%) y 6 (46.2%) casos de ventilación mecánica invasiva, con 4 (36.8%) requiriendo realización de traqueostomía. Se presentaron 4 (30.8%) casos de lesión renal aguda, los cuales requirieron terapia de reemplazo de la función renal mediante hemodiálisis. (Tabla 3)

Aquellos pacientes cuyo diagnóstico de diabetes mellitus se realizó al ingreso, su media de edad fue 49.2 (DS 14) años, 9 (56.3%) fueron hombres y 7 (43.8%) mujeres. Sus principales comorbilidades a expensas de obesidad en 11 (68.8%), 3 (18.8%) con sobrepeso, hipertensión arterial y dislipidemia. Se presentó solo 1 (6.3%) caso de cetoacidosis diabética leve. La mayor cantidad de ellos requirieron de ventilación mecánica invasiva en 8 (50%) casos, todos estos presentaron neumonía asociada a la ventilación mecánica invasiva, con 4 (25%) ameritando realización de traqueostomía. Se presentaron 6 (37.5%) casos de lesión renal aguda, de los cuales 2 (12.5%) requirieron terapia de reemplazo de la función renal mediante hemodiálisis. (Tabla 3)

En cuanto al grupo de pacientes con hiperglucemia de nuevo inicio, la media de edad fue 52.2 (DS 9) años, y 6(40%) fueron hombres y 9 (60%) mujeres. Recibieron manejo en terapia intensiva 2(13.3%) pacientes, con una media de estancia hospitalaria de 13.4 (DS 12.6) días. Durante su estancia presentaron cifras máximas de glucosa plasmática de 176mg/dL (DS 27.4), con ningún evento de cetoacidosis diabética. El dispositivo de aporte de oxígeno fue 4 (26.7%) de bajo flujo, 6 (46.2%) cánulas nasales de alto flujo y 6 (40%) ventilación mecánica invasiva, secundario a SDRA moderado en I (6.7%) y 5 (33.3%) severo, con una media de 15.4 (DS 8.8) días bajo dicho soporte, I(6.7%) paciente requirió realización de traqueostomía. Como proceso infeccioso se presentaron 4 (26.7%) casos de neumonía asociada a la ventilación mecánica, 4 (26.7%) pacientes desarrollaron choque séptico. Como otras complicaciones la presencia de lesión renal se observó en 3 (20%) casos, de los cuales 3 (20%) requirieron terapia de reemplazo de la función renal mediante hemodiálisis, también se presentaron 3 (20%) eventos de trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. (Tabla 3)

Tabla 3 Características de los pacientes con DM previo, DM de recién diagnóstico e Hiperglucemia de nuevo inicio.

N (%)	DM previo 13 (29.5)	DM recién diagnosticada 16 (36.4)	Hiperglucemia de nuevo inicio 15 (34.1)	p
Sexo M/F, n (%)	4/9 (30.8/69.2)	9/7 (56.3/43.8)	6/9 (40/60)	0.369*
Comorbilidades				
-Sobrepeso, n (%)	5 (38.5)	3 (18.8)	6 (40)	0.370**
-Obesidad, n (%)	7 (53.8)	11 (68.8)	7 (46.7)	0.448*
-Hipertensión, n (%)	6 (46.2)	3 (18.8)	1 (6.7)	0.012**
-Hipotiroidismo, n (%)	2 (15.4)	0	1 (6.7)	0.322**
-Dislipidemia, n (%)	1 (7.7)	3 (18.8)	1 (6.7)	0.561**
Estancia en la UCI (%)	2 (15.4)	5 (31.3)	2 (13.3)	0.515**
Uso de esteroides (%)	13 (100)	16 (100)	15 (100)	0.44*
Cetoacidosis diabética (%)				
-Leve	1 (7.7)	1 (6.3)	0	0.084**
-Severa	1 (7.7)	0	0	

Soporte respiratorio máximo				
-Uso dispositivo de bajo flujo (%)	1 (7.6)	3 (18.8)	4 (26.7)	0.151**
-Cánulas nasales de alto flujo (%)	6 (46.2)	5 (31.2)	5 (33.3)	0.317**
-Ventilación mecánica invasiva (%)	6 (46.2)	8 (50)	6 (40)	0.854**
Síndrome de Dificultad Respiratoria (%)				
-Moderado	0	1 (6.3)	1 (6.7)	0.864*
-Severo	6 (46.2)	7 (43.8)	5 (33.3)	
Realización de traqueostomía	4 (36.8)	4 (25)	1 (6.7)	0.078**
Sobreinfecciones bacterianas				
-Neumonía nosocomial (%)	1 (7.7)	0	0	0.295**
-Neumonía asociada a la ventilación mecánica (%)	3 (23.1)	8 (50)	4 (26.7)	0.529**
Choque séptico (%)	4 (30.8)	6 (37.5)	4 (26.7)	0.470**
Lesión renal aguda (%)	4 (30.8)	6 (37.5)	3 (20)	0.328**
Necesidad de Hemodiálisis (%)	4 (30.8)	2 (12.5)	3 (20)	0.615**
Trombosis venosa profunda (%)	0	1 (6.3)	3 (20)	0.064**

*Chi cuadrada

** Prueba exacta de Fisher

No se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos, a excepción del grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus previo a su ingreso donde la hipertensión arterial como comorbilidad asociada se presentó en mayor porcentaje. Los valores máximos de glucosa, así como los niveles de hemoglobina glicada durante la estancia hospitalaria, fueron mayores en el grupo de pacientes con

diagnóstico de diabetes mellitus previo a su ingreso, mientras que el grupo de hiperglucemia de nuevo inicio presento los niveles más bajos, lo cual es esperado por la patología ya establecida. (Tabla 4)

Tabla 4. Características de los pacientes con DM previo, DM de recién diagnóstico e Hiperglucemia de nuevo inicio.

N (%)	DM previo 13 (29.5)	DM recién diagnosticada 16 (36.4)	Hiperglucemia de nuevo inicio 15 (34.1)	P
Edad (años), media	55.08 (DS 10.5)	49.25 (DS 14)	52.2 (DS 9)	0.40#
Estancia hospitalaria (días), media	17.3 (DS 14.1)	12.9 (DS 11.8)	13.4 (DS 12.6)	0.62#
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²), media	30.3 (DS 5)	33.6 (DS 6.4)	29.7 (DS 5.2)	0.12#
Ventilación mecánica invasiva (días), media	20.5 (DS 15.5)	25.2 (DS 10.2)	15.4 (DS 8.8)	0.28#
Valores máximos de glucosa (mg/dL), media	304 (DS 113)	266 (DS 110)	176 (DS 27.4)	0.02#
Hemoglobina glicada (%), media	8.6 (DS 3.1)	7.6 (DS 1.4)	5.9 (DS 0.38)	0.02#
Tiempo de seguimiento (meses), media	13 (DS 11.6)	11.8 (DS 4.4)	18.9 (DS 4.7)	0.001#

Test de ANOVA

Seguimiento a largo plazo

En cada uno de los tres grupos se realizó una toma de hemoglobina glicada de control, en el grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus a su ingreso, la media de seguimiento fue de 13 (DS 11.6) meses, en los pacientes con diagnóstico de diabetes hecho a su ingreso de 11.8 (DS 4.4) meses y en el grupo de hiperglucemia de nuevo inicio de 18.9 (DS 4.7) meses, cada uno de los cuales presentó una disminución de los niveles de hemoglobina glicada comparados con los iniciales, de 8.6 % (DS 3.17) versus 8.1 % (DS 2.6), 7.6 (DS 1.4) versus 6.6 % (DS 1.7) y 5.9% (DS 0.38) versus 5.7% (DS 0.46) respectivamente. Sin embargo, la única diferencia significativa se presentó en el grupo de pacientes cuyo diagnóstico de diabetes se hizo a su ingreso. (Tabla 5)

Tabla 5. Cifras de hemoglobina glicada

Grupo	HbA1c al diagnóstico (%), media	HbA1c de seguimiento (%), media	Coefficiente de correlación	P
Diabetes Mellitus diagnóstico previo	8.6 (DS 3.17)	8.1 (DS 2.6)	0.686	0.01
Diabetes Mellitus diagnóstico al ingreso	7.6 (DS 1.4)	6.6 (DS 1.7)	0.785	0.001
Hiperglucemia de nuevo inicio	5.9 (DS 0.38)	5.7 (DS 0.46)	0.450	0.09

Se determinó el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus con diagnóstico previo al ingreso hospitalario, de los cuales 5 (38.5%) presentó una cifra de hemoglobina glicada menor de 7%. Al alta hospitalaria de este grupo, 6 (46.2%) pacientes no recibieron tratamiento farmacológico, 3 (23%) hipoglucemiantes orales, 2 (15.4%) únicamente con insulina basal y 2 (15.4%) con hipoglucemiantes orales e insulina. Sin embargo, a su seguimiento solo 1 paciente permaneció sin tratamiento farmacológico, 6 (46.2%) iniciaron hipoglucemiantes orales, 1 (7.7%) con insulino terapia y 5 (38.5%) hipoglucemiantes orales e insulina. Por lo que estos pacientes casi duplicaron su requerimiento farmacológico a largo plazo. (Tabla 6)

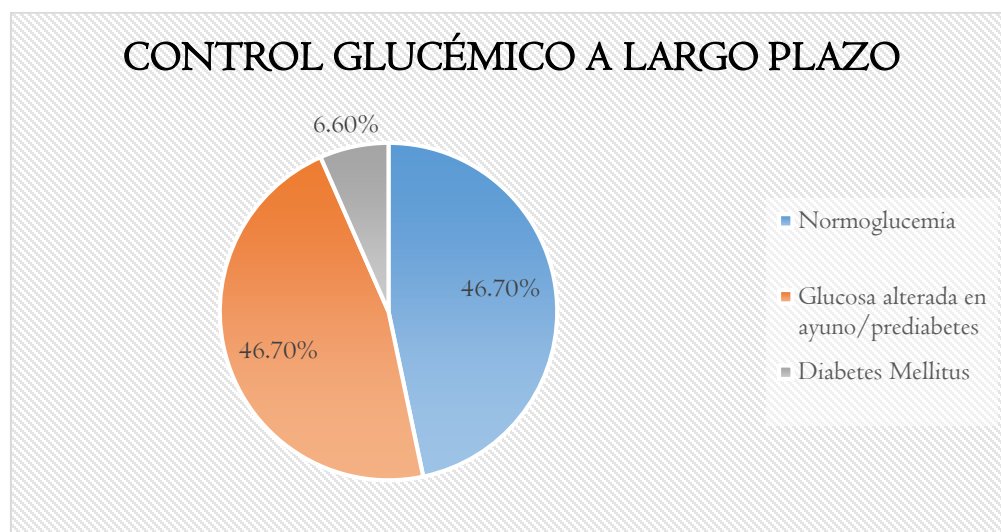
En aquellos pacientes con diabetes mellitus cuyo diagnóstico se realizó al ingreso hospitalario, 12 (75%) pacientes presentaron una cifra de hemoglobina glicada menor al 7%, al alta hospitalaria 10 (62.5%) no recibieron tratamiento farmacológico, mientras que al seguimiento 3 (18.8%) requirieron tratamiento con hipoglucemiantes orales e insulina, 5 (31.2%) con hipoglucemiantes orales y 8 (50%) no ameritaron tratamiento farmacológico. A largo plazo, un mayor número de pacientes aumentaron sus requerimientos de tratamiento farmacológico, logrando un mayor porcentaje cifras de hemoglobina glicada en metas de tratamiento. (Tabla 6)

Tabla 6 Control metabólico

	Diabetes previa n = 13 Número (%)	Diabetes recién diagnosticada n = 16 Número (%)
Hemoglobina glicada (%)		
<7%	5 (38.5)	12 (75)
≥7%	8 (61.5)	4 (25)
Tratamiento farmacológico al egreso		
-Sin tratamiento	6 (46.2)	10 (62.5)
-Hipoglucemiantes orales	3 (23)	4 (25)
-Insulina	2 (15.4)	2 (12.5)
-Hipoglucemiantes orales e Insulina	2 (15.4)	0
Tratamiento farmacológico al seguimiento a largo plazo		
-Sin tratamiento	1 (7.7)	8 (50)
-Hipoglucemiantes orales	6 (46.2)	5 (31.2)
-Insulina	1 (7.7)	0
-Hipoglucemiantes orales e Insulina	5 (38.4)	3 (18.8)

En el grupo de pacientes con hiperglucemia de nuevo inicio, el seguimiento posterior al egreso tuvo una media de 18.9 (DS 4.7) meses, encontrando que 7 (46.7%) se mantuvieron con normoglucemia, 7 (46.7%) cumplía criterios para glucosa alterada en ayuno o prediabetes y 1 (6.6%) cumplió criterios diagnóstico de Diabetes Mellitus, en base a criterios de la ADA. (Gráfico I)

Grafico I. Pacientes con hiperglucemia de nuevo inicio



Los pacientes que presentaron normoglucemia en el seguimiento tenían una edad media de 47 (DS 10.8) años, como principal comorbilidad se encontró la obesidad en 4 (57.1%), con un IMC de 30.2 kg/m² (DS 6.9), con 17.7 (DS 15.1) días de estancia hospitalaria, su soporte respiratorio máximo fue por medio de ventilación mecánica invasiva en 4 (57.1%) de los casos. Se presentaron 2 (28.6%) casos de trombosis venosa profunda en estos pacientes. (Tabla 7)

Aquellos que evolucionaron a diagnóstico de glucosa alterada en ayuno o prediabetes, presentaron una media de edad de 56.8 (DS 3.7) años, como comorbilidades sobrepeso en 4 (57.1%), obesidad en 3 (42.9%) y 7 (100%) con hipertensión arterial sistémica. Su soporte respiratorio máximo fue por medio de cánulas nasales de alto flujo en 4 (51.1%) de los casos, con solo 2 de 7 con requerimiento de ventilación mecánica invasiva. Se presentó un caso de trombosis venosa profunda. (Tabla 7)

La paciente que evolucionó a diagnóstico de Diabetes Mellitus tenía una edad de 57 años, cuya única comorbilidad fue el sobrepeso, con un IMC de 27.5KG/m², con 3 días de estancia hospitalaria, su requerimiento máximo de oxígeno fue con dispositivo de bajo flujo, con una glucosa máxima durante su hospitalización de 188mg/dL, sin presentar eventos trombóticos asociados. (Tabla 7)

Tabla 7. Características en pacientes con hiperglucemia de nuevo inicio de acuerdo a la evolución de su estado metabólico

Variable	Normoglucemia N= 7	Prediabetes N= 7	Diabetes Mellitus N= 1	P
Sexo M/F, n (%)	3/4 (42.9/57.1)	3/4 (42.9/57.1)	0/1 (0/100)	0.622**
Edad (años), media	47 (DS 10.8)	56.8 (DS 3.7)	57	0.104**
Comorbilidades				
Sobrepeso, n (%)	1 (14.3)	4 (57.1)	1 (100)	0.084**
Obesidad, n (%)	4 (57.1)	3 (42.9)	0	0.405**
Hipertensión, n (%)	1 (14.3)	7 (100)	0	0.467**
Hipotiroidismo, n (%)	1 (14.3)	0	0	0.467**
IMC Kg/m ² , media	30.2 (DS 6.9)	29.5 (DS 3.5)	27.5	0.890**
Días de estancia hospitalaria (días), media	17.7 (DS 15.1)	10.7 (DS 9.8)	3	0.439**
Soporte respiratorio				
DBF (%)	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (100)	0.338**
CNAF (%)	1 (14.3)	4 (51.1)	0	0.100**
VMI (%)	4 (57.1)	2 (28.6)	0	0.231**
Días de VMI	18 (DS 7.2)	12 (DS 11.2)	0	0.426**
Glucosa máxima durante la estancia hospitalaria (mg/dL), media	180 (DS 31)	170 (DS 26.5)	188	0.765**
TVP	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0.446**

IMC: índice de masa corporal, DBF: dispositivo de bajo flujo, CNAF: cánulas nasales de alto flujo, VMI: ventilación mecánica invasiva, TVP:

trombosis venosa profunda.

*Chi cuadrada

** Prueba exacta de Fisher

10. DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que durante el seguimiento de los pacientes con hiperglucemia de nuevo inicio, posterior a la fase aguda de la infección por SARS COV2, 7 de 15 pacientes (46.7%) se encuentran con normoglucemia, otros 7 (46.7%) con glucosa alterada en ayuno/prediabetes y en 1 (6.6%) de ellos se hizo el diagnóstico de Diabetes Mellitus por criterios de la ADA. Ninguno de estos pacientes tuvo un seguimiento a su egreso hospitalario, sin toma de medicamentos hipoglucemiantes al momento de su evaluación, cada uno con factores de riesgo de enfermedades metabólicas, por antecedentes familiares, presencia de sobrepeso u obesidad, o hipertensión arterial sistémica, por lo cual se encuentran múltiples factores asociados a esta persistencia de alteración metabólica posterior a la infección aguda por SARS COV2.

La paciente que persistió con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, cumpliendo criterios para Diabetes Mellitus no requirió de soporte respiratorio invasivo, con una estancia hospitalaria corta, a pesar de que la evidencia sugiere que la posibilidad de esta alteración glucémica a largo plazo se relaciona con la severidad de la infección aguda. (34)

Mientras que en el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus previo a su ingreso o realizado durante su estancia hospitalaria, destaca que cada uno de estos grupos presento un aumento en los requerimientos de terapia farmacológica, ya sea en forma de hipoglucemiantes orales, insulino terapia o una combinación de estas con la intención de cumplir metas de control glucémico y disminuir complicaciones agudas y a largo plazo. El grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes realizado en su estancia hospitalaria presentó mejor control glucémico a largo plazo, con hasta un 75% de pacientes con cifras de hemoglobina glicada inferiores al 7%.

La relación entre COVID 19 y diabetes mellitus es bien conocida, es decir la mayor probabilidad de este grupo de presentar la infección y una vez presente, el desarrollo de complicaciones severas durante el evento agudo asociado a mayores aportes de oxígeno suplementarios, casos de SDRA, sobreinfecciones bacterianas y finalmente la muerte (3), sin embargo por otro lado el daño sobre el metabolismo de la glucosa a largo plazo en estos pacientes no es del todo claro. (31)

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Varios informes han apoyado el principio de que hay una mayor frecuencia de diabetes mellitus 2 e intolerancia a la glucosa de nueva aparición después de la infección por COVID 19. (33) En el rango de complicaciones a largo plazo de la infección, conocidas como Long COVID, síndrome post COVID 19 o secuelas post agudas, se incluyen principalmente dificultades para la concentración, disfunción cognitiva, amnesia, depresión, fatiga y ansiedad. Encontrando que en los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus e infección por SARS COV2 el riesgo de desarrollar estas complicaciones a largo plazo es mayor. (37)

Si la disglucemia asociada con la infección por SARS-CoV-2 debe considerarse una entidad clínica específica, y si persiste o se revierte cuando se resuelve la infección viral sigue siendo un tema de discusión. En términos de fisiopatología, la disglucemia puede incluir 1) hiperglucemia inducida por estrés; 2) diabetes previamente no reconocida (ya sea diabetes tipo 2 o, menos probable, diabetes tipo 1); 3) una forma de diabetes debido al efecto directo del SARS-CoV-2 en el páncreas; o 4) una forma de diabetes secundaria al tratamiento de COVID-19 (por ejemplo, con glucocorticoides u otros medicamentos que posiblemente induzcan hiperglucemia secundaria o diabetes). En cualquier caso, no se puede excluir que más de una causa ha contribuido a la disglucemia asociada con la infección por SARS COV2. (39)

Montefusco et al reportó que entre pacientes con hiperglucemia de nuevo inicio a la admisión hospitalaria por COVID 19, la hiperglucemia persistente continuo a los 6 meses de observación después de la resolución de la infección por SARS COV2 en 20 de 57 pacientes (35.1%) y diabetes manifiesta en 1 de los 57 pacientes (1.6%), sugiriendo la persistencia de un control metabólico aberrante después de la recuperación por COVID 19. Ellos demostraron la presencia de hiperglucemia de nuevo inicio, resistencia a la insulina e hiperestimulación de la célula beta en pacientes con COVID 19 sin una historia previa de diabetes. Asociado al estado inflamatorio del evento agudo, demostrado por un mayor nivel de reactantes inflamatorios, todo esto conduciendo a cansancio de la célula beta y empeoramiento de la diabetes causando hiperestimulación de los islotes pancreáticos y glucotoxicidad a largo plazo. (32) Lo anterior es similar a los hallazgos en nuestro estudio, donde el 46% de los pacientes persistió con glucosa alterada en ayuno y el 6% completó criterios de DM2.

En un estudio de cohorte realizado en Estados Unidos, donde se usaron bases de datos nacionales, incluyo a más de 181 280 participantes que tuvieron una prueba positiva para COVID 19, también se

incluyeron otros dos grupos, uno sin infección por COVID 19 en el mismo tiempo de pandemia y otro grupo antes de la pandemia, los cuales tuvieron un seguimiento a un año. Se compararon el grupo de personas con COVID y no COVID en el mismo tiempo, posterior a la fase aguda, encontrando que las personas con COVID 19 presentaban un mayor riesgo (HR 1.40, IC 95% 1.36–1.44) y una carga excesiva (13.46, IC 95% 12.11–14.84, por 1000 personas a los 12 meses) de diabetes incidente; y un mayor riesgo (1.85, IC 95% 1.78–1.92) y una carga excesiva (12.35, IC 95% 11.36–13.38) del uso incidente de hipoglucemiantes. Determinando que este riesgo de resultados posterior a la fase aguda se incrementaba de manera proporcional a la severidad de la infección en la fase aguda. (34)

Otros estudios de cohorte retrospectivos han reportado un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes después de la fase aguda de la infección por SARS COV2 en adultos. Un estudio de cohortes retrospectivo evaluó el riesgo de secuelas después de la fase aguda de la infección por SARS COV2, identificando más de 50 secuelas clínicas después de la fase aguda, donde 14% de los adultos menores de 65 años que tuvieron la infección presentaron al menos 1 tipo de secuela, en su seguimiento posterior a 4 meses, entre ellas falla respiratoria crónica, arritmia cardíaca, hipercoagulabilidad, encefalopatía, neuropatía periférica, alteraciones de la memoria, diabetes, anormalidades en las pruebas de función hepática, miocarditis, ansiedad y fatiga. (40) Sin embargo la mayor limitación de estos estudios es que los nuevos casos en la fase post aguda pueden ser justamente la identificación de condiciones preexistentes que no se habían diagnosticado antes.

Es interesante que en nuestro estudio cada uno de los 3 grupos evaluados presentó una mejoría en cuanto a su control metabólico determinado por los niveles de hemoglobina glicada a su seguimiento, sin embargo en los pacientes con diabetes esto estuvo condicionado a un aumento y ajuste de hipoglucemiantes orales o insulina, lo cual puede estar relacionado al hecho de un mal control previo a la infección y a que los pacientes de reciente diagnóstico no contaban con tratamiento farmacológico previo a su ingreso por COVID 19.

Recientemente en un estudio de cohorte de 660 adultos, realizado en Italia en 2022, en pacientes con neumonía por SARS COV2 y neumonía por otros patógenos, los niveles de glucosa en ayuno y niveles de HbA1c fueron evaluados durante su hospitalización y un año previo a esta, así como un seguimiento posterior al egreso hospitalario. Donde se demostró que la mayoría de los casos de diabetes de nuevo inicio o hiperglucemia no en rangos de diabetes se resolvió en la mayor de los pacientes después de que

la infección por SARS COV2 se resolvió. Mientras que en el grupo no COVID 19 se encontró lo mismo, determinando el efecto transitorio reversible de la inflamación que induce resistencia a la insulina y causa disglucemias en neumonía por SARS COV2 u otros patógenos. Estos hallazgos no apoyan la persistencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa a largo plazo después de la infección por COVID 19. (38)

Demostrar el rol específico de SARS COV2 en la disglucemia asociada a COVID 10 podría requerir la disponibilidad sistemática de tejido pancreático y estudios avanzados en la secreción y resistencia a la insulina ante, durante y después de la infección, estudios que podrían ser extremadamente difíciles o incluso poco realistas de realizar. Esto debido a que a pesar de algunos estudios sugieren el daño directo o indirecto sobre la célula beta pancreática con efecto diabetogénico por parte del virus (41) otros han desaprobado una significativa expresión de ECA 2 y TMPRSS2 en el tejido pancreático, sugiriendo que este efecto es poco probable. (42)

Determinar la carga de pacientes con diabetes mellitus de nueva aparición y su relación con la infección por SARS COV2 parece una tarea difícil, ya que múltiples factores se asocian a este nuevo diagnóstico, el surgimiento de todos estos estudios y su relación con los efectos a largo plazo en el control metabólico tienen como objetivo establecer el adecuado tamizaje y seguimiento de estos pacientes, ya que si bien nos encontramos en un país con alta prevalencia de Diabetes Mellitus, la aparición de nuevos casos relacionados a esta infección representaría un problema de salud pública.

II. CONCLUSIONES

La infección por COVID 19 es una entidad clínica relativamente nueva, demostrando en múltiples estudios que posterior al evento agudo, la aparición de nuevos síntomas y entidades clínicas es posible, todo esto explicado por múltiples teorías de la acción del virus sobre el organismo, sin embargo muchos de estos mecanismos aún no del todo claros.

En el presente trabajo determinamos que en el grupo de pacientes con hiperglucemia de nuevo inicio, el 50% de los casos persistió con algún tipo de alteración en sus niveles glucémicos, es imposible determinar los múltiples mecanismos por los cuales esta afección persistió sobre el tiempo, tomando en cuenta los factores de riesgo ya presentes en cada uno de estos pacientes, los cuales contribuyen a la presencia de esta alteración metabólica a largo plazo.

Sin embargo tomando en cuenta la información disponible hasta ahora, no existe evidencia clara que descarte o acepte el rol fisiopatológico de la infección por SARS COV2 en las alteraciones del metabolismo de la glucosa, dentro del grupo de secuelas post agudas. Ya que los múltiples estudios muestran evidencia contradictoria en cuanto a la presencia del receptor ECA2 en la célula beta pancreática que explique el daño en la secreción de insulina y en el control glucémico a largo plazo.

Siendo de vital importancia estudios más completos donde se estudie el funcionamiento de la célula beta, la resistencia a la insulina y otros factores que contribuyan a la pérdida de la homeostasis de la glucosa en pacientes recuperados de COVID 19.

No es aún del todo claro las secuelas metabólicas que la infección por SARS COV2 provoque a largo plazo, sin embargo tomando en cuenta que la diabetes mellitus en México representa una de las enfermedades crónico degenerativas más prevalentes, es necesario determinar el impacto que la infección viral tiene a largo plazo. Interfiriendo en el control glucémico a largo plazo en los pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus o bien ocasionando un aumento en el número de casos de diabetes de nuevo inicio.

Por lo previo establecer políticas de salud pública para los pacientes en la fase post aguda de esta infección es una tarea aún por definir, que nos permita establecer medidas de tratamiento más efectivas para disminuir el número de secuelas asociadas a su desarrollo y a su vez estrategias para una detección temprana, a través del tamizaje continuo de estos pacientes.



12. GLOSARIO

ARN: Siglas para el ácido ribonucleico, que es uno de los ácidos nucleicos elementales para la vida, encargado junto al ADN (ácido desoxirribonucleico) de las labores de síntesis de proteínas y herencia genética.

Antibiótico: es una palabra derivada de las palabras griegas anti «contra» y Bios «vida». Un antibiótico, también llamado fármaco antimicrobiano, es un medicamento que combate las infecciones causadas por bacterias.

Autoinmune: es todo aquel trastorno que aparece a causa de un error genético en los genes que codifican para las estructuras del sistema inmune, haciendo que las células inmunitarias ataquen a células sanas del propio organismo.

Comorbilidades: se refiere a enfermedades y / o a diversos trastornos que se añaden a la enfermedad inicial.

Enfermedades crónicas no transmisibles: son enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta.

Enfermedad por COVID 19. Enfermedad infecciosa ocasionada por el virus SARS CoV2.

COVID 19 severo: características de neumonía grave como disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$.

COVID 19 crítico: se caracteriza por insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o falla orgánica múltiple.

Diabetes post COVID: hemoglobina glicada mayor o igual a 6.5%, glucosa en ayuno mayor o igual a 126mg/dL, curva de tolerancia a la glucosa con 75gr, 2 horas posterior valor superior a 200mg/dL, estas con dos determinaciones alteradas o glucosa al azar mayor de 200mg/dL asociada a datos de catabolismo, como son poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso.

Glucosa: también conocida como dextrosa, es un monosacárido con fórmula empírica $C_6H_{12}O_6$. Es una de las principales fuentes de energía del cuerpo en forma de carbohidratos.

Hemoglobina glicada: es un análisis de sangre que muestra el nivel medio de glucosa en sangre durante los últimos 3 a 4 meses.

Hiper glucemia: es el término que utilizamos para referirnos a los altos niveles de glucosa en la sangre, que se encuentran fuera de los parámetros normales.

Hiperglucemia de nuevo inicio: Glucosa plasmática en ayuno entre 100-125mg/dL y/o hemoglobina glicada (HbA1c) entre 5.7-6.4%, sin una evidencia previa de disglucemia.

Hipoglucemiantes orales: son medicamentos diseñados para el manejo de personas con diabetes mellitus, que disminuyen los niveles de glucosa plasmática y se administran vía oral.

Hemodiálisis: es un tratamiento de sustitución de la función renal que consiste en filtrar la sangre periódicamente.

Índice de masa corporal: es un parámetro que expresa la relación entre la estatura del sujeto y su peso, cuya relación se determina para poder establecer si una persona tiene un peso considerado normal, o si se encuentra en sobrepeso u obesidad.

Incidencia: se refiere al número de casos nuevos de una enfermedad que se registran dentro de una población determinada en un lapso de tiempo establecido.

Insuficiencia respiratoria: es una afección grave que dificulta respirar por uno mismo. La insuficiencia respiratoria se desarrolla cuando los pulmones no pueden llevar suficiente oxígeno a la sangre.

Insulina: es una hormona de naturaleza proteica. Se sintetiza en las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. La insulina es secretada en respuesta a la hiperglucemia. Esta se administra por diferentes vías para el manejo de los pacientes con diabetes mellitus, para disminuir sus cifras de glucosa.

Lesión renal aguda: presencia de incremento en los niveles de creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL en 48 horas o aumento ≥ 1.5 veces el valor basal en los últimos 7 días o un volumen urinario < 0.5 mL/kg/h en 6 horas.

Obesidad: es una enfermedad compleja que consiste en tener una cantidad excesiva de grasa corporal.

Páncreas: es un órgano del aparato digestivo y del sistema endocrino. Es tanto una glándula exocrina como endocrina. Como endocrina tiene la función de segregar al torrente sanguíneo varias hormonas importantes, entre las que se encuentran insulina, glucagón, polipéptido pancreático y somatostatina.

SARS CoV2: del inglés severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 o SRAS-CoV-2, es un tipo de coronavirus causante de la enfermedad por coronavirus de 2019.

Secuelas: Trastorno o lesión que queda tras la curación de una enfermedad o un traumatismo, y que es consecuencia de ellos.

Sobrepeso: un aumento continuo del peso corporal por encima de ciertos patrones considerados saludables y/o estéticos, calculados a partir de una fórmula de Masa Corporal (MC), que relaciona el peso, la estatura y la talla.

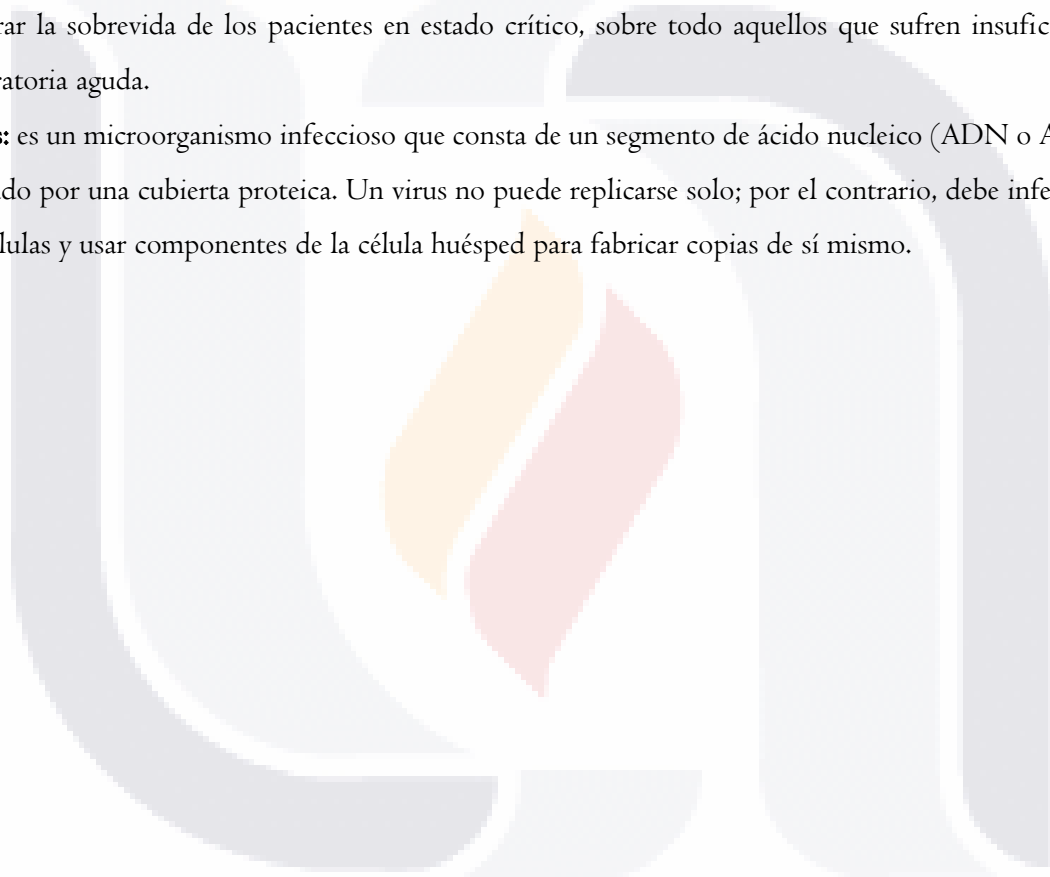
Tormenta de citoquinas: es una reacción inmunitaria potencialmente mortal. Consiste en una reacción en cadena que involucra citosinas y glóbulos blancos, en los que los niveles de las diversas citosinas son extremadamente altos.

Traqueostomía: es un procedimiento quirúrgico que corresponde a la abertura de la pared anterior de la tráquea.

Trombosis venosa profunda: se produce cuando se forma un coágulo de sangre (trombo) en una o más venas profundas del cuerpo, generalmente en las piernas.

Ventilación mecánica: es un recurso terapéutico de soporte vital, que ha contribuido decisivamente en mejorar la sobrevida de los pacientes en estado crítico, sobre todo aquellos que sufren insuficiencia respiratoria aguda.

Virus: es un microorganismo infeccioso que consta de un segmento de ácido nucleico (ADN o ARN) rodeado por una cubierta proteica. Un virus no puede replicarse solo; por el contrario, debe infectar a las células y usar componentes de la célula huésped para fabricar copias de sí mismo.



13. REFERENCIAS

1. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z
3. Apicella M, Campopiano MC, 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;8:782–792
4. Riera, R.; Bagattini, Â.M.; Pacheco, R.L.; Pachito, D.V.; Roitberg, F.; Ilbawi, A. Delays and Disruptions in Cancer Health Care Due to COVID-19 Pandemic: Systematic Review. *JCO Glob. Oncol.* 2021, 7, 311–323.
5. Kiss, P.; Carcel, C.; Hockham, C.; Peters, S.A.E. The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Care and Management of Patients with Acute Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Eur Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes* 2021, 7, 18–27.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
7. Dirección General de Epidemiología del Gobierno de México. Tablero datos asociados a Covid-19. Corte a la semana epidemiológica 18 (07/05/2022). Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx>

8. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, Gaona-Pineda EB, Lazcano-Ponce E, Martínez-Barnetche J, Alpuche-Arana C, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2022.

9. Metwally AA, Mehta P, Johnson BS, Nagarjuna A, Snyder MP. COVID-19-Induced New-Onset Diabetes: Trends and Technologies. *Diabetes*. 2021;70(12):2733-2744. doi:10.2337/dbi21-002

10. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653–1659.

11. Jaeckel E., Manns M., von Herrath M. Viruses and diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;958:7–25.

12. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108166. doi:10.1016/j.diabres.2020.108166

13. Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(11):786-798. doi:10.1016/S2213-8587(21)00244-8

14. Michalakis K, Ilias I. COVID-19 and hyperglycemia/diabetes. *World J Diabetes*. 2021;12(5):642-650. doi:10.4239/wjd.v12.i5.642

15. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33(3):151-157. doi:10.1016/j.arteri.2020.10.001

16. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1708. Published 2020 Jul 10. doi:10.3389/fimmu.2020.01708
17. Böni-Schnetzler M, Meier DT. Islet inflammation in type 2 diabetes. *Semin Immunopathol.* 2019;41(4):501-513. doi:10.1007/s00281-019-00745-4
18. Papachristou S, Stamatiou I, Stoian AP, Papanas N. New-Onset Diabetes in COVID-19: Time to Frame Its Fearful Symmetry. *Diabetes Ther.* 2021;12(2):461-464. doi:10.1007/s13300-020-00988-7
19. Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):535-545. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.044
20. 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. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.018
21. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(8):789-790. doi:10.1056/NEJMc2018688
22. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S1-S2. doi:10.2337/dc22-Sint
23. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(12):2645-2655. doi:10.2337/dc21-1318
24. Sathish T, Cao Y. Is newly diagnosed diabetes as frequent as preexisting diabetes in COVID-19 patients?. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(1):147-148. doi:10.1016/j.dsx.2020.12.024

25. Kostopoulou E, Eliopoulou MI, Rojas Gil AP, Chrysis D. Impact of COVID-19 on new-onset type 1 diabetes mellitus - A one-year prospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(19):5928-5935. doi:10.26355/eurrev_202110_26869
26. Sarwani A, Al Saeed M, Taha H, Al Fardan RM. New-Onset Diabetes Mellitus Presenting As Diabetic Ketoacidosis in Patients With COVID-19: A Case Series. *Cureus*. 2021;13(7):e16290. Published 2021 Jul 10. doi:10.7759/cureus.16290
27. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):870-874. doi:10.1111/dom.14269
28. Das L, Bhadada SK. COVID-19-associated new-onset hyperglycaemia: a reversible entity or persistent risk? [published online ahead of print, 2021 Aug 4]. *Postgrad Med J*. 2021;postgradmedj-2021-140807. doi:10.1136/postgradmedj-2021-140807
29. Ali Abdelhamid Y, Kar P, Finnis ME, et al. Stress hyperglycaemia in critically ill patients and the subsequent risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;20(1):301. Published 2016 Sep 27. doi:10.1186/s13054-016-1471-6
30. Upadhyay J, Trivedi N, Lal A. Risk of Future Type 2 Diabetes Mellitus in Patients Developing Steroid-Induced Hyperglycemia During Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Lung*. 2020;198(3):525-533. doi:10.1007/s00408-020-00356-z
31. Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001343. doi:10.1136/bmjdr-2020-001343
32. Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab*. 2021;3(6):774-785. doi:10.1038/s42255-021-00407-6

33. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19 [published correction appears in JAMA. 2021 Nov 9;326(18):1874]. JAMA. 2021;325(15):1525-1534. doi:10.1001/jama.2021.3331
34. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):311-321. doi:10.1016/S2213-8587(22)00044-4
- 35.- Maestre-Muñiz MM, Arias Á, Mata-Vázquez E, et al. Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge. *J Clin Med.* 2021;10(13):2945. Published 2021 Jun 30. doi:10.3390/jcm10132945
36. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108166. doi:10.1016/j.diabres.2020.108166
37. Steenblock C, Hassanein M, Khan EG, et al. Diabetes and COVID-19: Short- and Long-Term Consequences. *Horm Metab Res.* 2022;54(8):503-509. doi:10.1055/a-1878-9566
38. Laurenzi A, Caretto A, Molinari C, et al. No Evidence of Long-Term Disruption of Glycometabolic Control After SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):e1009-e1019. doi:10.1210/clinem/dgab792
39. Wang J, Meng W. COVID-19 and diabetes: the contributions of hyperglycemia. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(12):958-962
40. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;373:n1098. Published 2021 May 19. doi:10.1136/bmj.n1098
41. Marchand L, Pecquet M, Luyton C. Type I diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetol.* 2020;57(10):1265-1266.

42. Coate KC, Cha J, Shrestha S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Factors ACE2 and TMPRSS2 Are Expressed in the Microvasculature and Ducts of Human Pancreas but Are Not Enriched in β Cells. *Cell Metab.* 2020;32(6):1028-1040.e4. doi:10.1016/j.cmet.2020.11.006

