



BUAP

Facultad de Medicina

**Instituto Mexicano del Seguro Social Hospital General Regional con MF
No.1 “Lic. Ignacio García Téllez”**

**“Factores de riesgo de mortalidad de la enfermedad COVID-19 en
pacientes con diabetes mellitus, ingresados en el Hospital General
Regional con Unidad de Medicina Familiar N°1 de Cuernavaca Morelos”**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Medicina de Urgencias

Número de registro SIRELCIS R-2021-1701-048

Presenta:

Maribel del Carmen Romero Galíndez

Director

Fernando Trujillo Olea

Asesor

Luis Ulises Mendoza Arce



H. Puebla de Z. Febrero y 2022

FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD COVID-19 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS, INGRESADOS EN EL HOSPITAL GENERAL REGIONAL CON UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 1 DE CUERNAVACA MORELOS

TRABAJO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS MEDICAS

PRESENTA:

MARIBEL DEL CARMEN ROMERO GALINDEZ

RESIDENTE DE URGENCIAS MEDICAS DEL HGR N.1 IMSS CUERNAVACA, MORELOS

A U T O R I Z A C I O N E S :

**DRA. ANITA ROMERO RAMIREZ
COORD. DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL**

**DRA. LAURA ÁVILA JIMÉNEZ.
COORD. AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**DRA. MARIA CRISTINA VAZQUEZ BELLO.
COORD. AUXILIAR MÉDICO DE EDUCACIÓN EN SALUD.**

**DR. FERNANDO TRUJILLO OLÉA
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**DR. ERICK ORTELI JIMENEZ.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN URGENCIAS MEDICAS**

ASESORES DE TESIS

**Dr. Fernando Trujillo Olea
MEDICO ESPECIALISTA EN URGENCIAS**

**Dr. Luis Ulises Mendoza Arce
MEDICO ESPECIALISTA EN URGENCIAS**

Factores de riesgo de mortalidad de la enfermedad COVID-19 en pacientes con diabetes mellitus, ingresados en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar N°1 de Cuernavaca Morelos

Trabajo para obtener el título de especialista en medicina de urgencias presenta :

MARIBEL DEL CARMEN ROMERO GALIDEZ
RESIDENTE DE MEDICINA DE URGENCIAS

PRESIDENTE DEL JURADO

Dr. Roberto Martínez Gutiérrez

Medico no Familiar Especialista en Medicina de Urgencias

SECRETARIO DEL JURADO

Dr. Sergio Alfonso Zárate Guerrero

Medico no Familiar Especialista en Medicina de Urgencias

VOCAL DEL JURADO

Dr Fernando Trujillo Olea

Medico no Familiar Especialista en Medicina de Urgencias

A mis padres, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad ; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este. Me formaron con reglas y algunas libertades, pero al final de cuentas, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos .

A mi hermanos (Karina, Erick y Daniel), que en el día a día con su presencia, respaldo y cariño me impulsaron pasa salir adelante.

Índice

1. - Identificación de los investigadores.....	7
2. Resumen.....	7
3. Marco teórico.....	9
3.1 Marco referencia.....	17
4. Justificación.....	21
5. Planteamiento del Problema	21
6. Objetivo	22
6.1 General.....	22
6.2 Específico	22
7. Hipótesis	24
8. Material y método.....	24
8.1 Diseño.....	24
8.2 Universo de trabajo.....	24
8.3 Lugar donde se desarrollo el estudio.....	24
8.4 Tamaño de muestra.....	24
8.5 Variables a estudiar	26
8.6 Descripción general del estudio.....	32
8.7 Procedimiento.....	32
8.8 Procesamiento de datos	32
8.9 Aspectos estadísticos	32
8.10 Aspectos éticos	34
9. Recursos, financieros y factibilidad.....	35
9.1 Recursos	35
9.2 Factibilidad	36
10. Cronograma de actividades.....	37
11. Análisis estadístico	38
12. Resultados	39
13. Discusión	47
14. Conclusión	54
15. Bibliografía.....	55
16. Anexos	63

Factores de riesgo de mortalidad de la enfermedad COVID-19 en pacientes con diabetes mellitus, ingresados en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar N°1 de Cuernavaca Morelos

Identificación de los investigadores:

Investigador principal:

Nombre: Fernando Trujillo Olea

Unidad de Adscripción: Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez”

Área de trabajo: Enseñanza

Teléfono: 7773155000 **Extensión:** 1119

Correo electrónico: fernando.trujillo@imss.gob.mx

Investigadores Asociados:

Investigador asociado:

Asesor clínico:

Nombre: Dr Luis Ulises Mendoza Arce

Unidad de Adscripción: IMSS: Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez”

Área de trabajo: Urgencias

Categoría: Medico No Familiar (Urgenciólogo)

Teléfono: 5534024137

Correo electrónico: dr.ulises.mendoza@icloud.com

Investigados asociado, Tesista:

Nombre : Maribel del Carmen Romero Galíndez

Unidad de Adscripción: Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez”

Área de trabajo: Urgencias

Categoría: Residente de Urgencias Medico Quirúrgicas

Teléfono: 5534009316

Correo electrónico: dulces_01_10@hotmail.com

Factores de riesgo de mortalidad de la enfermedad COVID-19 en pacientes con diabetes mellitus, ingresados en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar N°1 de Cuernavaca Morelos

Resumen

Título: Factores de riesgo de mortalidad de la enfermedad COVID-19 en pacientes con diabetes mellitus, ingresados en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar N°1 de Cuernavaca Morelos.

Antecedentes: Diferentes estudios han descrito la asociación de la infección por SARS-CoV-2 con otras comorbilidades, con desarrollo tórpido de la enfermedad y mayor morbilidad. Entre las comorbilidades descritas se encuentra como una de las principales la diabetes mellitus, por ser una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial.

Objetivo: Analizar los factores de riesgo de mortalidad, que presentan los pacientes diabéticos con COVID-19 ingresados, en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar N°1 de Cuernavaca Morelos.

Método: Se realizará una cohorte retrospectiva dinámica. Se incluirán expedientes de los pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus (DM) que cuenten con prueba de reacción en cadena de polimerasa positiva para SARS-CoV-2, hombres o mujeres mayores de 18 años, ingresados en el HGR 1 Morelos. Los participantes se clasificarán de acuerdo a los factores de riesgo que podrían guardar relación con la muerte por COVID-19 y se seguirán durante su estancia hospitalaria para cuantificar cuales de ellos presentan muerte por COVID-19. Se calculará la tasa de mortalidad para los grupos expuesto y no expuesto al factor de riesgo bajo estudio, ajustado por el efecto de la gravedad del paciente.

Recursos: Se ocuparan hojas de papel e impresión (impresora y computadora) para la impresión de copias de instrumento de recolección. Computadoras con acceso a sistema SIOC, para sección de los pacientes con criterios para participación en este estudio , así como iLab para recabar resultados de laboratorio. Computadora para redacción de protocolo, procesamiento de resultados y gráficas.

Infraestructura: Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1. Laboratorios designados para el procesamiento de RT-PCR

Experiencia del grupo: El investigador principal Dr. Fernando Trujillo Olea a llevado acabó múltiples protocolos de investigación en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1.

Tiempo de realización del estudio: Se comenzará a partir de la aprobación del Comité de Ética de Investigación en Salud y al Comité Local de Investigación en Salud, en un periodo de 7 meses.

Productos esperados: Solicitud a revistas médicas con la finalidad de publicar el estudio de investigación.

Palabras clave: Diabetes mellitus , COVID 19, SARS-CoV-2, mortalidad.

Marco teórico

● Introducción

En diciembre del 2019, en Wuhan, se detectó, un grupo de pacientes con enfermedad respiratoria severa, cuya causa era desconocida. Por lo que el 31 de diciembre de 2019, el Chines Center for Disease Control and Prevention (el CCDC) y las autoridades de salud de la ciudad de Wuhan lo reportaron como un brote de causa desconocida (1). Posteriormente, el 11 de enero el CCDC divulgó la secuencia genética, de un nuevo coronavirus que era la causa del brote previamente reportado. Este coronavirus fue llamado más tarde como Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (2) y a la enfermedad causada por este virus se le nombró como “Coronavirus-19” (COVID-19) (3). Para el 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró la pandemia de COVID-19 (4).

Los pacientes hospitalizados por COVID-19, comparados con los pacientes que no requirieron de hospitalización, eran de mayor edad y presentaban comorbilidades, incluían diabetes mellitus (DM), obesidad, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, cáncer y estados de inmunodeficiencia, que fueron asociados a mayor severidad de la enfermedad y mayor riesgo de mortalidad (5).

● Epidemiología

■ Epidemiología SARS-CoV-2

Desde su descubrimiento en diciembre de 2019, hasta la actualidad, julio del 2021, el COVID-19 se ha extendido hasta 223 países y territorios, al rededor del mundo. Se han reportado 186,638,285 casos confirmados y 4,035,037 defunciones. En México se han confirmado 2,593,574 casos totales y 235,058 defunciones totales por COVID-19. En el estado de Morelos, en total se han registrado 35,402 casos, con 3,581 defunciones. La tasa de letalidad del 2.2% (6).

■ Epidemiología de diabetes mellitus

En 2018 la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 (ENSANUT 2018), reportó la prevalencia de diabetes en México en mayores de 20 años y más fue del 10.3% (11.4% en mujeres y 9.1% en hombres). Por estado los que reportaron la mayor proporción de casos fueron Campeche (14%), Tamaulipas (12.8%), Hidalgo (12.8%), Ciudad de México (12.7%) y Nuevo León (12.6%). (7) Para el 2019 el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó a la diabetes mellitus como la segunda causa de muerte en México, solo por debajo de las enfermedades del corazón. Se reportaron 104,354 de muertes por diabetes mellitus (8).

El estudio de Bello-Chavolla el cual se realizó en pacientes con COVID-19 y diferentes comorbilidades, en población mexicana encontró que la mortalidad fue mayor en pacientes que cursaban con COVID-19 con diabetes mellitus al compararlo con pacientes sin diabetes (21.8% vs 7.7%) (9).

- **Relación de peor evolución clínica en pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus**

Se ha observado una susceptibilidad aumentada de los pacientes con diabetes mellitus en las epidemias previas de coronavirus. Por ejemplo, en el pasado brote de neumonía por síndrome respiratorio agudo severo (SARS), los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) preexistente desarrollaban malos resultados de la enfermedad, siendo mayor el porcentaje de pacientes con DM2 que murieron que los que sobrevivieron (10). Por otra parte, muchos estudios han mostrado que la diabetes es una de las principales comorbilidades que se asocia a una peor progresión de la enfermedad COVID-19 y mayor mortalidad de la misma (11).

El meta-análisis realizado por Huang I, Et al, mostró una asociación entre diabetes y peores resultados en los pacientes con COVID-19, que incluía, mortalidad, COVID-19 severo, SIRA y progresión de la enfermedad. Mostró que la DM se asoció con mortalidad (con un cociente de riesgo (RR) de 2.12 [1.44, 3.11], $p < 0.001$), COVID-19 severo (RR 2.45 [1.79, 3.35], $p < 0.001$) SIRA (RR 4.64 [1.86, 11.58], $p = 0.001$), y progresión de la enfermedad (RR 3.31 [1.08, 10.14], $p = 0.04$) (12).

En otro meta-análisis realizado por Bo L, Et al se encontró que la incidencia de pacientes con DM 2, en paciente con COVID-19 en la terapia intensiva fue dos veces mayor que en los que no se encontraba en la terapia intensiva (13).

Un estudio observacional retrospectivo, realizado por Bode et al, de 88 hospitales de Estados Unidos, que incluye 570 pacientes encontró una mortalidad de 28.8% en pacientes diabéticos comparado con 6.2 % en pacientes sin diabetes, lo que mostró una mortalidad significativamente más alta ($p < .001$) (14).

● **Características del virus**

El Virus SARS-CoV-2 pertenece a la familia de Coronavirus, que son virus de ARN positivo (15).

En la familia de los coronavirus, se conocen 7 que causan enfermedad en humanos (16). Hasta el momento, de estos siete virus únicamente dos se asociaban a enfermedad severa, causando brotes de neumonía el SARS-CoV-1 en noviembre de 2002 en Guangdong China y el MERS-CoV en junio de 2012 (17).

■ **Transmisión**

Hasta el momento se ha documentado que la transmisión del virus puede darse a través de gotas respiratorias, contacto directo, aerosoles y contacto con superficies infectadas con el virus (14).

● **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas, se encuentran en un rango desde un resfriado común hasta manifestaciones más severas como bronquitis, neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo, falla orgánica múltiple, y muerte. Se cree que el COVID-19, en aquellos bajo condiciones de salud o con comorbilidad, tiene un progresión rápida y severa, que conlleva a la muerte (18).

La severidad de la infección por SARS-CoV-2 depende del sistema del individuo infectado, se expresa en un rango de leve, moderada o severa (19).

Los síntomas se presentan entre los 2-14 días después de la exposición, de acuerdo a la CDC (20).

- **Patogenia**

Dentro de las hipótesis descritas para tratar de explicar la asociación, entre COVID-19 y DM 2, y los resultados adversos, encontramos las siguientes teorías:

La glucemia elevada promueve la síntesis y la elevación de citocinas inflamatorias liderado por estrés oxidativo que media la inflamación tisular. La inflamación crónica es un mecanismo que puede contribuir a promover peores resultados en la infección, además la hiperglucemia se asocia con disfunción de proliferación de linfocitos y de la función de neutrófilos (21).

Resultado de la elevación de hormonas contrarreguladoras como el glucagón, cortisol y epinefrinas, citocinas proinflamatorias como interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF α), que contribuyen a la tormenta de citocinas (22).

El receptor ACE2, es el receptor funcional del virus SARS-CoV-2(23). Se ha encontrado un incremento significativo de ACE2 en pulmón, sangre, páncreas y corazón de ratones con DM 2(24). Lo que podría predisponer a pacientes diabéticos a la infección por SARS-CoV-2. Ya que podría significar una mayor afinidad del receptor celular y entrada del virus más eficiente con menor aclaramiento viral (25).

Adicionalmente, la conexión entre SARS-CoV-2 y ACE2 en personas con hiperglucemia descontrolada puede ser importante en la patogenia de COVID-19. Existen cambios en la glicosilación de ACE2, como en la proteína viral 2, ambos posiblemente por la hiperglucemia, pueden alterar la unión de ACE2 y la respuesta inmune en contra del virus (26).

Las investigaciones por SARS-CoV-1 encontraron cambios en el páncreas endocrino y exocrino en pacientes que no presentaban previamente diabetes, lo que sugiere que eran la causa de diabetes. Aunque aún no se han realizado estudios para SARS-CoV-2, se piensa que esta es una característica que podrían compartir (27).

Por otra parte, la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) es una glicoproteína transmembrana tipo II, que se expresa en muchos tejidos, incluyendo células inmunes. La expresión de DPP4 es alta en tejido adiposo y se correlaciona directamente con la inflamación de adipocitos y la resistencia de insulina (28).

El DPP4 es el receptor de entrada del MERS-CoV y podría participar en la patogénesis del SARS-CoV-2 pese a que no sea el receptor primario (29).

La lesión del endotelio de la microvasculatura, puede jugar un rol crítico en la patología del COVID-19, causado por el virus SARS-CoV-2. La diabetes tipo 2 (DM2) se asocia con activación endotelial y disfunción final de los vasos, resultando en neuropatía, retino, nefropatía y neuropatía. Los defectos en la membrana, presentes en pacientes diabéticos pueden asociarse a la rápida progresión de COVID-19 en pacientes diabéticos (30).

La diabetes mellitus se ha asociado con un incremento de furina, que es una proteasa tipo 1 de unión a membrana, que está involucrada en la entrada del coronavirus a la célula. El incremento de furina puede facilitar la replicación viral (31).

● **Complicaciones en pacientes con diabetes mellitus y COVID-19**

En los pacientes con COVID-19 se ha encontrado una alta prevalencia de cetoacidosis (32), misma que incrementa la severidad de la infección (33). Además, se ha descrito que la hiperglucemia se presenta antes de los síntomas respiratorios en los pacientes con COVID-19(34).

Otra de las características observada es que los pacientes requieren de dosis de insulina muy elevadas para control de la glucemia, al presentar descompensación. Incluso, se cree que puede existir una disminución de secreción de células beta de insulina en pacientes con COVID-19 (34).

Se ha observado también un número mayor de eventos trombóticos en pacientes con diabetes mellitus y COVID-19, un suceso esperado ya que la diabetes mellitus es una enfermedad en la que el riesgo de trombos es frecuente (35).

Una de las complicaciones crónicas de los pacientes con diabetes mellitus es la enfermedad renal crónica, este hecho asociado a que en el COVID-19 se observa lesión renal aguda (LRA) con frecuencia, pone en mayor riesgo a los pacientes con COVID-19 y DM para presentar LRA (36).

Se encontró que entre los pacientes con daño miocárdico por COVID-19, el 30% también padecían diabetes, al compararse con los pacientes que no presentaron daño miocárdico, solamente el 8.9% que padecían diabetes (37).

- **Características de laboratorio**

El nivel elevado de glucosa se ha asociado a mayor mortalidad, el metaanálisis realizado por Yang Y. y colaboradores incluyó 10 estudios en los cuales se compararon los niveles de glucosa en dos grupos, uno con glucosa controlada y otro con glucosa descontrolada. En el grupo con nivel de glucosa sérica descontrolada la mortalidad fue significativamente mayor (OR=3.45,95%, CI,2.26-5.26, P=0.015). La mayoría de los estudios describían la glucemia mayor de 7 mmol / l (126mg/dl) como descontrol. Se ha encontrado que niveles mayores de glucosa sérica en ayunas de 10mmol/L (180.18mg/dl), tienen mayor riesgo de mortalidad. El dímero D mayor o igual a 1,5 µg/mL se asociaba a mayor riesgo de mortalidad (38).

El estudio realizado por Zhou F encontró en los pacientes con COVID-19 , que los factores que se asociaron significativamente con mortalidad fueron linfopenia (linfocitos menor de $0.08 \times 10^9/L$) ($p < 0.02$) , leucocitosis (leucocitos mayor de $10 \times 10^9/L$) ($p < 0.0001$) además de niveles elevados de ALT (mayor de 40 U/L) ($p = 0.0018$) , lactato deshidrogenasa (mayor de 245 U/L) ($p = 0.0002$), troponina I de alta sensibilidad (mayor de 28pg/ml) ($p < 0.0001$), creatinina cinasa (> 185 U/L) ($p = 0.043$), dímero D ($> 1 \mu g/mL$) ($p < 0.0001$), ferritina sérica ($> 300 \mu g/mL$) ($p = 0.0038$) tiempo de protrombina (> 16) ($p = 0.019$), creatinina ($> 33 \mu mol/L$) , ($p = 0.048$)(39).

En el estudio realizado por Kim y colaboradores en Corea, que incluye pacientes con COVID-19, al comparar pacientes diabéticos que fallecieron con los que sobrevivieron mostró que el conteo de leucocitos más elevado ($p < 0.01$), mayor concentración elevada de hemoglobina ($p < 0.05$), cuenta plaquetaria menor ($p < 0.05$) , concentración de albumina más baja ($p < 0.01$) y

mayor elevación de aspartato aminotransferasa ($p < 0.05$), se asociaron a riesgo de muerte en participantes diabéticos (42).

● Factores de riesgo de mortalidad

En el estudio realizado por Yang y colaboradores al comparar pacientes con COVID-19 sobrevivientes y no sobrevivientes, los pacientes no sobrevivientes eran mayores (edad media 70 años vs 46 años, $p < 0.001$), tenían más frecuentemente enfermedades crónicas (diabetes 36.1% vs 10.6%, $p < 0.001$), hipertensión (52.8% vs 18.8% $p < 0.001$), enfermedad cardiovascular (25% vs 4.7% $p < 0.001$) enfermedad cerebrovascular (7.4% vs 0.0% $p = 0.010$). Además al comparar pacientes diabéticos sobrevivientes con diabéticos no sobrevivientes, los no sobrevivientes tenían mayores niveles de conteo de leucocitos (mediana 9.09 vs 4.93 $\times 10^9/L$, $p = 0.004$), conteo de neutrófilos (mediana 8.04 vs 3.23 $\times 10^9/L$, $p = 0.001$), proteína C reactiva (mediana 97.2 vs 13 mg/L $p < 0.01$), procalcitonina (media 0.38 vs 0.05 ng/ml, $p < 0.01$), ferritina (media 1612.0 vs 432.5 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.001$), receptor de IL-2 (media 1180 vs 541 U/mL, $p = 0.001$), TNF α (mediana 12.8 vs 7.3 pg/mL, $p = 0.022$) y menor nivel de conteo de linfocitos (mediana 0.50 vs 0.94 $\times 10^9/L$, $p = 0.024$) menores niveles de albumina (mediana 31 vs 37.2 g/L, $p = 0.001$), mayor nivel de bilirrubina total (13.4 vs 7.5 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0.007$), creatinina cinasa (mediana 207 vs 76.5 U/L, $p = 0.013$), deshidrogenasa láctica (mediana 501 vs 237 U/L, $p < 0.001$), nitrógeno ureico (mediana 9.5 vs 2.9 mmol/L, $p < 0.001$), creatinina (mediana 88 vs 65 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0.014$), troponina I (mediana 43.1 vs 1.9 pg/mL, $p < 0.001$), NT-proBNP (mediana 970 vs 46 pg/mL, $p < 0.001$), tiempo de protrombina (mediana 15.2 vs 13.6, $p = 0.007$), dímero d (4.95 vs 0.41 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.001$) (38).

En el estudio realizado por Feng J y colaboradores encontró que en los pacientes diabéticos con COVID-19 al comparar pacientes que murieron con los sobrevivientes, los pacientes que fallecieron eran mayores (mediana 76 años vs 63 años, $p < 0.05$) y fue más frecuente que presentaran hipertensión (83.9% vs 50%, $p < 0.05$), enfermedad cardiovascular (45.2% vs 14.8%, $p < 0.05$). La cuenta de linfocitos (mediana 0.7 vs 1.2 $\times 10^9/L$, $p < 0.05$), la concentración de dímero D (mediana 2,545 vs 495 mg/L, $p < 0.05$), nivel de triglicéridos (mediana 1.6 vs 1.3 mmol/L, $p < 0.05$), la saturación de oxígeno

(mediana 89 vs 97, $p < 0.05$), glucosa (mediana 12.7 vs 8.5 mmol/L, $p < 0.05$), conteo de células blancas (mediana 8 vs $5.4 \times 10^9/L$, $p < 0.05$), creatinina (mediana 85.5 vs 61.8 micromol/L, $p < 0.05$) fue diferente en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes (44).

En el estudio de Ciardullo y colaboradores, realizado en pacientes con COVID-19, en Italia, en el que se compararon pacientes con diabetes y sin diabetes, encontró que los pacientes que fallecieron presentaban como características de laboratorio en el momento de su admisión menor nivel de linfocitos (0.91 vs $1.13 \times 10^9/L$, $p < 0.001$), menor conteo de plaquetas (196 vs $242 \times 10^9/L$, $p < 0.001$), proteína C reactiva mayor (141 vs 79 mg/l, $p < 0.001$) y niveles de deshidrogenasa láctica mayores (822 vs 527 U/l, $p < 0.001$). Al comparar pacientes con diabetes y sin diabetes, los diabéticos fueron mayores (74 vs 71 años, $p = 0.518$), padecían además de EPOC (RR 1.82 [95% CI 1.13–2.35]) (43).

El estudio realizado por Bello-Chavolla, reunió información de la Secretaría de Salud de la Dirección General de Epidemiología, tomando en cuenta 177,133 reportes de pacientes con COVID-19, en el que se observaron 51 633 pacientes con SARS-CoV-2 entre los que se reportaron 5,332 muertes, hasta el 18 de marzo del 2020. Se encontró que los factores que se asociaban a aumento de mortalidad por COVID-19 eran edad mayor de 65 años ($p =$ menor de 0.01), diabetes mellitus (p menor de 0.001), obesidad (p menor de 0.001), enfermedad renal crónica (p menor de 0.001), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (p menor de 0.001) (9).

En el estudio realizado por Zhou F y colaboradores en Wuhan, que tomó en cuenta a 191 pacientes con COVID-19 determinó que la edad (mayor de 65 años, p menor de 0.0001), linfopenia (conteo de linfocitos menor de 0.8×10^9 xL, p menor de 0.0001), leucocitosis (conteo de leucocitos en sangre mayor de 10×10^9 x L, p menor de 0.0001) y ALT elevado (mayor de 40 U/L, $p = 0.005$), deshidrogenasa láctica (mayor de 245 U/L, p menor de 0.0001), troponina I cardíaca de alta sensibilidad (mayor de 28 ng/mL, p menor de 0.0001), creatinina cinasa (mayor de 185 U/L, $p = 0.0010$), dímero-D (mayor

de 1 microg/L, p menor de 0.0001), ferritina sérica (mayor de 300 micro/ L , p menor de 0.0001)(39).

Marco referencial

Se han realizado estudios alrededor del mundo en los cuales se han analizado las características de los pacientes con diabetes mellitus y COVID-19, uno ellos es el realizado por Zhan Y y colaboradores que fue un estudio de cohorte retrospectivo observacional, hecho en China. Que comparaba pacientes diabéticos y no diabéticos. Se encontró que en los pacientes con diabetes fue más probable desarrollar enfermedad severa o crítica (P=0.028) con mayores complicaciones incluidas síndrome de distrés respiratorio agudo (38.1% vs. 19.5%, P = 0.001), lesión cardíaca aguda (14.5% vs. 5.1%, P = 0.016), mayor necesidad de antibioticoterapia (74.6% vs. 59.0%, P=0.026), ventilación mecánica invasiva y no invasiva (P = 0.037). Los pacientes con diabetes tuvieron una mayor tasa de letalidad que aquellos sin diabetes (11.1% vs. 4.1%, P = 0.039) (44).

El estudio retrospectivo de cohorte realizado en China por Shan J. y colaboradores incluyó pacientes con COVID-19, y comparó resultados entre pacientes no diabéticos y diabéticos. Dicho estudio encontró que los pacientes con diabetes tuvieron una mayor mortalidad (20.2% vs 8.0 % , p = 0.001), mayores niveles de neutrófilos (mediana 3.86 vs 3.29 x 10⁹/L p=0.014) , bilirrubina total (mediana 9.7 vs 7.5 micromol/L, p<0.01), nitrógeno ureico sérico (mediana 5.09 vs 4.3 mmol/l, p=0.001), troponina I (mediana 0.012 vs 0.008 ng /ml, p <0.01) , proteína C reactiva (mediana 33.5 vs 15.45 mg/l, p=0.008), procalcitonina (mediana 0.10 vs 0.05, <0.01) y dímero- D (0.31 vs 0.19 microg/L, p=0.033) y menores niveles de linfocitos (mediana 5.63 vs 5.08 x 10⁹/L, p=0.032) y albúmina (mediana 35.5 vs 37.5 g/dL, p=0.035) (41) .

Otro de los estudios realizado en China, por Fenj J y colaboradores es de cohorte retrospectivo en pacientes con COVID-19 en el cual se identificaron más casos fatales (20.3% frente a 10.5%, p<0.05) en pacientes con COVID-19 con diabetes que en los pacientes sin diabetes. En este estudio también se observó que un número mayor de pacientes con diabetes presentaban

hipertensión (índice de riesgo [HR] 2,50, IC del 95%: 1,30-4,78), enfermedad cardiovascular (HR 2,24, IC del 95%: 1,19 a 4,23), enfermedad pulmonar crónica (HR 2,51, IC del 95%: 1,07 a 5,90), (todos con valores de $p < 0.05$), niveles más bajos de colesterol (3,8 vs. 4,1 mmol / L), PaO₂ (68,5 frente a 88,0 mmHg) y recuento de células CD81 (164,0 frente a 242,0 / ml), y niveles más altos de glucosa en sangre (9,4 vs. 5,7 mmol / L) y procalcitonina (0,06 vs. 0,05 ng / ml) (todos los valores de $p = 0.05$)(45).

En el estudio retrospectivo realizado por Kim, M, y colaboradores en Corea. Se encontró que la diabetes incrementó el riesgo de mortalidad, en pacientes con diabetes y mayores de 70 años (HR, 3.29; 95% CI, 1.72 a 6.32), pero su presencia no aumentó la mortalidad en pacientes menores de 70 años (HR, 1.06; 95% CI, 0.36 a 3.32) (41).

El estudio realizado por Yang Y y colaboradores incluyó 198 participantes de los cuales 48 presentaban diabetes y 145 no la presentaban. Quienes tenían diabetes, comparados con los que no tenían diabetes, presentaba más comorbilidades, hipertensión (50% vs 33.8% $p = 0.045$), enfermedad cardiovascular (27.1 vs 12.4% $p = 0.016$) y enfermedad cerebrovascular (10.4% vs 2.1% $p = 0.574$). Comparado con pacientes sin diabetes, los diabéticos requirieron mayor ingreso a UCI (66.7% vs 41.4%, $p = 0.002$), requirieron apoyo mecánico ventilatorio (81.3% vs 49% $p < 0.001$) y tuvieron mayor mortalidad (81.3% vs 47.6%, $p < 0.001$), mayores niveles de conteo leucocitario (mediana 7.99×10^9 /L vs 5.55×10^9 /L, $p = 0.001$), conteo de neutrófilos (mediana 7.25×10^9 /L vs 3.94×10^9 /L, $p < 0.001$), proteína C reactiva (mediana 75.5 vs 43.3 mg/dL, $p = 0.004$), procalcitonina (mediana 0.16 vs 0.09, $p = 0.001$), ferritina (mediana 1373.0 μ g/L vs 630.5 μ g/L, $p = 0.001$), receptor de IL-2 (mediana 1098 U/mL vs 649 U/mL, $p = 0.002$), IL-6 (mediana 47.08 pg/mL vs 16.4 pg/mL, $p = 0.006$), IL-8 ($p = 0.032$), TNF- α (mediana 11.3 vs 8.3 pg/mL, $p = 0.023$), dímero D (mediana 2.6 μ g/mL vs 1.2 μ g/L, $p = 0.012$), deshidrogenasa láctica (mediana 132 U/ L vs 106.3, $p = 0.011$)(38).

El estudio realizado por Liu Z. y colaboradores, hecho en pacientes de Wuhan, China, que incluyó pacientes con COVID-19 de los cuales 128 no

tenían diabetes y 64 pacientes con diabetes. Al comparar los dos grupos, los pacientes con diabetes mostraron una velocidad de empeoramiento (en este estudio empeoramiento se refirió a mortalidad y traslado a terapia intensiva) durante la hospitalización que fue significativamente más alta comparado con los pacientes sin diabetes (mediana 18.8% vs 7.8%, $p=0.025$), también presentaban mayor nivel de glucosa sérica (mediana 8.6 vs 5.7 mmol/L, $p<0.001$), mayores niveles de hemoglobina glicosilada (mediana 8.1 vs 6.3%, $p<0.001$), conteo de leucocitos (mediana 6.1 vs 5.3 x 10⁹/L, $p=0.002$), mayor porcentaje de neutrófilos (73.5 vs 6.4% $p=0.001$), mayor incidencia de linfopenia (porcentaje 53.1 vs 33.6 % $p=0.009$) y mayores niveles de NT-proBNP (mediana 194.5 vs 113.5 pg/ml , $p=0.032$). Dentro de los marcadores de inflamación, la proteína C reactiva fue mayor en pacientes con diabetes mellitus (media 39.3 vs 7.6 mg/ml, $p=0.006$) y en el nivel de procalcitonina (mediana 0.1 vs 0.1 ng/ml , $p=0.085$) no se encontró diferencias (40).

Cabe resaltar que el estudio realizado en Italia, por Ciardullo, hecho en pacientes hospitalizados con COVID-19, comparaba pacientes con diabetes mellitus y sin diabetes mellitus, la mortalidad en ambos grupos de pacientes no mostró diferencia (36.2% vs 38%, $p=0.22$), la comparación de pacientes con diabetes y sin diabetes, se detectó mayor presencia de hipertensión (82.1%, vs 60.9%, $p=0.001$) y enfermedad renal crónica (23.2% vs 10.5%, $p=0.005$) (43).

Justificación

La infección por SARS-CoV-2 se convirtió en un motivo de mortalidad y morbilidad muy grande en un tiempo corto desde su descubrimiento en diciembre del 2019, hasta julio del 2021 con un total de 186,638,285 casos confirmados y 4,035,037 defunciones en el mundo. En el estado de Morelos hasta julio del 2021, se han confirmado 35,402 casos, con una mortalidad de 3,581 casos. Diferentes estudios han demostrado que existe una mayor mortalidad en pacientes diabéticos, por ejemplo, el estudio de Bello-Chavolla, que se realizó en pacientes hospitalizados con COVID-19, mostró una mortalidad de 21.8% contra 7.7% en el resto de los pacientes.

Sin embargo, aún no se ha establecido cuales son los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con diabetes mellitus y COVID-19, además en México no se han realizado estudios que incluyan a pacientes con diabetes y que determinen cómo se comportan los factores de riesgo de mortalidad, tanto clínicos como de laboratorio, para los pacientes con diabetes.

Este estudio pretende describir las características de los pacientes con diabetes mellitus y COVID-19, y encontrar los principales factores de riesgo de presentar mortalidad ya que la diabetes mellitus es una enfermedad de alta prevalencia en la población mexicana.

El reconocer los factores de riesgo nos servirá para detectar de manera temprana a los pacientes que tienen más riesgo de mortalidad.

Se pretende difundir, los resultados en una publicación científica.

Planteamiento del problema

El COVID-19, es la enfermedad causada por la infección por el virus SARS-CoV-2. Infección que fue descubierta inicialmente en pacientes en China, en diciembre de 2019, hasta fechas actuales, julio del 2021, el COVID-19 se ha extendido hasta 223 países, al rededor del mundo. Hasta julio del 2021, se han reportado 186,638,285 casos confirmados y 4,035,037 defunciones. En México se han confirmado 2,593,574 casos totales y 235,058 defunciones totales por COVID-19. El estudio realizado por Bello-Chavolla en población mexicana en paciente con COVID-19, encontró que la mortalidad de los

pacientes hospitalizados por COVID-19 es hasta del 21.8% en pacientes con diabetes mellitus comparado con pacientes no diabéticos que fue del 7.7%

La diabetes mellitus en la actualidad es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia, en la población mexicana la presencia de diabetes, es muy alta. En 2018, la prevalencia de pacientes diabéticos en mayores de 20 años fue de 10.3%.

Dentro de las teorías que explican la causa de mayor mortalidad por diabetes en pacientes con COVID-19 se ha observado que existe mayores niveles de citocinas en paciente con diabetes mellitus y COVID-19. Además de que la diabetes es un estado de inflamación crónica, lo que potencializaría los efectos del virus SARS-CoV-2. Se observó previamente que los pacientes con diabetes mellitus presentan mayores niveles de receptor ACE2 (receptor del virus SARS-CoV-2) así como mayor presencia de DPP-4 que es otro receptor que podría participar e unión de SARS-CoV-2. Y, por último, dentro de la patogenia del COVID-19, existe daños al endotelio microvascular un fenómeno que también se ha observado en la diabetes mellitus, lo que puede acelerar la enfermedad COVID.19.

Hasta el momento algunas recomendaciones para tratar de disminuir la mortalidad por COVID-19 y diabetes son el adecuado control de la glucosa en pacientes diabeticos y seguimiento médico de pacientes con diabetes y COVID-19, que puede realizarse con recursos electrónicos, como lo son correo electrónico o seguimiento mediante mensajes en celular.

Al ser una enfermedad de reciente inicio, la relación entre COVID-19 y diabetes mellitus, y sus factores de riesgo de mortalidad aún no se conoce ampliamente, pese a que se han llevado a cabo algunos estudios en otras poblaciones, que se orientan a las características de estos pacientes, en México las investigaciones aún no se han enfocado en las características de los pacientes con diabetes mellitus. Por lo que aún no se conoce exactamente cuáles son los factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 en pacientes diabéticos en México.

Los niveles de leucocitos, neutrófilos, plaquetas, linfocitos, creatinina, glucosa, y urea son estudios de laboratorio que se encuentran disponibles en nuestro

medio, por lo que el conocer si son factores de mortalidad para pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus es uno de los objetivos para este estudio.

El presente estudio, describirá las características que comparten los pacientes con diabetes mellitus y COVID-19, para identificar los principales factores de riesgo de mortalidad con el fin de detectar tempranamente a los pacientes con mayor posibilidad de fallecer, y determinar prontamente aquellos que deben hospitalizarse.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo de mortalidad, que presentan los pacientes diabéticos con COVID-19 ingresados, en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar N°1 de Cuernavaca Morelos.

Objetivo

● Objetivo general

Analizar los factores de riesgo de mortalidad, que presentan los pacientes diabéticos con COVID-19 ingresados, en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar N°1 de Cuernavaca Morelos.

● Objetivos específicos

- ◆ Estimar si la edad mayor de 65 años, la presencia de comorbilidades como antecedentes de hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma en pacientes con COVID 19 y DM representan un factor de riesgo de mortalidad.
- ◆ Estimar si el nivel de creatinina mayor de 1.5mg/dL y glucosa mayor de 180mg/dl en COVID-19 y DM representan un factor de riesgo de mortalidad.
- ◆ Estimar si el conteo leucocitos mayor de $10 \times 10^9/L$, linfocitos menores de $0.8 \times 10^9/L$, plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$ y neutrófilos mayor de $6.3 \times 10^9/L$ en COVID-19 y DM representan un factor de riesgo de mortalidad.

Hipótesis

La edad superior de 65 años , la presencia de hipertensión arterial sistémica, EPOC , asma , los niveles mayores de glucosa de 180mg/dl, creatinina 133micromol/l y urea al ingreso hospitalario los niveles mayores o iguales de leucocitos de $10 \times 10^9/L$ y neutrófilos de $6.3 \times 10^9/L$ al ingreso hospitalario y los niveles menores de linfocitos de $0.8 \times 10^9/L$ y plaquetas de $100 \times 10^9/L$ al ingreso hospitalario , representan un mayor riesgo de mortalidad que los pacientes que no presentan estas características .

Material y métodos

- **Diseño**

Cohorte retrospectiva dinámica.

- **Universo de trabajo**

Expedientes de los pacientes ingresados en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No.1 “Lic. Ignacio García Téllez” por COVID-19 y diabetes mellitus.

- **Lugar donde se desarrollará el estudio**

Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No.1 “Lic. Ignacio García Téllez” en el área de urgencias y hospitalización.

- **Tamaño de muestra**

Incluirá a todos los pacientes ingresados en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No.1 “Lic. Ignacio García Téllez” que cumplan con los criterios de inclusión de mayo de 2020 a mayo del 2021.

- **Criterios de selección**

- a) Criterios de inclusión

- ◆ Prueba de reacción en cadena de polimerasa positiva para SARS-CoV-2 o prueba rápida de detección de antígenos de SARS-CoV2 positiva, hombres o mujeres mayores de 18 años, ingresados en el HGR 1 Morelos con antecedente de diabetes mellitus.

- b) Criterios de eliminación.

- ◆ Pacientes en quienes no se obtuvieron o no se mencionan todos los resultados de laboratorio que incluye el estudio, que se desconoce si padece o no se menciona si padecen o no alguna de las comorbilidades que incluye el estudio o se desconoce edad.

C) Criterios de exclusión

- ◆ Ninguno

VARIABLES A ESTUDIAR.

Variables	Clasificación			Definición		Indicador
	Función	Tipo	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	
Duración de estancia intrahospitalaria	Independiente	Cuantitativa		Número de días que, , permanecen los pacientes internados en el hospital.	Días de estancia intrahospitalaria que se cuantificara desde fa fecha y hora de ingreso a urgencias , hasta la fecha y hora de egreso del hospital por cualquier causa	Numero de días de estancia intrahospitalaria
Hipertensión arterial sistémica	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	La hipertensión arterial sistémica es un síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras \geq 140/90 ml/Hg.	Antecedente de hipertensión arterial reportada en el expediente clínico	Si No
Asma	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la que participan diversas células y mediadores químicos; se acompaña de una mayor reactividad traqueobronquial (hiperreactividad de las vías aéreas), que provoca en forma recurrente tos, sibilancias, disnea y aumento del trabajo respiratorio, principalmente en la noche o en la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente a una obstrucción extensa y variable del flujo aéreo que a menudo es reversible de forma espontánea o como respuesta al tratamiento	Antecedente de asma reportada en el expediente clínico	Si No
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se caracteriza por unos síntomas respiratorios y una limitación del flujo aéreo persistentes, que se deben a anomalías de las vías respiratorias y/o alveolares causadas generalmente por una exposición importante a partículas o gases nocivos	Antecedente de EPOC reportada en el expediente clínico	Si No
Enfermedad Renal crónica ERC	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Enfermedad Renal Crónica se define como una disminución de la función renal demostrada por la tasa de filtrado glomerular (GFR) de menos de 60 mL/min en 1.73m ² , o por marcadores de daño renal, o ambas, de al menos 3 meses de duración, sin tomar en cuenta la	Antecedente de ERC reportada en el expediente clínico	Si No

				causa subyacente		
Gravedad de enfermedad al ingreso	Independiente	Cualitativa	Ordinal	<p>Enfermedad leve: Paciente sintomático que reúne definición de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia.</p> <p>Enfermedad moderada: Adolescente o adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, polipnea) pero sin signos de neumonía severa, incluyendo saturación > o igual a 90% al aire ambiente .</p> <p>Enfermedad severa: Adolescentes o adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) mas uno de los siguientes: frecuencia respiratoria mayor de 30 por minuto; distrés respiratorio severo o SpO2 menor de 90 al aire ambiente .</p> <p>Enfermedad crítica:</p> <p>■ Síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) :</p> <p>Inicio : Una semana de daño clínico conocido (ej. neumonía) o nuevo o empeoramiento de síntomas respiratorios.</p> <p>Imagen torácica: (radiografía, tomografía computarizada, o ultrasonido pulmonar): opacidades bilaterales, no explicadas por sobrecarga de volumen, colapso pulmonar o lobar , o nódulos.</p> <p>Infiltrados de origen pulmonares: Falla respiratoria no explicada completamente por falla cardíaca o sobrecarga de volumen , Necesario evaluación objetivo (ej. ecocardiografía) para excluir causa hidrostática o infiltrados/edema , sin factores de riesgo presente.</p> <p>Deterioro de la oxigenación en adultos .</p> <p>ARDS leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$).</p> <ul style="list-style-type: none"> ARDS Moderado : $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ 	<p>Enfermedad leve: Paciente sintomático que reúne definición de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia.</p> <p>Enfermedad moderada: Adolescente o adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, polipnea) pero sin signos de neumonía severa, incluyendo saturación > o igual a 90% al aire ambiente .</p> <p>Enfermedad severa: Adolescentes o adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) mas uno de los siguientes: frecuencia respiratoria mayor de 30 por minuto; distrés respiratorio severo o SpO2 menor de 90 al aire ambiente .</p> <p>Enfermedad crítica:</p> <p>■ Síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) :</p> <p>Inicio : Una semana de daño clínico conocido (ej. neumonía) o nuevo o empeoramiento de síntomas respiratorios.</p> <p>Imagen torácica: (radiografía, tomografía computarizada, o ultrasonido pulmonar): opacidades bilaterales, no explicadas por sobrecarga de volumen, colapso pulmonar o lobar , o nódulos.</p> <p>Infiltrados de origen pulmonares: Falla respiratoria no explicada completamente por falla cardíaca o sobrecarga de volumen , Necesario evaluación objetivo (ej. ecocardiografía) para excluir causa hidrostática o infiltrados/edema , sin factores de riesgo presente.</p> <p>Deterioro de la oxigenación en adultos .</p>	<p>Enfermedad leve</p> <p>Enfermedad moderada:</p> <p>Enfermedad severa:</p> <p>Enfermedad crítica:</p>

				<p>mmHg (con PEEP ≥ 5 cmH₂O).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARDS Severo : PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg (con PEEP ≥ 5 cmH₂O).b <p>■ Sepsis:</p> <p>Disfunción orgánica aguda que amenaza la vida y es causada por una respuesta disregulada del huésped a una infección probada o sospechada. Signos de disfunción orgánica incluida: estado mental alterado (delirium) , dificultad respiratoria , saturación de oxígeno baja, gasto urinario bajo, frecuencia cardíaca rápida, pulso débil, extremidades frías o presión arterial baja, piel moteada, evidencia por laboratorio de coagulopatía ,trombocitopenia, acidosis , lactato alto o hiperbilirrubinemia .</p> <p>■ Choque séptico:</p> <p>Adultos, hipotensión persisten a resucitación con volumen , que requiere de vasopresor para manter Presión arterial media $> o = 65$ mm Hg o nivel de lactato sérico >2 mmol>/ L</p> <p>■ Trombosis aguda : Tromboembolismo venoso agudo (ej embolia pulmonar), síndrome coronario agudo , accidente cerebro-vascular agudo .</p>	<p>ARDS leve: 200 mmHg $< PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg (con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH₂O).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARDS Moderado : 100 mmHg $< PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg (con PEEP ≥ 5 cmH₂O). • ARDS Severo : PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg (con PEEP ≥ 5 cmH₂O).b <p>■ Sepsis:</p> <p>Disfunción orgánica aguda que amenaza la vida y es causada por una respuesta disregulada del huésped a una infección probada o sospechada. Signos de disfunción orgánica incluida: estado mental alterado (delirium) , dificultad respiratoria , saturación de oxígeno baja, gasto urinario bajo, frecuencia cardíaca rápida, pulso débil, extremidades frías o presión arterial baja, piel moteada, evidencia por laboratorio de coagulopatía ,trombocitopenia, acidosis , lactato alto o hiperbilirrubinemia .</p> <p>■ Choque séptico:</p> <p>Adultos, hipotensión persisten a resucitación con volumen , que requiere de vasopresor para manter Presión arterial media $> o = 65$ mm Hg o nivel de lactato sérico >2 mmol>/ L</p> <p>Trombosis aguda : Tromboembolismo venoso agudo (ej embolia pulmonar), síndrome coronario agudo , accidente cerebro-vascular agudo .</p> <p>De acuerdo al expediente al ingreso del paciente</p>	
Edad	Independiente	Cuantitativa escalada a cualitativa	Nominal dicotómica	Años que han pasado desde el nacimiento de los pacientes hasta el momento del ingreso hospitalario	Años que han pasado desde el nacimiento de los pacientes hasta el momento del ingreso hospitalario Edad menor de 65 años	Menor de 65 años Igual o mayor de

					Edad igual o mayor de 65 años De acuerdo al estudio de Shang J	65 años
Glucosa	Independiente	Cuantitativa escalada a cualitativa	Nominal dicotómica	La glucosa es el compuesto que sirve de fuente de energía para los seres vivos. La glucosa es una molécula orgánica compuesta por carbono, hidrógeno y oxígeno cuya fórmula es $C_6H_{12}O_6$.	Valor de glucosa sérica tomada las primeras 24 hrs desde ingreso hospitalario. Glucosa elevada . Mayor de 10 mmol/ L = mayor de 180mg/dl De acuerdo a el estudio realizado por yany Y	Mayor de 10 mmol/ L = mayor de 180mg/dl Elevado No elevado
Tipo de egreso hospitalario	Dependiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Egreso por razón distinta de la defunción. Alta del paciente de una institución de salud Egreso por defunción, Egreso del paciente que ha fallecido.	Tipo de egreso hospitalario documentado en el expediente clínico	Por mejoría Por muerte Por alta voluntaria Traslado a otros hospital
Creatinina	Independiente	Cuantitativa escalada a cualitativa	Nominal dicotómica	La creatinina (cr) plasmática es un producto metabólico de la creatina y la fosfocreatina, que se encuentra casi exclusivamente en el músculo, y su producción es proporcional a la masa muscular túbulo renal. Esta secreción aumenta cuando disminuye el FGR, de forma que a menor FGR mayor secreción de Cr. La cifra de Cr plasmática proporciona una medida indirecta del FGR, ya que su concentración aumenta cuando disminuye el FGR.	Valor de creatinina sérica tomada las primeras 24 horas desde ingreso hospitalario Mayor de 133 μ mol/L 1.5mg/dl De acuerdo al estudio realizada por Zhou F.	Elevación de creatinina Mayor de 133 μ mol/L 1.5mg/dl Elevada No elevada
Leucocitosis	Independiente	Cuantitativa escalada a cualitativa	Nominal dicotómica	Los leucocitos son las células nucleadas de la sangre; incluyen a los neutrófilos segmentados y en banda, monocitos, eosinófilos y basófilos que forman parte de la inmunidad innata de cada individuo. Los linfocitos	Cuenta leucocitaria en biometría hemática tomada las primeras 24 desde el ingreso hospitalario	Leucocitosis mayor de $10 \times 10^9/L$.

				corresponden a las células que participan en la inmunidad adaptativa.	Mayor de mayor de $10 \times 10^9/L$. De acuerdo al estudio realizada por Zhou F.	Elevado No elevado
Linfopenia	Independiente	Cuantitativa escalada a cualitativa	Nominal dicotómica	Son agranulocitos que constituyen el 20 a 25% del total de la población de leucocitos circulantes. So células redondas en los frotis sanguíneos. Se dividen en linfocitos b y T, Los linfocitos B son responsable del sistema inmunitario mediado por anticuerpos, mientras que los linfocitos T son responsables del sistema inmunitario mediado por células	Cuenta de linfocitos en biometría hemática tomada las primeras 24 horas de estancia hospitalaria Linfopenia $<0.8 \times 10^9/L$ De acuerdo al estudio realizada por Zhou F.	Linfopenia Disminuido No disminuido Linfopenia $<0.8 \times 10^9/L$
Neutrofilia	Independiente	Cuantitativa escalada a cualitativa	Nominal dicotómica	Son las células blancas sanguíneas más abundantes en humanos. Se caracterizan por la forma multilobulada de su núcleo.	Cuenta de neutrófilos sérica en biometría hemática tomada las primeras 24 horas desde ingreso hospitalaria Neutrofilia Mayor de 6.3 $\times 10^9/L$ De acuerdo al estudio realizado por Yang Y	Mayor de 6.3 $\times 10^9/L$ Elevado No elevado
Trombocitopenia	Independiente	Cuantitativa escalada a cualitativa	Nominal dicotómica	Las plaquetas son células sanguíneas fundamentales para la hemostasia y son las principales implicadas en alteraciones como la trombosis, trastornos hemorrágicos y en eventos trombóticos hereditarios o adquiridos.	Cuenta de plaquetas sérica en biometría hemática tomada las primeras 24 horas de estancia hospitalaria	Trombocitopenia $< 100 \times 10^9/L$ Elevado

					Trombocitopenia < 100 x10 ⁹ /L De acuerdo al estudio realizada por Zhou F.	No elevado
--	--	--	--	--	--	------------

● **Descripción general del estudio**

■ **Procedimiento**

El procedimiento consta de:

- Solicitar a evaluación del protocolo de investigación al Comité de Ética de Investigación en Salud y al Comité Local de Investigación en Salud del Hospital General Regional No 1 con Unidad de Medicina Familiar “Lic. Ignacio García Téllez”.
- Solicitar la carta de anuencia para la revisión de expedientes clínicos al director de la unidad médica.
- Los investigadores seleccionarán del Sistema Institucional de Optimización de Camas (SIOC) los expedientes de los pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus que ingresaron al hospital de mayo de 2020 a mayo de 2021 que cumpla con los criterios de selección.
- Revisar los expedientes médicos seleccionados.
- Escoger aquellos expedientes de los pacientes que cumplen con los criterios de selección.
- Recolección de datos:
 - Registrar edad, datos clínicos, bioquímicos y paraclínicos del expediente clínico en el instrumento de recolección de datos

■ **Procesamiento de datos.**

Los datos del instrumento de recolección, serán descargados en hojas de cálculo de Microsoft Excel®. Los cálculos estadísticos, serán realizados en el paquete de software estadístico Stata®.

■ **Aspectos estadísticos.**

La información, se analizará mediante estadísticas descriptivas.

- I. Variables cualitativas: distribución de frecuencias y frecuencias relativas.
- II. Variables cuantitativas:
 - a. Prueba de normalidad. Método gráfico: para comparar la distribución de “la muestra” con la distribución normal, se utilizará el Q-Q plot; el cual permite graficar los cuantiles de “la muestra” contra los cuantiles de la distribución normal.
 - b. Prueba de normalidad. Método numérico: se aplicará un estadístico de prueba, basado en la combinación del sesgo y la curtosis.

- i. Valor $p > 0.05$: no se rechaza la hipótesis nula de que “la muestra” tiene una distribución normal.
 - 1. H_0 . La muestra = distribución normal ($p > 0.05$)
 - ii. Valor $p \leq 0.05$: se rechaza la hipótesis nula de que “la muestra” tiene una distribución normal.
 - 1. H_a . La muestra \neq distribución normal ($p \leq 0.05$)
 - c. Medidas de tendencia central
 - i. Media: variables con distribución normal
 - ii. Mediana: variables que no tienen una distribución normal
 - d. Medidas de dispersión
 - i. Desviación estándar: variables con distribución normal
 - ii. Rango intercuartílico: variables que no tienen una distribución normal
- III. Análisis de factores de riesgo de mortalidad.
 - a. Los expedientes de los participantes se clasificarán de acuerdo a los factores de riesgo (variable de exposición) que podrían guardar relación con el resultado (muerte por COVID-19). Al inicio del seguimiento, ninguno de los participantes manifiesta el evento en estudio (muerte por COVID-19). Los participantes se seguirán durante su estancia hospitalaria para cuantificar cuales de ellos manifiestan el resultado (muerte por COVID-19).
 - b. Para cada uno de los factores de riesgo bajo estudio, se crearán tablas de contingencia (2 x 2) y se calculará lo siguiente:
 - i. Tiempo-persona en observación (en días).
 - ii. Tasa de mortalidad para los grupos expuesto y no expuesto al factor de riesgo bajo estudio
 - iii. Razón de tasa de mortalidad cruda e intervalos de confianza al 95%
 - iv. Análisis estratificado para explorar la asociación entre cada uno de los factores de riesgo con la muerte por COVID-19, ajustado por el efecto de la gravedad del paciente.

● ASPECTOS ÉTICOS

- ◆ De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en el título segundo, capítulo uno, en el artículo 17, considera a esta investigación sin riesgo ya que se realizara una investigación documental retrospectiva, que no realizará ninguna intervención, en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.
- ◆ Los pacientes más graves (paciente con entubacion endotraqueal, o pacientes con choque séptico) pueden ser incapaces de dar su consentimiento
- ◆ Apego a la Ley General de Salud en el Título Quinto, el cual habla de los aspectos éticos de investigación en seres humanos, en su Capítulo Único, artículo 96 el cual establece las bases para el desarrollo de la investigación en seres humanos.
- ◆ Los procedimientos se apegan a las normas éticas de la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.
- ◆ El estudio identificará los principales factores de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus lo que podría ayudar a identificar a los pacientes que contraen COVID-19 y diabetes mellitus para una hospitalización temprana y un seguimiento más cercano durante la enfermedad. Sin embargo, no existe un beneficio directo para los participantes, pero tampoco un riesgo al ser un estudio retrospectivo únicamente evalúa los resultados.
- ◆ El doctor Fernando Trujillo Olea solicitara la autorización al director del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar N°1 de Cuernavaca Morelos para llevar a cabo el estudio y para revisar los expedientes de los pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus.
- ◆ Se solicitará así mismo la autorización al Comité de Ética de Investigación en Salud y al Comité Local de Investigación en Salud.
- ◆ Los investigadores seleccionarán del Sistema Institucional de Optimización de Camas (SIOC) a los pacientes con COVID-19 y diabetes

mellitus que ingresaron al hospital de mayo de 2020 a mayo de 2021, que cumplen con los criterios de selección.

- ◆ La privacidad de los pacientes se garantiza puesto que los expedientes de los pacientes incluyendo nombres y datos personales, serán manejados únicamente por los investigadores (Dr. Fernando Trujillo Olea, Dr Luis Ulises Mendoza Arce y Dra Maribel del Carmen Romero Galindez) , resguardados en todo momento, sin compartirlos con personas ajenas a la investigación. Así mismo para el procesamiento de datos se codificara los nombres de los pacientes , usando únicamente las letras iniciales de su nombre y edad.
- ◆ Para minimizar el riesgo de infección, los investigadores, harán uso de cubre bocas tricapa en todo momento en el que se tenga contacto con el hospital, o en las reuniones que puedan llevarse a cabo entre investigadores . A si mismo se realizara limpieza de los equipos de cómputo que se han utilizados con alcohol isopropílico previo a cada uso del mismo.

Recursos, financiamiento y factibilidad

- **Recursos**

- ◆ **Recursos humanos**

Investigador principal Fernando Trujillo Olea , adscrito a Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1.

Investigador asociado Luis Ulises Mendoza Arce adscrito a Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1.

Investigador asociado Maribel del Carmen Romero Galíndez residen de urgencias del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1.

- ◆ **Recursos físicos**

El Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1. durante la pandemia se reconvirtió en un hospital híbrido para atención de pacientes COVID-19. Y cuenta con laboratorio para procesar y reportar , biometría

hemática , química sanguínea , así mismo existen técnicos de laboratorio que se encargan de tomar la muestra para RT-PCR de COVID-19 y posteriormente se envían para procesamiento en laboratorios designados específicamente a nivel nacional.

◆ **Recursos materiales**

Se ocuparan hojas de papel e impresión (impresora y computadora) para la impresión de copias de instrumento de recolección. Computadoras con acceso a sistema SIOC, para sección de los pacientes con criterios para participación en este estudio , así como iLab para recabar resultados de laboratorio. Computadora para redacción de protocolo, procesamiento de resultados y gráficas. Alcohol isopropílico para limpieza de equipos de cómputo.

◆ **Recursos financieros**

Costos de exámenes de laboratorio (biometría hemática y química sanguínea), computadoras con acceso a SIOC y iLab, es a cargo de IMSS.

Costo de papelería, impresiones y copias , a cargo de investigadores.

● **Factibilidad**

Los exámenes de laboratorio necesarios para el protocolo están disponibles en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 por lo que el protocolo es factible al 100%.

● **Cronograma de actividades**

Identificación de los investigadores:

Investigador principal:

Nombre: Fernando Trujillo Olea

Unidad de Adscripción: Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez”

Área de trabajo: Enseñanza

Teléfono: 7773155000 Extensión: 1119

Correo electrónico: fernando.trujillo@imss.gob.mx

Investigadores Asociados:

Nombre : Maribel del Carmen Romero Galíndez

Unidad de Adscripción: Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez”

Área de trabajo: Urgencias

Categoría: Residente de Urgencias Medico Quirúrgicas

Teléfono: 5534009316

Correo electrónico: dulces_01_10@hotmail.com

Nombre: Dr Luis Ulises Mendoza Arce

Unidad de Adscripción: IMSS: Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez”

Área de trabajo: Urgencias

Categoría: Medico No Familiar (Urgenciólogo)

Teléfono: 5534024137

Correo electrónico: dr.ulises.mendoza@icloud.com

Actividades	Marzo 2020-Junio 2021	Julio- Noviembre 2021	Diciembre 2021	Diciembre - 2021	Enero 2022	Febrero 2022
Planteamiento del problema y marco teórico.	realizado	realizado				
Hipótesis y variable	realizado					
Objetivos	realizado					
Cálculo de muestra	realizado					
Presentación ante el comité		realizado				
Recolección de Datos			realizado			
Análisis de resultados				realizado	realizado	
Elaboración de conclusiones				realizado	realizado	
Presentación de tesis						realizado

realizado

programado

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico univariado se emplearon para las variables cualitativas frecuencias y proporciones (Grupos de edad, sexo, hipertensión arterial y ERC), para variables cuantitativas se realizó prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov, aquella con distribución normal se reportaron con media y desviación estándar (días de estancia intrahospitalaria y edad), aquellas con distribución distinta a la normal con mediana y rango intercuartil (glucemia, creatinina, leucocitos , neutrófilos, linfocitos y trombocitos).

En análisis bivariado se empleó para variables cualitativas prueba de chi cuadrada (Grupos de edad, sexo, hipertensión arterial y ERC), para variables cuantitativas con distribución normal t de student (días de estancia intrahospitalaria y edad) y con distribución distinta a la normal U de Mann Whitney (glucemia, creatinina, leucocitos , neutrófilos, linfocitos y trombocitos).

Para el análisis de supervivencia se usó el método de Kaplan Meier y log rank para establecer diferencias entre los grupos considerando como significativo un valor de $p < 0.05$, para características sociodemográficas y clínicas (edad mayor de 65 años, presencia de comorbilidades hipertensión arterial, EPOC, asma, enfermedad renal crónica) y características bioquímicas (glucemia mayor de 180mg/dl, creatinina mayor de 1.5mg/dL, leucocitos $> 10 \times 10^9$ n, neutrófilos $> 6.3 \times 10^9$ n, linfocitos $< 8 \times 10^9$ n y trombocitos $< 10 \times 10^9$ n).

Finalmente se empleo la regresión de Cox para la obtención de HR con intervalos de confianza al 95% considerando como significativo un valor de $p < 0.05$, para los factores de riesgo edad mayor de 65 años, presencia de comorbilidades hipertensión arterial, EPOC, asma, enfermedad renal crónica, para la presencia de factores de riesgo bioquímicos glucemia mayor de 180mg/dl, creatinina mayor de 1.5mg/dL, leucocitos $> 10 \times 10^9$ n, neutrófilos $> 6.3 \times 10^9$ n, linfocitos $< 8 \times 10^9$ n y trombocitos $< 10 \times 10^9$ n .

Resultados

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con COVID-19 y Diabetes Mellitus ingresados en el Hospital Regional con unidad de medicina familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos.

		Total		No defunción		Defunción		
Edad m (DE)		63.55	(11.97)	61.21	(12.32)	65.07	(11.5)	0.001°
Grupo edad n (%)	<65	242	(52.63)	116	(63.39)	125	(45.42)	0.001*
	>65	218	(47.37)	67	(36.61)	149	(54.58)	
Sexo n (%)	Mujer	178	(38.78)	73	(39.89)	104	(38.10)	0.72*
	Hombre	281	(61.22)	110	(60.11)	169	(61.54)	
Hipertensión Arterial n (%)	No	154	(33.48)	65	(35.52)	86	(31.50)	0.372*
	Si	306	(66.52)	118	(64.48)	188	(68.50)	
EPOC n (%)	No	455	(98.91)	180	(98.36)	272	(99.63)	0.395**
	Si	5	(1.09)	3	(1.64)	2	(0.73)	
Asma n (%)	No	455	(98.91)	179	(98.36)	273	(99.63)	0.307**
	Si	4	(0.87)	3	(1.64)	1	(0.37)	
Enfermedad Renal Crónica n (%)	No	389	(84.65)	156	(85.79)	230	(83.88)	0.579*
	Si	70	(15.35)	26	(14.21)	44	(16.12)	
Días de estancia me (R)		6	(3-10)	7	(4-11)	4	(2-8)	0.001°°

m: Media me: Mediana DE: Desviación estándar R: rango n: número de eventos %: porcentaje °T de Student °U de Mann Whitney *Chi Cuadrada **Prueba de Fisher

En este estudio se incluyeron 456 sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 60.20% (273) fallecieron y 39.8% (183) sobrevivieron. Con una media de edad de 65 años (11.50) y 61.21 años (DE 12.32) respectivamente (p 0.001). El 54.69% (149) de los sujetos que falleció tenía más de 65 años y el 36.61% (67) de los sobrevivientes esto con una diferencia estadísticamente significativa (p 0.001). La distribución por sexo para el grupo con egreso por defunción fue 38.10% mujeres y 61.54% hombres, y para los que sobrevivieron 39.89% mujeres y 60.11% hombres sin diferencia estadística entre los grupos (p 0.72).

La frecuencia de comorbilidades en los pacientes que fallecieron fue, para hipertensión arterial 68.50% (p 0.372), EPOC 0.73% (p 0.395), asma 0.37% (p 0.579) y enfermedad renal crónica (ERC) 16.12% (p 0.579), y para los

sobrevivientes para hipertensión arterial 64.48%%, EPOC 1.64%, asma 1.64% y ERC 14.21% (Tabla 1).

Tabla 2. Características bioquímicas y hematológicas de los pacientes con COVID-19 y Diabetes Mellitus ingresados en el Hospital Regional con unidad de medicina familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos.

	No defunción		Defunción		p
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Glucosa sérica (mg/dL)	184	118-276	229	2-8	0.001*
Creatinina (mg/dL)	0.90	0.7-1.3	1.20	147-334	0.0001*
Leucocitos (cels/mm ³)	8.40	6.4-10.6	11.10	0.8-2.7	0.0001*
Neutrófilos (cels/mm ³)	6.74	4.7-8.6	9.47	26.3-14	0.0001*
Linfocitos (cels/mm ³)	0.91	0.67-1.30	0.75	0.5-1.0	0.0001*
Trombocitos (cels/mm ³)	256.50	193-344	246.00	183-326	0.316*

*U de Mann Whitney

Al analizar los parámetros bioquímicos y hematológicos de los sujetos que fallecieron se observó una mediana para la glucosa de 229 (RI 1048), creatinina 1.20 (RI 19.90), leucocitos 11.10 (RI 28.40), neutrófilos 9.47 (RI 26.41), linfocitos 0.75 (RI 5.60), trombocitos 246 (RI 626), en el grupo de sobrevivientes se observó para la glucosa de 184 (RI 707), creatinina 0.90 (RI 25.60), leucocitos 8.40 (RI 25.01), neutrófilos 6.74 (RI 24.86), linfocitos 0.91 (RI 4.41), trombocitos 256.50 (RI 730) con diferencia estadísticamente significativa (p 0.001), excepto para los trombocitos con p 0.316 (Tabla 2).

Tabla 3. Características bioquímicas y hematológicas de los pacientes con COVID-19 y Diabetes Mellitus ingresados en el Hospital Regional con unidad de medicina familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos.

	No defunción		Defunción		p
	No	(%)	No	(%)	
Glucemia >180mg/dL n (%)	No	83 (46.60)	96 (37.10)		0.46*
	Si	95 (53.40)	163 (62.90)		
Creatinina >1.5 mg/dL n (%)	No	144 (80.90)	149 (58.20)		0.000*1
	Si	34 (19.10)	107 (41.80)		
Leucocitos >10*10 ⁹ n (%)	No	127 (71.90)	101 (41.00)		0.0001*
	Si	50 (28.10)	146 (59.00)		
Neutrófilos >6.3*10 ⁹ n (%)	No	87 (49.70)	65 (26.60)		0.0001*
	Si	88 (50.30)	178 (73.40)		
Linfocitos <8*10 ⁹ n (%)	No	108 (61.80)	102 (42.30)		0.0001*
	Si	66 (38.20)	139 (57.70)		
Trombocitos <10*10 ⁹ n (%)	No	175 (98.30)	239 (96.40)		0.364*
	Si	3 (1.70)	9 (3.60)		

N: número de eventos %: porcentaje *Chi cuadrada

Al analizar las alteraciones bioquímicas y hematológicas de los pacientes con egreso por defunción se observó que el 62.90% presentaba hiperglicemia, 41.8% creatinina elevada, 59.0% leucocitosis, 73.40% neutrofilia, 57.70% linfopenia y 3.60% presentaron trombocitopenia, mientras que en los pacientes que no murieron el 53.40% presentaba hiperglicemia, 19.10% creatinina elevada, 28.10% leucocitosis, 50.30% neutrofilia, 38.20% linfopenia y 1.70% presentaron trombocitopenia; con diferencia estadísticamente significativa salvo la variable de trombocitopenia (Tabla 3).

En el análisis de supervivencia se encontró que, entre 412 pacientes con 3,084 días de seguimiento, la tasa de incidencia de muerte fue de 7.78 por cada 100 días. La mediana del tiempo de supervivencia es de 10 días para los sujetos del estudio.

Al realizar el análisis de supervivencias en pacientes con COVID-19 y DM 2, mediante curvas de Kaplan Meier al aplicar test long rang para presencia de factores de riesgo clínicos y comorbilidades, se identificaron diferencias significativas para los pacientes que eran mayores de 65 años (p=0.0003) e hipertensión arterial (p=0.021), sin encontrar diferencia significativa para el sexo (p=0.688), la presencia de EPOC (p=0.823), asma (p=0.047) y ERC (p=0.279) (Figura 1).

Igualmente se llevó a cabo el análisis de supervivencia en los pacientes con COVID-19 y DM 2, aplicando curvas de Kaplan Meier en los cuales se encontraron diferencia significativas de acuerdo al test long rang , creatinina elevada ($p=0.0001$) y leucocitosis ($p=0.0001$) , sin encontrar diferencias en la elevación de glucosa($p=0.428$), neutrofilia ($p=0.0003$), linfopenia ($p=0.012$) y trombocitopenia ($p=0.41$) (Figura 2).

Tabla 4. Supervivencia en días de los pacientes con COVID-19 y Diabetes Mellitus ingresados en el Hospital Regional con unidad de medicina familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos.

		Supervivencia		
		25%	50%	75%
Grupo edad	<65	5	12	21
	>65	3	7	13
Sexo	Mujer	4	10	15
	Hombre	4	9	18
Hipertensión Arterial	No	5	12	22
	Si	4	8	15
EPOC	No	4	10	17
	Si	1	3	
Asma	No	4	10	17
	Si	1	3	
Enfermedad Renal Crónica	No	4	10	17
	Si	3	6	18
Glucemia >180mg/dL	No	5	10	17
	Si	4	8	18
Creatinina >1.5 mg/dL	No	6	11	18
	Si	3	5	13
Leucocitos >10*10 ⁹	No	6	13	22
	Si	3	6	13
Neutrófilos >6.3*10 ⁹	No	6	13	22
	Si	4	7	15
Linfocitos <8*10 ⁹	No	5	11	20
	Si	4	7	15
Trombocitos <10*10 ⁹	No	4	10	18
	Si	3	7	10

Figura 1. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier por edad, sexo y comorbilidades de los pacientes con COVID-19 y Diabetes Mellitus.

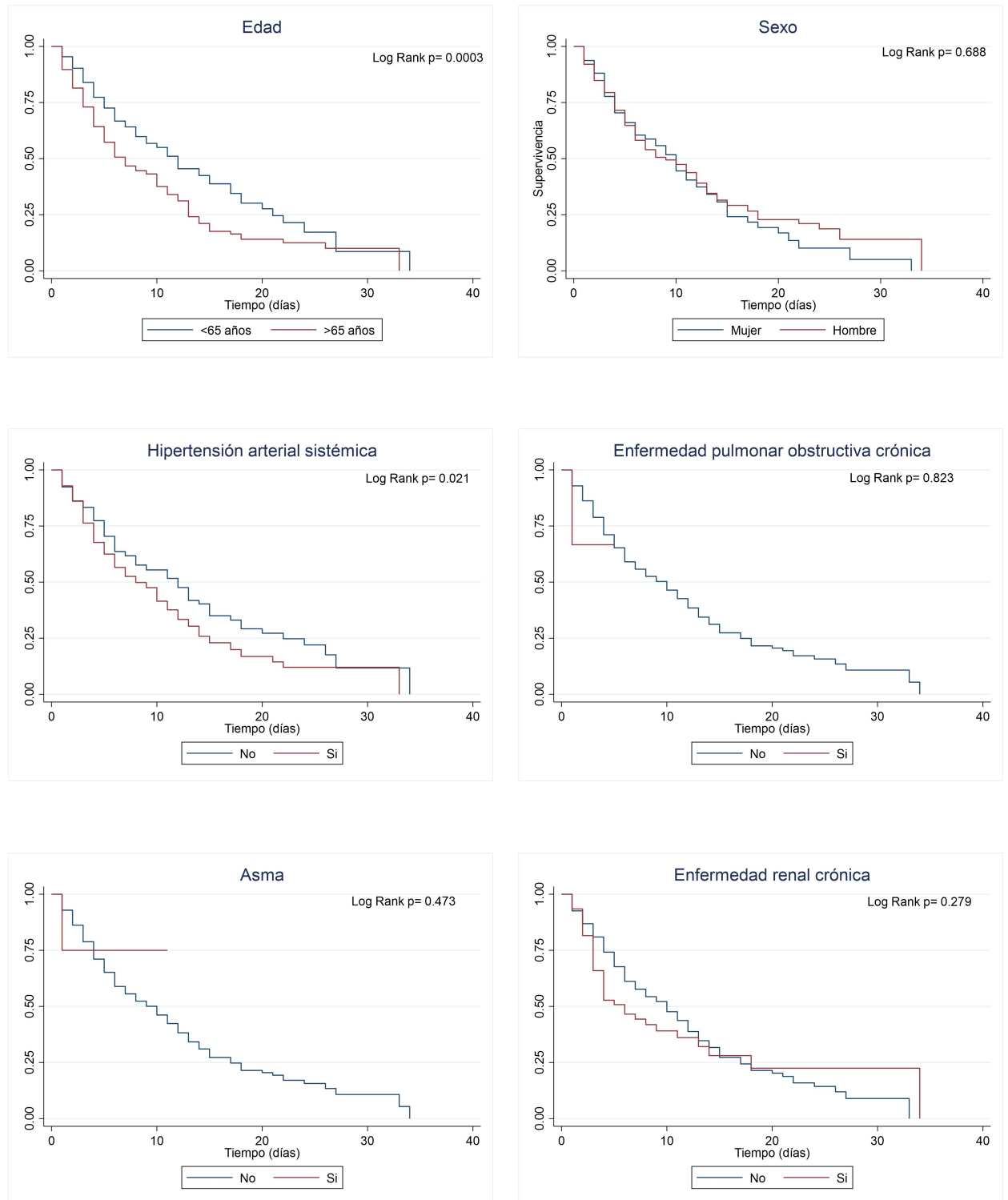


Figura 2. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier por parámetros bioquímicos y hematológicos de los pacientes con COVID-19 y Diabetes Mellitus.

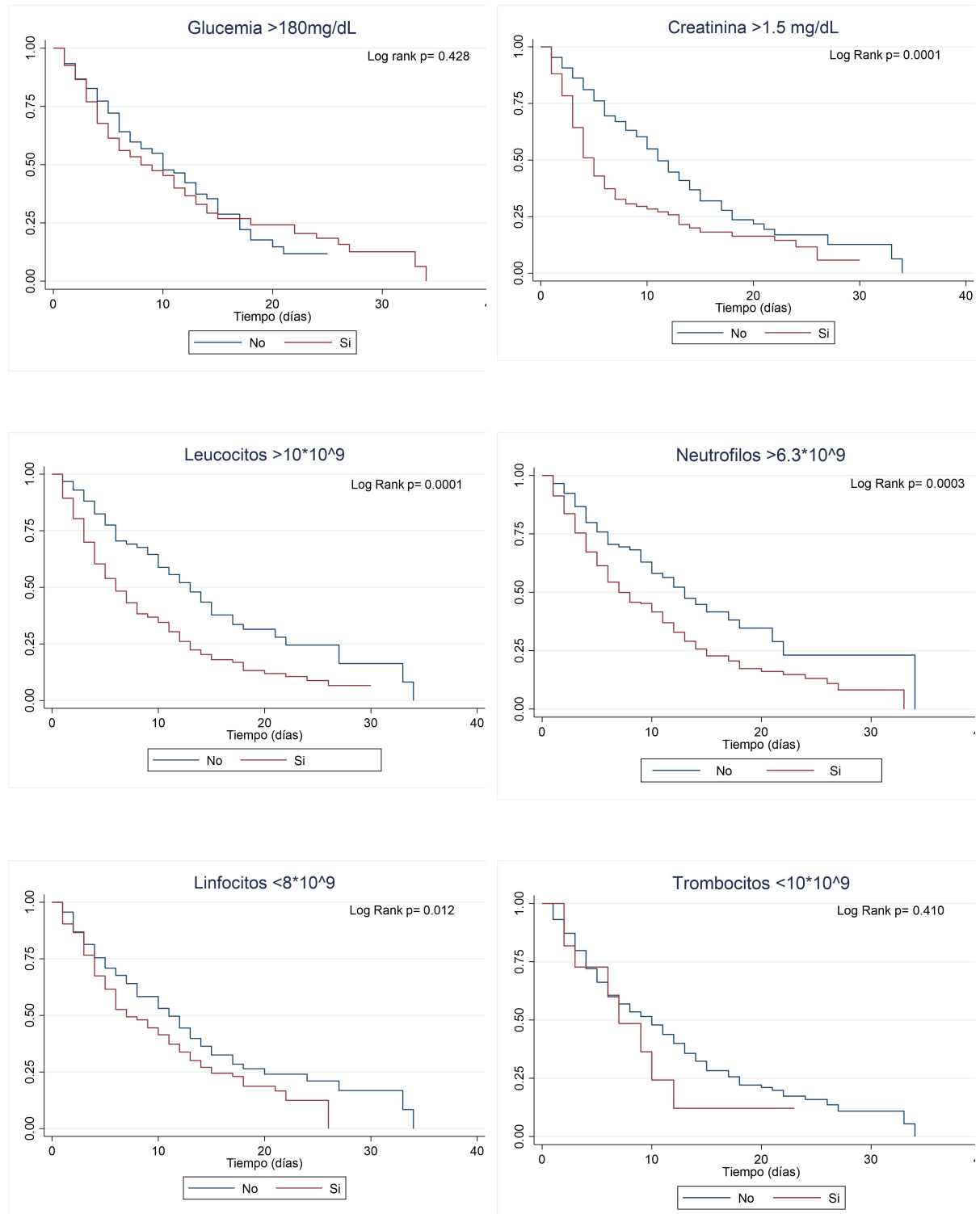


Tabla 5. Análisis de los factores de riesgo para la mortalidad de los pacientes con COVID-19 y Diabetes Mellitus ingresados en el Hospital Regional con unidad de medicina familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos.

	HR	IC 95%		p
Edad >65 años	1.32	0.99	1.75	0.056
Sexo	0.80	0.60	1.06	0.122
Hipertensión Arterial	1.26	0.93	1.70	0.112
EPOC	1.52	0.21	11.06	0.675
Asma	0.95	0.13	6.87	0.960
Enfermedad Renal Crónica	0.74	0.49	1.13	0.167
Glucemia >180mg/dL	1.16	0.87	1.52	0.295
Creatinina >1.5 mg/dL	1.79	1.31	2.45	0.000
Leucocitos >10*10 ⁹	1.33	1.07	1.67	0.010
Neutrófilos >6.3*10 ⁹	1.30	0.92	1.85	0.132
Linfocitos <0.8*10 ⁹	1.27	0.97	1.68	0.079
Trombocitos <10*10 ⁹	1.73	0.84	3.58	0.135
*Regresión de Cox				

En el análisis de los factores de riesgo para muerte por COVID-19 se encontró para la edad un HR de 1.32 (IC95% 0.99-1.75), para el sexo un HR 0.80 (IC95%0.60-1.06). para las comorbilidades se observó para la HAS HR 1.26 (IC95% 0.93-1.70), EPOC HR 1.52 (IC95% 0.21-11.06), asma HR 0.95 (IC95% 0.13-6.87), enfermedad renal crónica con un HR 0.74 (IC95% 0.49-1.13). Respecto a los parámetros bioquímicos para la glucosa elevada HR 1.16 (IC95% 0.87-1.52), creatinina elevada HR 1.79 (IC95% 1.31-2.45), leucocitosis HR 1.33 (IC95% 1.07-1.67), neutrofilia 1.30 (IC95% 0.92-1.68), linfopenia HR 1.27 (IC95% 0.97-1.68) y trombocitopenia con HR 1.73 (IC95% 0.84-3.52) (Tabla 5).

Discusión

Los pacientes diabéticos con COVID-19 que fallecieron presentaron una media de 65.07 años, que resulto mayor que en los pacientes que sobrevivieron 63.55 años con una diferencia estadísticamente significativa, de forma similar al analizar la proporción de sujetos que murieron el 54.58% pertenecía al grupo mayor de 65 años. Esto se ha observado en otros países; como lo reportado en el estudio de Yanez *et al.* donde se abordó la mortalidad por COVID-19 en adultos mayores de 65 años de ambos sexos comparado con los menores de 54 años, los adultos mayores representaron el 82.2% (153,923 defunciones). Esto se ha relacionado con una disminución en la efectividad de la respuesta inmunológica en los grupos de edad avanzada (46).

Los hombres representaron el género con mayor proporción de mortalidad con el 61.54%, este resultado es similar a lo reportado por la Secretaria de Salud a nivel nacional, donde el 62% de las defunciones que se han presentado desde el inicio de la pandemia por COVID-19 sucedió en hombres (47). Esto se ha relacionado con la diferencia en la expresión del ACE2 dependiente del género, que es mayor en los hombres y que permite que el SARS CoV-2 cuente con más receptores para su ingreso a la célula, además de posible efecto inmuno modulador de la hormonas femeninas (48).

La proporción de comorbilidades en los participantes del estudio se presentó de forma diferencial, para los pacientes que fallecieron el 68.50% padecía HAS, sin embargo, no fue significativo. Esto difiere de lo observado por Shi Q *et al.* donde el 83.9% de los pacientes diabéticos que fallecieron por COVID-19 presentaba HAS y esto mostraba una diferencia significativa (49). De la misma manera, en el estudio realizado por Wang *et al.* se identificó una proporción de hipertensión 29.8% y de 24.5% en los pacientes diabéticos que fallecieron, sin alcanzar diferencia estadística (50). Esta diferencia puede obedecer a la diferencia de prevalencia de HAS en los países en los que se realizaron los estudios, ya que en México es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en los últimos años (7).

La EPOC se presentó en el 0.73% de los sujetos que murieron siendo mayor la proporción en los sujetos que no murieron con el 1.64%, sin presentar diferencia significativa, lo que resulta discordante con lo reportado en la literatura, ya que el daño pulmonar que acompaña la EPOC se ha relacionado con mayor severidad del cuadro de COVID-19, sin embargo, lo observado por Shi Q *et al.* fue parecido a lo encontrado en este estudio, que si bien, reportan una mayor proporción de pacientes con esta enfermedad 12.9%, no encontraron diferencias con el grupo de que sobrevivió. De la misma forma, la ERC no presento diferencia significativa en ambos estudios, nosotros observamos en los pacientes fallecidos una proporción de 16.12%, respecto al 6.5% reportado por Shi Q *et al.*(49) La diferencia entre estas proporciones se atribuye a lo previamente señalado, la elevada prevalencia de enfermedades crónicas como la DM y HAS que en sus etapas avanzadas se acompañan de complicaciones como la ERC que ha impactado de forma relevante en nuestro país.

En la siguiente parte del análisis se determinaron las diferencias entre los pacientes sobrevivientes y fallecidos para las diferentes variables bioquímicas y hematológicas. Encontrando una mediana de glucosa 184 mg/dL de para los fallecidos y para los sobrevivientes 229 mg/dL siendo significativo entre los grupos. Sin embargo, en el estudio realizado por Yan *et al.* se observó que la mediana de en sobrevivientes fue de 162.5 mg/dL y en las personas que fallecieron fue de 223.04 mg/dL, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Esto se asocia con la reacción inflamatoria que lleva al aumento de la concentración de citocinas proinflamatorias como el TNF- α durante un cuadro de COVID-19 y no siempre es directamente proporcional a la gravedad del cuadro (38).

El nivel de creatinina tuvo una diferencia significativa entre los grupos con una mediana de 0.90 mg/dL en sobrevivientes y 1.20 mg/dL en fallecidos, pero al comparar este resultado con otras investigaciones el resultado es concordante, por ejemplo, en el estudio realizado por Shi Q *et al.* el nivel de creatinina en sobrevivientes fue de 0.7 mg/dL y en los sujetos que murieron presentaron un nivel de 0.97 mg/dL (49). El incremento de creatinina en los sujetos que fallecieron puede estar asociado con la afección renal

condicionada por la severidad del cuadro de COVID-19, ya que se ha relacionado la viremia con un daño endotelial severo a nivel pulmonar y renal, esto lleva a que los pacientes con COVID-19 puedan desarrollar afección a renal (51).

Respecto a los parámetros hematológicos los pacientes con COVID-19 que fallecieron tuvieron diferencias significativas en los conteos de células de la serie blanca, con incremento de los leucocitos 11.10 cels/mm^3 y neutrófilos 9.47 cels/mm^3 , y un marcado descenso linfocitos 0.75 cels/mm^3 . Estos resultados también son congruentes con lo observado en el estudio retrospectivo realizado en China (49), donde se encontró un nivel de leucocitos de 8.0 cels/mm^3 , neutrófilos con un nivel de 6.6 cels/mm^3 y linfocitos de 0.7 cels/mm^3 que también fueron estadísticamente significativos con el grupo de sobrevivientes. Sin embargo, nuestros resultados difieren respecto a los hallazgos en el nivel de plaquetas que en este estudio fue de 626 cels/mm^3 en los sujetos que murieron, pero no hubo una diferencia significativa con los sobrevivientes, y en el estudio previamente mencionado se observó un nivel de plaquetas de 178 cels/mm^3 en los fallecidos que si presentaba diferencia estadística con los sobrevivientes, y que guarda mayor concordancia con lo reportado durante la pandemia por COVID-19 señalando que los pacientes cursan con un estado protrombótico que se acompaña de una disminución de los niveles de plaquetas (52). Los resultados observados al categorizar los parámetros hematológicos fueron consistentes con el análisis en su forma cuantitativa.

Se ha documentado en múltiples estudios que la diabetes mellitus produce una disminución significativa de la supervivencia en los pacientes que con COVID-19 (49,38,53), sin embargo, pocos son los estudios que abordan los factores que disminuyen la supervivencia en pacientes diabéticos, por lo que esto fue motivo de análisis en este estudio.

La supervivencia el grupo de edad >65 años presento una mediana de 7 días, la HAS con una mediana de 8 días, ambas con diferencia estadísticamente significativa, no así para el resto de las comorbilidades como la EPOC, asma y ERC. En el estudio de cohorte realizado en Brazil por Sousa *et al.* se

observaron diferencias significativas para la supervivencia en los sujetos de edad >60 años y antecedente de enfermedad renal (54), en la misma línea de los resultados que se presentan en este estudio, sin embargo, también encontraron diferencias significativas en la supervivencia de personas con antecedente de neumopatías. La diferencia en este resultado puede obedecer a la baja proporción de sujetos con EPOC en nuestra muestra lo que no permitió estimar de forma adecuada el efecto de esta comorbilidad.

La supervivencia respecto a los niveles de glucosa >180mg/dL no presentó diferencia entre los grupos. En el mismo sentido, en la investigación realizada por Cai *et al.* donde encontraron un 20% supervivencia en los pacientes diabéticos con nivel de glucosa mayor de 126 mg/dL, sin observar diferencia significativa (12). El estudio realizado por Wang *et al.* se analizó la supervivencia por nivel de glucosa, sin embargo, los puntos de corte fueron más bajos para los grupos, tomando como referencia un nivel de 109 mg/dL, un grupo intermedio de 110-125 mg/dL y el último grupo con glucosa sérica >126 mg/dL, con lo que se alcanzó la diferencia estadística entre los grupos con una menor supervivencia en el último grupo (50). En el mismo sentido el estudio de Yang *et al.* se analizó la supervivencia en de pacientes con COVID-19 dependiente del nivel de glicemia ellos observaron una supervivencia menor del 20% en pacientes con glucosa mayor de 140 mg/dL (56). Esta diferencia en la categorización del nivel sérico de glucosa pudo diluir el efecto en nuestros grupos de estudio, sin embargo, se realizó de esta forma por la baja proporción de pacientes diabéticos con niveles de glucosa en cifras de control.

La supervivencia también fue significativamente menor en los sujetos que presentaba niveles mayores de 1.5 mg/dL, leucocitosis, neutrofilia y linfopenia. Esto es comparable con lo observado por Chen *et al.* que analizaron la supervivencia de los pacientes con COVID-19 que presentaban diversas comorbilidades, entre las que destacaba la diabetes mellitus la supervivencia de los sujetos diabéticos con linfopenia estadísticamente significativa., los pacientes con niveles de linfocitos más bajos cursaban con cuadros más severos que con mayor frecuencia tenían un desenlace fatal (57).

Durante el análisis de los factores de riesgo **asociado** a la muerte de pacientes diabéticos con COVID-19 se observó que la edad presentaba un HR 1.32 aunque este no fue significativo ($p=0.056$). Contrario a los resultados de este estudio la mayor parte de los estudios realizados en la población de pacientes diabéticos con COVID-19 se ha relacionado a mayor edad mayor riesgo de muerte, como en el metaanálisis realizado por Huang *et al.* en el que se estudió el desenlace de pacientes diabéticos con neumonía por COVID-19, se observó que a mayor edad mayor riesgo de muerte(12). Lo anterior se ha relacionado con el deterioro de la salud las etapas avanzadas de la vida y la presencia de un mayor número de comorbilidades, además del detrimento de la función inmunológica con una disminución de la efectividad de la respuesta humoral y celular principalmente en lo correspondiente a la respuesta adaptativa (49,58,59).

En este estudio el sexo no implicó un mayor riesgo de muerte por COVID-19 con un HR de 0.80 ($p=0.122$). Esto no concuerda con lo documentado a nivel mundial en donde se ha asociado al género masculino con una mayor riesgo de muerte por COVID-19 de forma significativa (49), esto relacionado a la mayor prevalencia de comorbilidades crónicas, de acuerdo a lo encontrado en el estudio de Shi Q, además de continuar estudiando los efectos de las hormonas como moduladores del sistema inmunológico.

Las enfermedades crónicas han sido identificadas como los principales factores de riesgo para la muerte en pacientes con COVID-19. En este estudio la HAS presento un HR 1.26, sin embargo, no hubo significancia estadística ($p=0.112$) para ser considerado como un factor de riesgo para la muerte por COVID19 en los pacientes de este estudio. Sin embargo, la HAS ha sido identificado como un factor de riesgo muy relevante para la mortalidad por COVID-19, en el estudio realizado por Shi *et al.* la hipertensión presento un HR 4.48 para el riesgo de morir por COVID-19 (49), debido a la mayor presencia y sensibilidad de receptores de ACE, por lo anterior, algunos estudios señalan que el tratamientos con IECAS puede disminuir el riesgo de cursar con un cuadro severo de COVID-19 en los pacientes con hipertensión e incluso disminuir su riesgo de muerte (60).

La EPOC presento el estimador puntual más alto entre las comorbilidades con un HR 1.52 pero no alcanzó significancia estadística ($p=0.675$). El asma no represento mayor riesgo de muerte con un HR de 0.95 ($p=0.960$). La EPOC se ha asociado a un mayor riesgo de muerte por COVID-19 con HR hasta de 3.76 (IC95% 1.30-10.89), en el estudio realizado por Shi, et al en Wuhan (49). Es sabido que el receptor de ACE se encuentra ampliamente distribuido a nivel pulmonar y esto se ha visto aumentado en sujetos con neumopatías crónicas permitiendo al SARS CoV-2 ingresar de forma más fácil y en mayor cantidad, generando un carga viral elevada y llevar a un cuadro grave de COVID-19 y mayor susceptibilidad para un desenlace fatal (61,62).

La enfermedad renal crónica presentó un HR 0.74 por lo que no fue significativo como riesgo para la muerte ($p=0.167$) de los pacientes diabéticos con COVID-19, sin embargo, la creatinina fue el parámetro que presento el mayor riesgo de muerte con un HR 1.79 para los pacientes con diabetes mellitus y COVID-19. Se ha evidenciado en otros estudios, como el realizado por Wang *et al.* la enfermedad renal crónica como factor de riesgo para la muerte por COVID-19 con un HR 2.28 de. Lo anterior, debido a enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus alteran el estado metabólico del paciente en distintos niveles como la alteración hidro electrolítica, alteraciones hematológicas principalmente anemia, alteraciones del sistema renina angiotensina aldosterona e inflamación sistémica crónica, al agregarse además la infección por SARS CoV-2 precipitan en lesión miocárdica y falla cardíaca condicionando un peor pronóstico (63).

Al analizar los parámetros bioquímicos se encontró que la glucemia >180 mg/dL tenía un HR 1.16 que no fue significativo para contribuir al riesgo de muerte ($p=0.295$). Sin embargo, se ha observado que la hiperglucemia condiciona una mayor severidad del cuadro de COVID-19, y esto se atribuye a que la hiperglicemia afecta la respuesta inmunológica retrasando la migración de monocitos en el parénquima pulmonar con una mayor liberación de citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α . Adicionalmente los niveles

elevados de glucosa también condiciona un nivel sérico elevado de IL-6 generando una respuesta inflamatoria exacerbada lo que lleva a una enfermedad grave y la muerte (64). Por lo que cabe destacar que mantener el estado de normo glicemia en los pacientes ingresados con COVID-19 es sumamente importante para mejorar su pronóstico, ya que se ha evidenciado que esta medida reduce la mortalidad por COVID-19 en los pacientes diabéticos (56).

Los recuentos hematológicos presentaron para leucocitosis un HR 1.33 con diferencia significativa ($p=0.10$) para la asociación planteada, la neutrofilia presento un HR de 1.30, sin embargo no presento diferencia significativa ($p=0.132$) y la presencia de linfopenia en los pacientes obtuvo un HR de 1.27, que, si bien no fue significativa ($p=0.79$), tiene una tendencia que apunta al mayor riesgo de muerte en los sujetos de estudio. De igual manera en el estudio de Shi *et al.* se observó con un HR 1.17 con intervalo preciso (IC95% 1.09-1.26) con diferencia estadísticamente significativa, neutrofilia con un HR 1.24 (IC 95% 1.15-1.34) y en contraste a nuestro estudio ellos analizaron el riesgo asociado a la linfocitosis encontrándolo como un factor de menor riesgo con una HR 0.12 (IC95% 0.04-0.31) que guarda relación inversa con nuestro resultado para linfopenia. (49) .

La trombocitopenia con un HR 1.73 no presentó un valor estadísticamente significativo para considerarse un factor de riesgo para la muerte ($p=0.135$) de los sujetos diabéticos con COVID-19, aunque de forma similar a lo observado con la linfopenia los valores indican una tendencia hacia el riesgo de muerte. Se ha documentado que la trombocitopenia es un evento altamente frecuente en los sujetos con COVID-19, se ha propuesto como causas: el microambiente alterado por la inflamación generado por la tormenta de citocinas producida por la viremia de SARS CoV-2 puede suprimir la hematopoyesis. También se ha sugerido que el virus pueda infectar directamente a los megacariocitos generando una marcada disminución de plaquetas aunada a otras alteraciones que generan un estado protrombótico en los pacientes con COVID.19.

Conclusión

En este estudio se analizaron los factores de riesgo para la muerte por COVID-19 en pacientes con diabetes mellitus. Observamos que las principales características de los sujetos que fallecieron fueron edad mayor de 65 años, de ambos sexos, con HAS que cursaron una estancia hospitalaria de al menos 4 días, durante la hospitalización se observaron niveles de glucosa alrededor de 226 mg/dL, creatinina de 1.20 mg/dL, leucocitosis, neutrofilia y linfopenia.

Los principales factores de riesgo asociados a la muerte de los pacientes con diabetes mellitus y COVID-19 fueron el nivel de creatinina mayor de 1.5 mg/dl, leucocitos mayores de 10×10^9 . Pese a que se estudiaron otros factores de riesgo de mortalidad descritos previamente en la literatura los únicos que tuvieron relevancia estadística fueron estas dos variables. Al ser estudios de laboratorio con amplia distribución en hospitales en México, sería posible considerarlos pieza clave para valoración de los pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus en áreas hospitalarias, para decisión de ingreso o egreso de los pacientes, y seguimiento más estrecho de los mismos. El inicio temprano de terapéuticas descritas actualmente en la literatura.

Al identificar factores de riesgo de mortalidad en nuestra población nos permite, diferenciarlos de los presentes en poblaciones estudiadas previamente con otras características sociodemográficas. En el futuro podría usarse este estudio para proponer características para uso en instrumentos de clasificación de gravedad.

Bibliografía

1. Mohanty S, Satapathy A, Naidu M, et al. Severe acute respiratory syndrome disease 19 (COVID-19) – anatomic pathology perspective on current knowledge. *Diagn Pathol.* 2020;15(1):103.
2. Park S. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2; coronavirus disease-19). *Pediatr Infect Vaccine.* 2020;27(1):1–10.
3. Kakodkar P, Kaka N, Baig M, et al Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020;2019(4).
4. Lu H, Stratton C, Tang Y, et al. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401–2.
5. Pugliese G, Vitale M, Resi V, et al. Is diabetes mellitus a risk factor for CoronaVirus Disease 19 (COVID-19)? *Acta Diabetol [Internet].* 2020;19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01586-6>
6. Secretaria de Salud Mexican Health Ministry. Información Internacional y Nacional , sobre nuevo Coronavirus (COVID-2019) (Internet)(Cited 01 de febrero del 2021) Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/613418/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.02.01.pdf
7. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 [Internet]. Ciudad de México; 2018 p. 17 y 18. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion.
8. Secretaria de Salud, NOTA TÉCNICA ESTADÍSTICA DE DEFUNCIONES REGISTRADAS 2019, (Internet)INEGI, (Citado : 29 Octubre 2020). Disponible en:

http://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/mortalidad/doc/defunciones_registrostradas_2019_nota_tecnica.pdf)

9. Bello-Chavolla O, Bahena-López J, Antonio-Villa N, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):1–10.
10. Zhu L, She Z, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* [Internet]. 2020;31(6):1068-1077.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>.
11. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;162:108132. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132>.
12. Huang I, Lim MA, Pranata R, et al. 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 Jul-Aug;14(4):395-403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32334395; PMCID: PMC7162793.
13. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531–8.
14. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(4):813–21
15. Yan Y, Shin W, Pang Y, et al. The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak : Recent Advances , Prevention , and Treatment. 2020;
16. Giwa A, Desai A, Duca A, et al. Novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): An updated overview for emergency clinicians. *Emerg Med Pract.* 2020;22(5):1–28.

17. Das S, K.R. A, Birangal S, et al. Role of comorbidities like diabetes on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: A review. *Life Sci* [Internet]. 2020;258(July):118202. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118202>
18. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(8):1069–76.
19. Amawi H, Abu Deiab G, Aljabali A, et al COVID-19 pandemic: An overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *Ther Deliv*. 2020;11(4):245–68.
20. Hussain A, Bhowmik B, Vales C, et al. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;162:108142. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
21. Ceriello A, Standl E, Catrinou D, et al. Issues of cardiovascular risk management in people with diabetes in the COVID-19 Era. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1427–32.
22. Orioli L, Hermans M, Thissen J, et al. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2020;81(2–3):101–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.05.001>
23. McMurray J, Pfeffer M, Solomon S, et al. Special Report Renin – Angiotensin – Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. 2020;1–7.
24. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, et al. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3).
25. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E736–41.
26. Costa de Lucena T, da Silva A, de Lima B, et al. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):597–600.

27. Yang J, Lin S, Ji X, et al Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193–9.
28. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;162:108125. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108125>
29. Onder G, Rezza G, Brusaferro S, et al. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(18):1775–6.
30. Hayden M. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *J Int Med Res.* 2020;48(7).
31. Singh A, Gupta R, Ghosh A, et al. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(4):303–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
32. Armeni E, Aziz U, Qamar S, N et al. Protracted ketonaemia in hyperglycaemic emergencies in COVID-19: a retrospective case series. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):660–3.
33. Pal R, Banerjee M, Yadav U, et al. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(6):1563–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.015>
34. Rayman G, Lumb A, Kennon B, et al. Guidance on the management of Diabetic Ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. *Diabet Med.* 2020;37(7):1214–6.
35. Ceriello A, Standl E, Catrinou D, et al. Issues of cardiovascular risk management in people with diabetes in the COVID-19 Era. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1427–32.

36. Taher N, Huda M, Chowdhury T, et al. COVID-19 and diabetes: What have we learned so far? *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20(4):E87–90.
37. Filardi T, Morano S. COVID-19: is there a link between the course of infection and pharmacological agents in diabetes? *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2020;43(8):1053–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01318-1>
38. 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):1–9.
39. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
40. Liu Z, Bai X, Han X, et al. The association of diabetes and the prognosis of COVID-19 patients: A retrospective study. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;169:108386. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108386>
41. Shang J, Wang Q, Zhang H, et al. The Relationship Between Diabetes Mellitus and COVID-19 Prognosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China. *Am J Med*. 2020;
42. Kim M, Jeon J, Kim S, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with moderate-to-severe coronavirus disease 2019 infection and diabetes in Daegu, South Korea. *Diabetes Metab J*. 2020;44:602–13.
43. Ciardullo S, Zerbini F, Perra S, et al. Impact of diabetes on COVID-19-related in-hospital mortality: a retrospective study from Northern Italy. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01382-7>
44. Zhang Y, Cui Y, Shen M, et al. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study.

Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2020;165:108227. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108227>

45. Feng J, Yan S, Guan Y, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan , China : A Two-Center , Retrospective Study. 2020;1–10.

46. Yanez ND, Weiss NS, Romand JA, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. BMC Public Health. 2020;20(1):1–7.

47. Secretaría de Salud. Informe Técnico Diario COVID-19 México Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO. 2022;2022.

48. Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: Sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. Cardiovasc Res. 2020;116(14):2197–206.

49. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients with Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. Diabetes Care. 2020;43(7):1382–91.

50. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. Diabetologia. 2020;63(10):2102–11.

51. Ronco C, Reis T, Husain Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19 . Lancet Respir Med. 2020;8(January):738–42.

52. Pamukçu B. Inflammation and thrombosis in patients with COVID-19: A prothrombotic and inflammatory disease caused by SARS coronavirus-2. Anatol J Cardiol. 2020;24(4):224–34.

53. Li G, Deng Q, Feng J, Li F, Xiong N, He Q. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients with and without Diabetes in Wuhan Red Cross Hospital. J Diabetes Res. 2020;2020(20200):1–5.

54. Sousa GJB, Garces TS, Cestari VRF, Florêncio RS, Moreira TMM, Pereira MLD. Mortality and survival of COVID-19. Epidemiol Infect.

2020;148:e123.

55. Cai Y, Shi S, Yang F, Yi B, Chen X, Li J, et al. Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history. *Diabetes Res Clin Pract J.* 2020;169(January).

56. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;23(6):623–8.

57. Chen Z, Zhang F, Hu W, Chen Q, Li C, Wu L, et al. Laboratory markers associated with COVID-19 progression in patients with or without comorbidity: A retrospective study. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(1):1–12.

58. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol [Internet].* 2020;35(12):1123–38. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00698-1>

59. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc [Internet].* 2020;21(7):915–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.045>

60. Tadic M, Cuspidi C, Mancina G, Dell R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res [Internet].* 2020;(January). Available from: www.elsevier.com/locate/yphrs

61. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. Vol. 75, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020. 2829–2845 p.

62. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur*

Respir J [Internet]. 2020;56(2):1–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02108-2020>

63. Podestà MA, Valli F, Galassi A, Cassia MA, Ciceri P, Barbieri L, et al. COVID-19 in Chronic Kidney Disease: The Impact of Old and Novel Cardiovascular Risk Factors. *Blood Purif.* 2021;50(6):740–9.

64. Sardu C, D’Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in Patients with Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care.* 2020;43(7):1408–15.

ANEXO 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)

Nombre del estudio:	Factores de riesgo de mortalidad de la enfermedad COVID-19 en pacientes con diabetes mellitus, ingresados en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar N°1 de Cuernavaca Morelos
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Cuernavaca Morelos, Mayo del 2021
Número de registro institucional:	Pendiente
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Justificación: La infección por el virus que ocasiona la enfermedad COVID-19, se ha extendido a todo el mundo . Es una causa muy frecuente de mortalidad. Dentro de los estudios que hasta ahora se han llevado a cabo en diferentes partes del mundo una de las comorbilidades que se han descrito que empeora el curso de la enfermedad COVID-19 ha sido la diabetes mellitus, sin embargo, en México aún no se han realizado estudios que incluyan a pacientes con diabetes y que determinen cuales son las principales características que se asocian a muerte, en los pacientes con diabetes.</p> <p>Por lo que este estudio pretende describir las características de los pacientes con diabetes mellitus y COVID-19, y encontrar los principales factores de riesgo de presentar mortalidad, ya que la diabetes mellitus es una enfermedad muy frecuente en mexicanos.</p> <p>El reconocer los factores de riesgo nos servirá para detectar de manera temprana a los pacientes que tienen más riesgo de muerte y tratar de realizar una atención más pronta y dirigirse a un seguimiento más estrecho de los pacientes con mayor riesgo de complicación, y a una detección pronta de los pacientes con enfermedad severa Se pretende difundir, los resultados en una publicación científica.</p> <p>Objetivo: Detectar cuales son las características que comparten los pacientes con diabetes y COVID-19, como difieren de los pacientes no diabéticos, y cómo influyen en la posibilidad de morir. En los pacientes hospitalizados, en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar N°1 de Cuernavaca Morelos.</p>
Procedimientos:	El presente estudio se realizará con los expedientes de los pacientes por lo cual se solicitará la aprobación de los directivos del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar N°1 de Cuernavaca Morelos, para consultar los expedientes de los pacientes que pertenecen a la población de estudio previamente descrita.
Posibles riesgos y molestias:	El estudio se realizará con los expedientes de los pacientes, por lo cual no representa un riesgo para los participantes en el estudio.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No aplica, ya que se realizará una investigación documental retrospectiva, que no realizará ninguna intervención, en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No aplica, ya que se realizará una investigación documental retrospectiva.
Participación o retiro:	No aplica , ya que se realizará una investigación documental retrospectiva.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos personales serán codificados y protegidos de tal manera que solo pueden ser identificados por los investigadores de este estudio y ningún dato que identifique a los pacientes serán publicado.
Declaración de consentimiento:	

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable:
Nombre: Fernando Trujillo Olea, Área de trabajo: Departamento de educación del HGR 1 Cuernavaca. Teléfono: 7773155000 Extensión: 1119 Correo electrónico: fernando.trujillo@imss.gob.mx.

Colaboradores:

Investigador asociado/ Asesor clínico:
Nombre: Dr Luis Ulises Mendoza Arce .Área de trabajo: Departamento de urgencias del HGR 1 Cuernavaca. Categoría: Medico No Familiar (Urgenciólogo) Teléfono: 5534024137 Correo electrónico: dr.ulises.mendoza@icloud.com

Investigados asociado, Tesista: Nombre: Maribel del Carmen Romero Galíndez Área de trabajo: Departamento de urgencias del HGR 1 Cuernavaca. Categoría: Residente de Urgencias Medico Quirúrgicas Teléfono: 5534009316 Correo electrónico: dulces_01_10@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación 17018 del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1, del IMSS: Avenida Plan de Ayala No. 1201, Col. Flores Magón, C.P. 62450, Municipio de Cuernavaca, Morelos. Tel. 7773155000, extensión 51315, correo electrónico: comitedeetica17018HGR1@gmail.com.

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

ANEXO 2

INSTRUMENTO DE RECOLECCION

FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

INICIALES DEL PACIENTE :

_____ -

EDAD: _____

SEXO : FEMENINO () MASCULINO ()

HORA Y FECHA DE INGRESO AL HOSPITAL: _____

ANTECEDENTES DE COMORBILIDADES:

ANTECEDENTE DE HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA: SI ___

NO ___

ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA

CRONICA : SI ___ NO ___

ANTECEDENTES DE ASMA : SI ___ NO ___

ANTECEDENTE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA : SI ___ NO ___

ANTECEDENTE DE DIABETES MELLITUS : SI ___ NO ___

LABORATORIOS AL INGRESO

LABORATORIO	HORA / FECHA	RESULTADO DE LABORATORIO
QUIMICA SANGUINEA		
GLUCOSA SERICA		MG/D L
CREATININA		MG/DL
BIOMETRIA HEMATICA		
LEUCOCITOS		x10 ⁹ /L
NEUTROFILOS		x10 ⁹ /L
LINFOCITOS		x10 ⁹ /L
PLAQUETAS		x10 ⁹ /L

ESTANCIA HOSPITALARIA ;

DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA : _____

EGRESO HOSPITALARIO:

HORA Y FECHA DE EGRESO HOSPITALARIO: _____

TIPO DE EGRESO HOSPITALARIO:

EGRESO POR RAZÓN DISTINTA DE LA DEFUNCIÓN _____

EGRESO POR DEFUNCIÓN _____

ANEXO 3

CARTA NO INCONVENIENCIA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCONCENTRADA MORELOS
JEFATURA DE SERVICIOS DE PRESTACIONES MÉDICAS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL CON UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 1

Cuernavaca, Morelos a 08 de julio de 2021

Asunto: NO INCONVENIENCIA

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN 1701
P R E S E N T E

En respuesta a la solicitud realizada con fecha del 7 de Julio del 2021 por parte del Médico Especialista Fernando Trujillo Olea, matrícula 11018704, adscripción al Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 y los investigadores asociados Luis Ulises Mendoza Arce, médico no familiar con adscripción al Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 y Maribel del Carmen Romero Galíndez, médico residente con adscripción al Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1; quienes están desarrollando la propuesta de investigación titulada "**FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD COVID-19 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS, INGRESADOS EN EL HOSPITAL GENERAL REGIONAL CON UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 1 DE CUERNAVACA MORELOS**" cuyo objetivo es "Analizar los factores de riesgo de mortalidad, que presentan los pacientes diabéticos con COVID-19 ingresados, en el Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar N°1 de Cuernavaca Morelos", la cual será desarrollada a través de recolección de datos directamente de la revisión de expedientes de esta Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1.

Le hago de su conocimiento que no tengo ningún inconveniente para que este estudio se realice en esta unidad médica. Asimismo, manifiesto mi compromiso para apoyar el desarrollo de actividades de investigación dentro de este Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 a mi cargo. Esperando que se aporte conocimientos científicos que apoyen a mejorar la atención a nuestros derechohabientes.

Aprovecho para reiterar el compromiso que manifestó el equipo de investigación de resguardar la confidencialidad y salvaguardar la privacidad de los participantes. Asimismo, que la divulgación de información será exclusivamente con fines científico-académicos.

Quedo de usted a sus amables ordenes

ATENTAMENTE

Dra. Delia Gamboa Guerrero
Directora del Hospital General Regional con Unidad de Medicina Familiar No. 1 Morelos

ANEXO 4

Dictamen de aprobación de protocolo

17/11/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **1701**.
H GRAL REGIONAL -MF- NUM 1

Registro COFEPRIS **18 CI 17 007 032**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 17 CEI 004 2018121**

FECHA **Miércoles, 17 de noviembre de 2021**

M.C. FERNANDO TRUJILLO OLEA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD COVID-19 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS, INGRESADOS EN EL HOSPITAL GENERAL REGIONAL CON UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 1 DE CUERNAVACA MORELOS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-1701-048

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un Informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. DELIA GAMBOA GUERRERO

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1701

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL