

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

“Hiperglucemia e ingreso a la unidad de cuidados intensivos en pacientes no diabéticos con COVID-19”

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

AUTORES:

Bach. Mogollón Calderón, Jean Poll

Bach. Vílchez Sánchez, Ivit Alondra

ASESOR:

Dr. Alpaca Salvador, Hugo Aurelio

ORCID: 0000-0002-6805-6786

Nuevo Chimbote – Perú

2023

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

Revisado y V°B° de:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'H. Alpaca', is positioned above a horizontal dashed line.

Mc Mg. Hugo Aurelio Alpaca Salvador

ASESOR

DNI: 18212554

ID ORCID: 0000-0002-6805-6786

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

Revisado y V°B° de:

Mc Mg. Rafael Roberto Beltrán Osorio

PRESIDENTE

DNI: 32811980

ID ORCID: 0000-0001-6464-0697

Mc Mg. Lorenzo Emilio Pérez Luján

INTEGRANTE

DNI: 32816855

ORCID: 0000-0001-9118-3938

Mc Mg. Hugo Aurelio Alpaca Salvador

INTEGRANTE

DNI: 18212554

ID ORCID: 0000-0002-6805-6786

ACTA DE CALIFICACIÓN DE LA SUTENTACIÓN DE LA TESIS

En el Distrito de Nuevo Chimbote, en la Universidad Nacional de Santa, en el
Aula Magna 2 de la Escuela de Medicina Humana, siendo las 20:30 horas del
día 23 de Noviembre del 2023, dando cumplimiento a la Resolución N°
330-2023-UNS-FC, se reunió el Jurado Evaluador presidido por Mg. Rafael
Roberto Betrán Osorio, teniendo como miembros a Mg. Lorenzo Emilio
Pérez Luján (secretario) (a), y Mg. Hugo Alpaca Salvador (integrante),
para la sustentación de tesis a fin de optar el título de Médico Cirujano
realizado por el, (la), (los) tesista (as)
Miguel Ángel Calderón Jean Paul y Vilchez Sánchez Ivit Alondra
....., quien (es) sustentó (aron) la tesis intitulada:
" Hiperglicemia e ingreso a la unidad de
cuidados intensivos en pacientes no diabéticos
con COVID-19"
.....
.....

Terminada la sustentación, el (la), (los) tesista (as)s respondió (ieron) a las preguntas formuladas
por los miembros del jurado.

El Jurado después de deliberar sobre aspectos relacionados con el trabajo, contenido y
sustentación del mismo y con las sugerencias pertinentes, declara la sustentación como
Aprobada asignándole un calificativo de 18 puntos, según
artículo 111° del Reglamento General de Grados y Títulos vigente (Resolución N° 580-2022-CU.-
R-UNS)

Siendo las 21:30 horas del mismo día se dio por terminado el acto de sustentación firmando
los miembros del Jurado en señal de conformidad

Nombre: RAFAEL ROBERTO
BETRÁN OSORIO
Presidente

Nombre: LORENZO EMILIO
PÉREZ LUJÁN
Secretario

Nombre: HUGO ALPACA SALVADOR
Integrante

Distribución: Integrantes J.E (), tesistas () y archivo (02).





Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Ivit Alondra Vilchez Sanchez
Título del ejercicio: Proyecto de Tesis
Título de la entrega: "HIPERGLUCEMIA E INGRESO A LA UNIDAD DE CUIDADOS IN...
Nombre del archivo: INFORME_FINAL_VILCHEZ_Y_MOGOLL_N_V6_3.docx
Tamaño del archivo: 553.98K
Total páginas: 63
Total de palabras: 17,165
Total de caracteres: 93,075
Fecha de entrega: 09-oct.-2023 10:27p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega... 2190987430

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
"HIPERGLUCEMIA E INGRESO A LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS EN PACIENTES NO DIABÉTICOS CON COVID-19"
TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

AUTORES:

Rodr. Mogollón Calvo (R. Calvo) Ivit Alondra Vilchez Sánchez (I. Alondra)
ORCID: 0009-0002-6085-0981 ORCID: 0009-0003-8803-1149

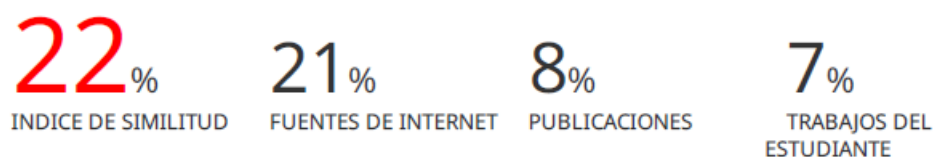
ASESOR:

M. Mg. Alpeza Salvador Rojas Arellano
ORCID: 0009-0002-6005-6796

Nuevo Chimbote – Perú
2023

“HIPERGLUCEMIA E INGRESO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS EN PACIENTES NO DIABÉTICOS CON COVID-19”

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.uns.edu.pe Fuente de Internet	5%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	5%
3	Submitted to Universidad de Salamanca Trabajo del estudiante	1%
4	repositorio.unc.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	1library.co Fuente de Internet	1%
6	Submitted to 53250 Trabajo del estudiante	<1%
7	dspace.ucacue.edu.ec Fuente de Internet	<1%
8	Submitted to UNIV DE LAS AMERICAS Trabajo del estudiante	<1%
9	Submitted to Universidad de Burgos UBUCEV Trabajo del estudiante	

DEDICATORIA

A Dios, quien estuvo acompañándome en cada paso y decisión que he tomado, quien me dio fortaleza para seguir perseverando y me permitió aprender durante todos estos largos años. A mi mamá Ytala y mi hermanita Sarait, quienes han sido mi motivación diaria para seguir tras mis sueños, quienes han creído en mí y me han dado su apoyo infinito. A mi abuelito Mariano, quien siempre estuvo orgulloso de mí y que ahora me cuida desde el cielo. Y a mis mejores amigos, quienes han estado presentes todo este tiempo, siempre con sus bonitas palabras de apoyo hacia mí.

Ivit Alondra Vilchez Sánchez

A Dios, por permitirme llegar a esta etapa de mi vida; a mi madre y hermana por el apoyo incondicional, además de haber sido mi soporte durante todos estos largos años de estudio; a Andrés por el apoyo brindado durante la carrera; al pequeño Fabián, para que si algún día lee esto, sepa que con esfuerzo y sacrificio puede lograr todo lo que se proponga; a mi padre por su confianza y creer en mí; a Mario, Manuel y Pilar quienes no se encuentran físicamente conmigo pero me han acompañado espiritualmente y han guiado mis pasos desde el cielo, sé que desde allí están orgullosos de mí.

Jean Poll Mogollón Calderón

AGRADECIMIENTO

A nuestras familias, por habernos acompañado y animado a seguir tras nuestros sueños, por haberse alegrado por cada uno de nuestros logros y por confiar en nosotros.

A nuestro asesor, el Dr. Hugo Alpaca, por su esfuerzo y dedicación, quien pacientemente se ha tomado el tiempo de orientarnos, brindarnos su apoyo y conocimientos para la creación de un proyecto de alto valor.

A cada uno de los docentes de nuestra Escuela de Medicina Humana, quienes nos brindaron enseñanzas, nos inculcaron valores y nos animaron a seguir preparándonos para ser mejores día a día.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por COVID-19 causada por SARS-CoV-2 como tal, produjo una de las más grandes amenazas a la salud pública a nivel mundial. Últimos estudios relacionan específicamente la hiperglucemia al ingreso hospitalario con la severidad de la COVID-19, independientemente de un diagnóstico previo de Diabetes Mellitus. **Objetivos:** Este trabajo tuvo como objetivo principal, analizar si la hiperglucemia al ingreso hospitalario predice la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de pacientes no diabéticos con COVID-19 que ingresaron al Hospital III – EsSalud Chimbote durante el periodo Marzo-Diciembre 2020. **Materiales y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, Casos y Controles, con desarrollo de un modelo de predicción multivariante para pronóstico, en el que se empleó el Programa Microsoft Excel 2016 para digitar y tabular la información y el Software Estadístico, el SPSS versión 27. **Resultados:** Se incluyó 267 pacientes, 77.9% de sexo masculino, edad promedio de 60 años, con antecedentes de Hipertensión Arterial (25.5%), Obesidad (28.1%), Enfermedad Cardiovascular (1.9%), Enfermedad Renal Crónica (1.9%), Enfermedad Pulmonar (4.9%) y Enfermedad Cardiovascular (1.5%). El análisis multivariante determinó que las variables predictoras de Ingreso a UCI según el Modelo Predictivo fueron la Edad del paciente, el valor de glucosa dentro de las primeras 48 horas y la Proteína C Reactiva (PCR) durante la hospitalización ($B = -0.034, 0.010$ y 0.025 , respectivamente). **Conclusiones:** La Hiperglucemia al ingreso es un predictor de admisión a la UCI en pacientes no diabéticos con COVID-19, así como la Edad y el nivel de PCR durante la hospitalización.

Palabras clave: COVID-19; Coronavirus; Hiperglucemia; Unidad de Cuidados Intensivos; Predictor. (DeCs – BVS)

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 as such produced one of the greatest threats to public health worldwide. Recent studies specifically relate hyperglycaemia at hospital admission to the severity of COVID-19, regardless of a previous diagnosis of Diabetes Mellitus. **Objectives:** The main objective of this work was to analyse whether hyperglycaemia at hospital admission predicts admission to the Intensive Care Unit (ICU) of non-diabetic patients with COVID-19 who were admitted to Hospital III – EsSalud Chimbote during the period March-December, 2020. **Materials and Methods:** An observational, Case-Control study was carried out, with the development of a multivariate prediction model for prognosis, in which the Microsoft Excel 2016 Program was used to enter and tabulate the information and the Software Statistical, SPSS version 27. Results: 267 patients were included, 77.9% male, mean age 60 years, with a history of Arterial Hypertension (25.5%), Obesity (28.1%), Cardiovascular Disease (1.9%), Disease Chronic Kidney (1.9%), Pulmonary Disease (4.9%) and Cardiovascular Disease (1.5%). The multivariate analysis determined that the predictive variables for ICU admission according to the Predictive Model were the age of the patient, the glucose value within the first 48 hours, and the C-Reactive Protein (CRP) during hospitalization (B = -0.034, 0.010 and 0.025, respectively). **Conclusions:** Serum hyperglycaemia on admission is a predictor of ICU admission in nondiabetic patients with COVID-19, as well as Age and CRP level during hospitalization.

Keywords: *COVID-19; Coronaviruses; hyperglycaemia; Intensive care unit; predictor. (DeCs – VHL)*

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	16
1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	16
2. OBJETIVOS	17
2.1. GENERAL	17
2.2. ESPECÍFICOS	18
3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS.....	19
3.1 HIPÓTESIS ALTERNA (H1)	19
3.2. HIPÓTESIS NULA (H0).....	19
4. JUSTIFICACIÓN.....	19
5. LIMITACIONES	20
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	21
1. ANTECEDENTES.....	21
1.1. INTERNACIONALES.....	21
1.2. NACIONALES	24
2. MARCO REFERENCIAL	24
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
1. MATERIAL	30
1.1. POBLACIÓN UNIVERSO	30
1.2. POBLACIÓN ACCESIBLE.....	30
1.3. MUESTREO	30
1.4. UNIDAD DE ANÁLISIS.....	30
1.5. MUESTRA.....	30
2. METODOLOGÍA	31
2.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	31
2.2. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	32
2.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	34
2.4. VALIDEZ Y CONFIABILIDAD.....	35
2.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS	35
2.6. ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	36
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	38
1. RESULTADOS.....	38
1.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	38
1.2. ANÁLISIS BIVARIANTE EN RELACIÓN AL INGRESO A UCI.....	40

1.3. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE EN RELACIÓN AL INGRESO A UCL.....	42
1.4. VALORACIÓN DEL AJUSTE DEL MODELO DE ENTRENAMIENTO PREDICTIVO	45
1.5. REQUISITOS DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA DEL MODELO PREDICTIVO..	47
1.6. ANÁLISIS BIVARIANTE EN RELACIÓN A LA MORTALIDAD	49
1.7. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE EN RELACIÓN A LA MORTALIDAD	51
2. DISCUSIÓN	54
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	61
1. CONCLUSIONES	61
2. RECOMENDACIONES	62
CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO 1: ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LOS PACIENTES CON COVID-19 NO DIABÉTICOS INGRESADOS AL HOSPITAL III – ESSALUD CHIMBOTE, MARZO-DICIEMBRE 2020.....	39
CUADRO 2: ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS CONSIDERADAS EN EL ESTUDIO.....	40
CUADRO 3: ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS EN RELACIÓN AL INGRESO A UCI.....	42
CUADRO 4: MODELO INTRODUCIR PARA EL INGRESO A UCI.....	43
CUADRO 5: MODELO PASO A PASO ATRÁS/ADELANTE PARA EL INGRESO A UCI.....	44
CUADRO 6: PRUEBA DE BONDAD DE AJUSTE DE HOSMER-LEMESHOW PARA MODELO PREDICTIVO DE INGRESO A UCI	45
CUADRO 7: R CUADRADO DE COX Y SNELL Y R CUADRADO DE NAGELKERKE PARA MODELO PREDICTIVO DE INGRESO A UCI.....	46
CUADRO 8: CORRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES PREDICTORAS	48
CUADRO 9: FATOR DE INFLACIÓN DE LA VARIANZA (VIF).....	49
CUADRO 10: ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS EN RELACIÓN A LA MORTALIDAD	51
CUADRO 11: MODELO INTRODUCIR PARA LA MORTALIDAD.....	52
CUADRO 12: MODELO PASO A PASO ATRÁS/ADELANTE PARA MORTALIDAD	53

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	32
FIGURA 2: ALGORITMO DE ESTUDIO	38
FIGURA 4: PRUEBA DE AJUSTE DISCRIMINATORIO MEDIANTE EL ÁREA BAJO LA CURVA ROC (AUC)	46
FIGURA 5: GRÁFICO DE DISPERSIÓN ENTRE LAS VARIABLES PREDICTORAS	48

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	70
ANEXO 2: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	71
ANEXO 3: CONSTANCIA DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA.....	73
ANEXO 4: SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.....	74
ANEXO 5: AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN..	75
ANEXO 6: PRUEBA DE NORMALIDAD PARA VARIABLES CUANTITATIVAS EN RELACIÓN CON EL INGRESO A UCI.....	76
ANEXO 7: PRUEBA DE NORMALIDAD PARA VARIABLES CUANTITATIVAS EN RELACIÓN CON LA MORTALIDAD.	76
ANEXO 8: PRUEBA T. STUDENT PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES ENTRE LA EDAD Y EL INGRESO A UCI.....	77
ANEXO 9: PRUEBA T. STUDENT PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES ENTRE LA EDAD Y LA MORTALIDAD.....	77
ANEXO 10: PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY PARA VARIABLES NO PARAMÉTRICAS EN RELACIÓN AL INGRESO A UCI.....	78
ANEXO 11: PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY PARA VARIABLES NO PARAMÉTRICAS EN RELACIÓN A LA MORTALIDAD	79
ANEXO 12: GRÁFICO ROC	79

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Existen diferentes coronavirus humanos, los cuales son causantes de patologías de manifestaciones respiratorias con amplio espectro de gravedad, desde un resfrío común hasta una neumonía grave. En las últimas dos décadas han provocado brotes, caracterizados por neumonía mortal en diferentes partes del mundo; el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) que apareció en Foshan, China en el año 2002 y luego, el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente originada en Jeddah, Arabia Saudita a mediados del 2012, ambas con una alta tasa de mortalidad, del 10% y 35% respectivamente. (1)

Más recientemente, a fines del 2019 en Wuhan, China surgió el nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2, que originó un nuevo brote de neumonía viral atípica, con los síntomas característicos de fiebre, tos, dolor torácico, que rápidamente desencadenaba una infiltración pulmonar bilateral con disnea. El brote llegó a un pico de epidemia en Febrero del 2020 y en Marzo del mismo año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró Pandemia por COVID-19 debido a su propagación incontrolable a grandes escalas. (2)

A nivel mundial, según datos obtenidos del Portal de la Universidad Johns Hopkins, hasta la actualidad, se reportaron un total de casos y muertes por COVID-19 de 676 609 955 y 6 881 955 respectivamente (3). Según datos de la Organización Panamericana de Salud (OPS), la Región de las Américas ha sido una de las más afectadas por la pandemia, con 29% y 44% de casos y muertes, respectivamente, en comparación con 13% de la población mundial. Hasta agosto del 2022, se registraron 175 771 144 de casos de COVID-19 en la Región. Por otro lado, América del Norte registró 55% de todos los casos en la Región de las Américas, pero 62% del total de las muertes ocurrió en América Latina y el Caribe. En el caso de nuestro país, Perú obtuvo el primer puesto en cuanto al número de muertes por COVID-19 en el año 2020 y 2021, con una cifra acumulada para ambos años de 6418.4 muertes por millón de habitantes, según OPS. (4)

Se ha identificado que, tanto las tasas de mortalidad y morbilidad causada por el nuevo coronavirus se ve incrementada en grupo poblacionales con características particulares como en los varones, adultos mayores o pacientes con patologías previas, de las cuales

destaca la diabetes; sin embargo, últimos estudios, le han dado relevancia a la hiperglucemia aislada en el momento del ingreso hospitalario como un factor pronóstico muy significativo en pacientes con COVID-19, independientemente de un diagnóstico previo de diabetes, como un parámetro de mayor riesgo de mortalidad, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) debido a la necesidad de ventilación mecánica. Además, se ha originado una controversia sobre si la infección por el virus puede ser capaz de inducir diabetes por sí mismo puesto que se ha observado en informes de casos que el inicio de la diabetes se da paralelamente a la infección o semanas o meses luego de la recuperación. (5,6)

Sin embargo, muchos de estos estudios revisados tienen una serie de limitaciones en el tamaño de muestras relativamente pequeñas y muchos no consideraron algunas variables confusoras que generaron sesgos de investigación, así como predicciones poco confiables para la asociación entre ambas variables. (7,8) Además, algunos de ellos, dejan un vacío en el conocimiento, exhortando a seguir con las investigaciones pertinentes en este tema, ya que al ser una patología nueva de alcance mundial y con múltiples consecuencias negativas, existen muchas preguntas que están aún por dilucidar. (9)

Por lo tanto, aún es controversial saber si la hiperglucemia actúa como un predictor, independientemente de un estado previo de Diabetes Mellitus (DM), en pacientes que se infectaron con COVID-19 e ingresaron a la UCI, por lo que este estudio trata de reforzar el conocimiento en este tema de salud y contribuir con la escasa cantidad de estudios de investigación realizados en nuestra región que relacionan estas variables.

Ante esta situación y considerando las características, anteriormente señaladas, se plantea la pregunta de investigación:

¿Es la hiperglucemia al ingreso hospitalario un predictor para la admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos de pacientes no diabéticos con COVID-19?

2. OBJETIVOS

2.1. GENERAL

- Analizar si la hiperglucemia al ingreso hospitalario es un predictor para la admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos de pacientes no diabéticos con COVID-19.

2.2. ESPECÍFICOS

- Establecer la proporción de pacientes no diabéticos con COVID-19 admitidos y no admitidos en la UCI con hiperglucemia y normo-glucémicos al ingreso hospitalario.
- Comparar los niveles de glucemia al ingreso hospitalario en pacientes no diabéticos con COVID-19, entre aquellos que fueron admitidos o no en la UCI.
- Determinar si la Edad actúa como un factor de confusión para admisión en la UCI en pacientes no diabéticos con COVID-19.
- Determinar si el Sexo actúa como un factor de confusión para admisión en la UCI en pacientes no diabéticos con COVID-19.
- Determinar si la Hipertensión Arterial actúa como un factor de confusión para admisión en la UCI en pacientes no diabéticos con COVID-19.
- Determinar si la Obesidad actúa como un factor de confusión para admisión en la UCI en pacientes no diabéticos con COVID-19.
- Determinar si la Enfermedad Cardiovascular actúa como un factor de confusión para admisión en la UCI en pacientes no diabéticos con COVID-19.
- Determinar si la Enfermedad Renal Crónica actúa como un factor de confusión para admisión en la UCI en pacientes no diabéticos con COVID-19.
- Determinar si la Enfermedad Pulmonar actúa como un factor de confusión para admisión en la UCI en pacientes no diabéticos con COVID-19.
- Determinar si la Enfermedad Cerebrovascular actúa como un factor de confusión para admisión en la UCI en pacientes no diabéticos con COVID-19.
- Determinar si la Saturación de Oxígeno actúa como un factor de confusión para admisión en la UCI en pacientes no diabéticos con COVID-19.
- Determinar si la Proteína C Reactiva sérica actúa como un factor de confusión para admisión en la UCI en pacientes no diabéticos con COVID-19.
- Determinar si la Hiperglucemia al ingreso hospitalario es un factor de riesgo para la mortalidad de pacientes no diabéticos con COVID-19.

3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS ALTERNA (H1)

H1: La hiperglucemia al ingreso hospitalario es un predictor para la admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos en pacientes no diabéticos con COVID-19.

3.2. HIPÓTESIS NULA (H0)

H2: La hiperglucemia al ingreso no es un predictor para la admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos en pacientes no diabéticos con COVID-19.

4. JUSTIFICACIÓN

Este proyecto de investigación se realiza debido a que, a pesar de la amplia variedad de publicaciones acerca de la COVID-19, muchas de ellas en las que ya se han comprobado asociaciones entre comorbilidades principales como la Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial y la Obesidad con el deterioro y la gravedad de la enfermedad; existen todavía, estudios controversiales que relacionan la Hiperglucemia al ingreso con la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos en pacientes no diabéticos con el diagnóstico de COVID-19, por lo que no es posible determinarla como un factor de riesgo.

Además, en nuestro país, son escasos los proyectos que estudian estas variables y en nuestra región no hemos identificado ningún estudio en este tema en particular. Por lo tanto, esta investigación se realizó con el propósito de aportar al conocimiento ya existente sobre los factores predictivos de un mal pronóstico en COVID-19, extendiéndonos más allá de las ya investigadas comorbilidades asociadas, cuyos resultados, de ser positivos, permitirán utilizar la glucosa sérica como un parámetro para identificar tempranamente a aquellos pacientes que podrían tener consecuencias desfavorables como el ingreso a la UCI. Además, podrán ser discutidos y comparados con aquellos estudios internacionales y servir como base para futuros estudios nacionales de este tipo. Por otro lado, nuestro estudio, al ser una Regresión Logística Multivariada, tendrá en cuenta otras variables confusoras que podrían sesgar nuestros resultados, por lo que se obtendrá un Modelo Predictivo final en relación al Ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, modelo que servirá a posteriores estudios para adaptar los ya existentes a nivel Internacional a nuestro medio.

Algunos estudios demuestran la utilización de algunas citoquinas proinflamatorias como parámetros para valorar tempranamente a aquellos pacientes con mayor riesgo de mortalidad en COVID-19 (7); sin embargo, muchos de nuestros hospitales en Perú, no cuentan con dichos parámetros de laboratorios sofisticados; por otro lado, la glucosa sérica, forma parte de la batería de exámenes de laboratorio que se solicita a todo paciente que será hospitalizado, como valores basales, por lo que será de mucha utilidad, ya que al ser un examen rutinario y con el que cuentan nuestros establecimientos de salud, permitirán valorar en el momento de ingreso hospitalario a aquellos pacientes con COVID-19 con posibles resultados adversos y predecir un posible desenlace como el ingreso a UCI y la tasa de mortalidad.

Por último, determinar los niveles de glucosa al ingreso hospitalario y relacionarlo con el destino del paciente en cuidados intensivos, nos permitirá enfocar el manejo adecuado y oportuno de los pacientes diagnosticados con COVID-19, principalmente aquellos con niveles elevados de glucosa en sangre.

5. LIMITACIONES

Primero, los estudios observacionales tienen la limitación de poder determinar la causalidad de un evento; además, este es un estudio que recopiló datos de forma retrospectiva, por lo que está sujeto a algunos sesgos de selección, y, como en todas las investigaciones de este tipo, puede haber factores de confusión no explorados que pudieron afectar nuestros resultados. Sin embargo, para controlar los factores de confusión más relevantes, se realizó el Modelo de Regresión Logística Multivariante. Por otro lado, podría existir sesgo de medición de algunas variables cuantitativas en nuestro estudio, como la Glucemia, la Proteína C Reactiva y la Saturación de Oxígeno, debido a que fueron evaluadas retrospectivamente. También, al ser de un solo centro, pudo haber limitado la generalización de nuestros hallazgos. Por último, las historias clínicas que sirvieron como fuente pueden presentar información limitada o incompleta debido a las restricciones por el contexto en el que fueron realizadas; frente a ello, consideramos dentro de nuestros criterios de inclusión, a aquellos pacientes que presenten los datos necesarios para el estudio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

1. ANTECEDENTES

1.1. INTERNACIONALES

Durante el año 2021, Nipith, C. et al., llevaron a cabo una investigación de cohortes retrospectiva con el propósito de analizar cómo la hiperglucemia (Glucosa > 200 mg/dl) medida al ingreso hospitalario se relaciona con los resultados y marcadores inflamatorios de los pacientes con COVID-19 que padecen Diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2) y los que no la padecen. Este estudio incluyó 458 pacientes con DM-2 y 975 sin DM-2. Los resultados de su estudio indicaron que en los pacientes que no tienen diabetes, la hiperglucemia se vincula de manera estadísticamente significativa con la mortalidad (OR ajustado: 5,05, IC 95 %: 1,34–18,99), ingreso en la UCI (OR ajustado: 2,68, IC 95 %: 1,07–6,71), intubación (OR ajustada: 3,78, IC 95 %: 1,37–10,46) y sepsis grave/shock séptico (OR ajustada: 3,90, IC 95 %: 1,28–11,99). En resumen, se concluyó que hay una fuerte asociación entre la hiperglucemia en el momento del ingreso hospitalario de pacientes con COVID-19 sin diabetes y un aumento en la mortalidad y morbilidad hospitalaria, debido a que la hiperglucemia es un indicador de un mayor estrés y gravedad de la enfermedad, con una carga inflamatoria más elevada. (10)

Durante el año 2021, Song, S., et al., llevaron a cabo un estudio de casos y controles de tipo retrospectivo, con el objetivo principal de investigar los cambios en los niveles de glucosa en sangre en ayunas durante la hospitalización y su impacto en el riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad por COVID-19 que no tenían un diagnóstico previo de diabetes (DM). Este estudio se llevó a cabo en tres hospitales en Wuhan, China, incluyendo un total de 230 pacientes. Según los resultados obtenidos, descubrieron que un patrón de glucosa basal sostenido a lo largo del tiempo era un factor de riesgo independiente para una mayor tasa de mortalidad en los pacientes con COVID-19 sin antecedente de DM (OR: 8,79, IC del 95 %: 2,39- 32,29).(11)

Durante el año 2021, Yang, Y., et al., llevaron a cabo un meta-análisis con el objetivo principal de sintetizar la evidencia disponible sobre la asociación entre la hiperglucemia al momento del ingreso hospitalario y el desarrollo de COVID-19. Se incluyeron dieciséis estudios observacionales que incluyeron un total de 6386 pacientes con diagnóstico de COVID-19. Los resultados del análisis indicaron que, en comparación con el grupo de

control, el grupo de pacientes con hiperglucemia al ingreso presentaba un mayor riesgo de mortalidad (OR: 3,45, IC del 95 %: 2,26–5,26) y complicaciones graves/críticas asociadas a COVID-19 (OR: 2,08, IC del 95 %: 1.45–2.99). Como resultado, se llegó a la conclusión de que la hiperglucemia al ingreso en pacientes diagnosticados con COVID-19 puede ser un predictor sólido de la mortalidad y aparición de complicaciones.(12)

Durante el año 2021, Carrasco, F. et al., llevaron a cabo un estudio observacional, de cohortes retrospectivo multicéntrico, con el objetivo principal de evaluar si la hiperglucemia aguda al momento del ingreso, independientemente del estado previo de diabetes, se relacionaba con la mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa en pacientes con infección por el SARS-CoV-2. Este estudio recopiló sus datos a partir del Registro SEMI-COVID-19 en el que participan 109 hospitales de España y se incluyeron un total de 11 312 pacientes en esta investigación. Los resultados obtenidos revelaron que la probabilidad acumulada de mortalidad fue significativamente mayor en aquellos pacientes con hiperglucemia en comparación con los pacientes con niveles normales de glucosa, sin importar si tenían diabetes previa o no (Glucosa sérica >180 mg/dl: HR: 1,50; IC 95 %: 1,31–1,73; Glucosa sérica: 140–180 mg/dl, HR: 1,48, IC 95%: 1,29-1,70). Además, se encontró que la hiperglucemia se asociaba con la necesidad de ventilación mecánica, el ingreso en la UCI y la mortalidad. Como conclusión, se determinó que la hiperglucemia al momento del ingreso es un predictor importante de mortalidad por cualquier causa en pacientes con COVID-19, independientemente de si tenían o no antecedentes de diabetes. (13)

En el año 2020, Fadini, G. et al., llevaron a cabo un estudio de casos y controles de tipo retrospectivo con el objetivo principal de evaluar si la presencia de diabetes preexistente, el diagnóstico reciente de diabetes y la hiperglucemia al momento del ingreso se relacionaban con la gravedad de la enfermedad COVID-19. Se incluyó a 413 pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2. Los resultados obtenidos revelaron que los niveles más altos de glucosa al ingreso estaban asociados con una mayor gravedad de COVID-19, y esta asociación era más pronunciada en pacientes sin diabetes en comparación con aquellos con diabetes preexistente (RR: 3,06 frente a 1,55; p = 0,004). Como conclusión, se determinó que tanto el diagnóstico reciente de diabetes como la hiperglucemia al momento del ingreso son predictores significativos de la gravedad de COVID-19, especialmente debido al rápido deterioro respiratorio que ocurre en estos casos.(14)

En el año 2021, Mamtani, M. et al. realizaron un estudio de cohortes retrospectivo con el objetivo de determinar la prevalencia de la hiperglucemia en pacientes con COVID-19, tanto con diabetes previa como sin ella, y analizar su asociación con la evolución de la enfermedad. Se incluyeron 403 pacientes con diagnóstico de COVID-19. Los resultados mostraron que un 56,6% de los pacientes presentaron hiperglucemia, y de ellos, un 36,4% no tenían antecedentes de diabetes. En comparación con el grupo de referencia compuesto por pacientes sin diabetes ni hiperglucemia, aquellos sin diabetes, pero con hiperglucemia mostraron una mayor tasa de mortalidad (1,8 % frente a 20,5 %, razón de probabilidad ajustada 21,94; IC 95 %: 4,04–119,0, $P < 0,001$), predicción y progresión más rápida a la muerte ($p < 0,01$). Además, se encontró una asociación significativa entre la hiperglucemia en las primeras 24 y 48 horas y la mortalidad (OR: 2.15 y 3.31 respectivamente). En conclusión, se determinó que la hiperglucemia sin diabetes previa era frecuente en pacientes hospitalizados con COVID-19 y se relacionaba con un mayor riesgo y una progresión más rápida hacia la muerte. El desarrollo de hiperglucemia en pacientes con COVID-19 sin diabetes se considera un indicador temprano de una enfermedad en progresión. (15)

En el año 2020, Nateghi, S. et al., realizaron una cohorte retrospectiva para evaluar la asociación de la glucosa basal y los desenlaces del curso de la enfermedad por COVID-19. Se incluyeron 822 pacientes y utilizando un análisis de regresión logística y luego de ajustarlo a los factores confusores considerados en su estudio como la edad, sexo, índice de masa corporal, además de comorbilidades como la hipertensión pulmonar, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, demostró que la glucosa sérica > 140 mg/dl en pacientes no diabéticos aumentaba el riesgo de ingreso a la UCI (OR ajustado: 2.62, IC: 1.49–4.59, $p = 0.001$) y también de la mortalidad. Concluyendo que la hiperglucemia al ingreso hospitalario predice peores desenlaces de la covid-19 además que la glucosa sérica >140 mg/dl se asocia con un significativo aumento en ingreso y mortalidad en la UCI. (16)

En el 2022, Manique, I. et al., realizaron un estudio de casos y controles de tipo retrospectivo con la finalidad de evaluar el impacto de la hiperglucemia en la emergencia o las primeras 24 horas de hospitalización en los resultados adversos en pacientes con y sin diabetes. Incluyó 374 pacientes hospitalizados con COVID-19 y obtuvo como resultado de su regresión logística ajustada por edad, sexo, etnia y diabetes previa, que la hiperglucemia tuvo asociación significativa con la probabilidad de ingresar en la UCI

(OR ajustada: 2.77, IC 95%: 1.51-5.10). Concluyendo que la glucemia al ingreso hospitalario puede utilizarse como marcador pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19, independientemente del diagnóstico previo de diabetes. (17)

1.2. NACIONALES

En el año 2021, Cervantes et al., llevaron a cabo un estudio observacional de cohortes retrospectivo con el propósito de determinar si la hiperglucemia es un factor de riesgo para la mortalidad por COVID-19. Se incluyó 489 pacientes y se obtuvo como resultado la asociación de Glucosa sérica > 140 mg/dl y mortalidad (HR: 1.43, IC del 95%: 1.07, 1.91) y una alta tasa de mortalidad en el grupo de hiperglucemia respecto a los normoglucémicos (58,8% vs 28,6% p=0.001). Por ende, concluyeron que la hiperglucemia (Glucosa sérica > 140 mg/dl) es un factor de riesgo importante y estadísticamente significativo para la mortalidad por COVID-19. (18)

2. MARCO REFERENCIAL

La enfermedad por COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, es una de las más grandes amenazas a la salud pública a nivel mundial de los últimos años, que ha afectado por lo menos unos 213 países, desde inicios del 2020, momento en el que la OMS alertó sobre la emergencia sanitaria, los estudios del comportamiento de esta enfermedad no han frenado. Las manifestaciones clínicas de la infección abarcan un amplio espectro desde cursar de manera asintomática, así como ser causante de una neumonía atípica asociada a un cuadro de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), incluso se han notificado algunas otras complicaciones orgánicas como por ejemplo a nivel hepático, renal y cardíaco. Estos pacientes complicados son aquellos que manifestarán síntomas graves y necesitarán hospitalización. (19,20)

La patogenia de la enfermedad inicia con la invasión del virus al huésped mediante gotas de aerosol provenientes de la vía respiratoria de una persona enferma a una sana, a través de receptores específicos en la célula diana al cual se une mediante la glicoproteína viral Pico (S), la cual es la encargada de la unión receptor-virus y la entrada celular. El receptor identificado como puerta de entrada es la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA 2). La ECA 2 se expresa principalmente en las células del tracto respiratorio, pero también se puede encontrar en otros órganos como intestinos, riñones, corazón, tejido adiposo, entre otros. (21)

La infección induce muerte celular y sobreexpresión de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, las cuales se han relacionado de manera estrecha con la gravedad y mortalidad causadas por la enfermedad, entre los principales inductores de estas respuestas tenemos el aumento de los niveles de Interleucina IL 2, IL 6, IL 7, IL 10. De entre todos destaca la IL 6 debido a que un metaanálisis, en el que se incluyeron nueve estudios con 1426 paciente se sugirió que niveles de IL-6 en suero > 55 pg/ml podía identificar pacientes con riesgo de enfermedad grave y niveles > 80 pg/ml a los pacientes con alto riesgo de mortalidad. Además de la tormenta de citocinas, se evidencia la elevación de los tradicionales marcadores de infección aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la ferritina, asociados a linfopenia y neutrofilia. (22)

Las complicaciones de la enfermedad se manifiestan a nivel pulmonar con el SDRA y de manera extrapulmonar, con trastornos neurológicos como encefalopatía, accidente cerebro vascular; trastornos de la coagulación como trombosis y embolia pulmonar; además de injuria renal aguda, miocarditis y lesión hepática aguda. Estos sucesos, sobre todo el SDRA, pueden conducir al ingreso a la UCI o la muerte, en el peor de los casos. (23)

La gravedad de la enfermedad, determinada por el ingreso a UCI, se ve influenciada por múltiples parámetros, entre clínicos y hallazgos de laboratorio. En un metaanálisis en China en el que incluyeron siete estudios con 1813 pacientes con COVID-19, se pudo encontrar que clínicamente, fueron la fiebre (OR = 1.6) y la disnea (OR = 4.17) los síntomas que se asociaron de manera significativa con la gravedad. La disnea se puede encontrar en un 67.2% en pacientes hospitalizados en UCI a comparación de un 10.2% en pacientes que no se encontraban en cuidados intensivos. (24). También se propone que el tiempo promedio de inicio de presentación de la disnea es 5-8 días desde el comienzo de la enfermedad, siendo de 10-12 días el promedio de tiempo hasta el ingreso en la UCI. (25)

En una revisión sistemática con metaanálisis, en la que se incluyeron 24 artículos con 10 948 pacientes con COVID-19, se encontró que una tasa alta de enfermedad grave que requirió de ingreso a UCI debido a la necesidad de utilizar cualquier forma de ventilación, la tuvieron aquellos pacientes que padecían de alguna comorbilidad, de las cuales destacan la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR = 5.08), hipertensión (OR = 2.40), enfermedad coronaria (OR = 2.66) y diabetes (OR = 3.17). (24). La enfermedad

pulmonar crónica produce un mayor riesgo de producir enfermedad grave con un OR de 2.61, pero no se encontró correlación con el aumento de la mortalidad. (26)

También, luego del inicio del brote de COVID-19, diversos estudios revelaron su relación con el sobrepeso y la obesidad, puesto que entre el 70% y el 90% de los pacientes admitidos en UCI padecían de esta condición, con una media de Índice de Masa Corporal (IMC) de 30 kg/m², asociando el tejido adiposo excesivo con el aumento de los niveles de leptina, la cual conduce a un estado inflamatorio crónico facilitando de esta manera la inflamación aguda del pulmón. (27,28). Y con respecto a su implicancia en el desarrollo de la enfermedad grave, se encontró en el análisis multivariado de una revisión sistemática con metaanálisis, en la que se incluyeron 45.650 participantes de 30 estudios, que el tener IMC alto proporcionaba riesgo para hospitalización (OR: 2.36), para admisión en UCI (OR: 2.63) y para mortalidad (OR:1.49), todos estadísticamente significativos ($p < 0.05$). (29)

Además de lo mencionado anteriormente, en un estudio de cohortes con análisis multivariado en el que se incluyeron 1520 pacientes ≥ 65 años, se encontró que la edad >75 años (OR: 3.54), la saturación periférica de oxígeno $< 92\%$ al momento de la admisión hospitalaria, aumenta el riesgo de tener un mal pronóstico (OR: 5.85), además de otras comorbilidades como la enfermedad renal crónica (OR: 3.36), incluso llegan a ser predictores independientes de mortalidad en pacientes con COVID-19. (30)

A nivel de hallazgos de laboratorio la mayor concentración sérica de PCR y procalcitonina (PCT) representan el estado proinflamatorio en pacientes graves, la linfopenia presente es causada por la migración de estas células circulantes a los pulmones y por daño directo, la neutrofilia se relaciona con la respuesta inmune a raíz de la tormenta de citocinas antes descrita. Los niveles elevados de LDH se relacionan con daño tisular que puede ser a nivel cardíaco, hepático y renal, que puede ser causado por efecto directo del virus, hipoxia o el estado de shock. (31). En un metanálisis de 32 estudios con 10 491 pacientes se encontró un impacto importante con respecto a la PCR elevada >10 mg/L, puesto que produce un riesgo de casi 4 veces de tener malos resultados en la evolución de la enfermedad (OR: 3.97). (32)

Interés ha tomado la presencia de hiperglucemia en estos pacientes enfermos al momento del ingreso hospitalario, puesto que hallazgos de un metaanálisis en el que incluyeron 16

estudios observacionales con 6386 pacientes con COVID-19, encontraron que los pacientes con hiperglucemia al momento del ingreso hospitalario, tenían un riesgo mayor de evolucionar a enfermedad grave e incluso morir (OR= 3.45) en comparación con los que no presentaban alteraciones de la glucemia. (12)

La hiperglucemia en pacientes hospitalizados se define como un nivel elevado de glucosa en sangre, por encima de un valor de 140 mg/dl en el momento de la admisión al servicio. A diferencia de un paciente diagnosticado con Diabetes Mellitus, que tiene criterios establecidos dependiendo del momento de la realización de las pruebas. (33)

Los pacientes con diabetes mellitus tienen alteraciones en su sistema inmunológico que los predispone a una serie de infecciones debido a que la hiperglucemia altera y debilita el proceso de fagocitosis y quimiotaxis de las células inflamatorias, el complemento y las citoquinas, mecanismos principales de la respuesta innata como defensa ante la infección. Este compromiso en el sistema inmune, conduce también al incremento del riesgo de enfermedad grave y muerte a comparación de la población normal. (34)

Un incremento de la concentración sérica de la glucosa permite que SARS-CoV-2 evite la defensa innata de los pulmones y se replique de forma imparable. Uno de los principales mecanismos consiste en la glucosilación de proteínas que permiten la entrada y replicación viral. Los virus, como el SARS- CoV-2 son entidades que obtienen su metabolismo a expensas de otros organismos, necesitan un suministro de nucleótidos para la replicación de su genoma, aminoácidos para sintetizar sus proteínas, ácidos grasos para su membrana y trifosfato de adenosina para el empaquetamiento viral. Para este fin, los virus modifican el metabolismo celular de sus huéspedes para favorecer el suyo, una de las más importantes, es el cambio a la glucólisis como la principal vía metabólica, un proceso que, de forma rápida, les proporciona ATP sin requerir oxígeno, pero necesitando un aumento en la captación de glucosa extracelular. (35)

Por otro lado, la glucosilación es clave en múltiples mecanismos biológicos de los virus como su infectividad, virulencia, interacciones inmunes, entre otros, e implicada en la transmisibilidad de especie a especie. La glucosilación es esencial para mecanismos particulares como el mantenimiento de la forma estructural de los virus, el reconocimiento de las células huésped y los sitios de unión, así como para la entrada celular. También se utiliza para evadir el sistema inmunológico, tanto humoral y adaptativo del huésped

imitando su capa de glucosilación (en un proceso llamado mimetismo molecular) y proteja sus epítomos inmunogénicos del reconocimiento de anticuerpos. (15)

La glucosa está 10 a 12 veces menos concentrada en el líquido de la superficie de las vías respiratorias que en la sangre. Esta baja concentración de glucosa ($0,4 \text{ mmol} / \text{L} \pm 0,2$ en condiciones normales) es necesaria para mantener el correcto funcionamiento y su esterilidad. Esta se suministra exclusivamente a las vías respiratorias desde la sangre circulante, llegando al lado basolateral de las células epiteliales, donde la captación de glucosa puede ocurrir a través de transportadores de glucosa. Esta menor concentración está regulada por mecanismos homeostáticos que incluyen la difusión pasiva paracelular controlada por barreras de unión estrecha y el transporte facilitado de glucosa epitelial transcelular; siendo la difusión paracelular el mecanismo principal. (36)

El epitelio de las vías respiratorias cumple un papel importante en la defensa de este frente a diversos antígenos, tienen propiedades antimicrobianas por medio de la secreción de proteínas importantes en la primera línea de defensa innata del pulmón, entre ellos, enzimas como lisozimas y proteasas, inhibidores de proteasas y factores solubles como citoquinas, lactoferrina, beta defensina y péptido relacionado con la catelicidina, que entre todos forman parte de la defensa humoral frente a bacterias, virus y hongos. En el caso de los virus, la protección frente a ellos, está mediada principalmente por Lecitinas de tipo C, secretada por la vía aérea alveolar distal. Su mecanismo se basa en su unión a glucanos con alto contenido de manosa en los virus por medio de su dominio de reconocimiento de carbohidratos, alterando su unión a los receptores y reclutando y activando los macrófagos alveolares residentes, neutrófilos y fagocitos. Entonces, la concentración elevada de glucosa en el líquido de la superficie de las vías respiratorias altera su capacidad de defensa, principalmente de tipo humoral, debido a que en altas concentraciones puede unirse a dominios de lecitinas y bloquear competitivamente su reconocimiento viral, además de alterar indirectamente las actividades de otras proteínas como las beta-defensinas y la lactoferrina. (36)

Por otro lado, la hiperglucemia también disminuye el número de macrófagos alveolares y altera la función de las células presentadoras de antígeno. La glucosa elevada también produce un estado acidótico en el líquido de la superficie pulmonar, el cual en condiciones normales es de 6.9-7, esta acidosis puede inhibir numerosos agentes antimicrobianos dependientes del pH, como lisozima, lactoferrina, β -defensina y IL-37. El pH ácido

también podría afectar la actividad de la proteína tensioactiva, normalmente esto se neutraliza con HCO_3^- ; sin embargo, esto también conduce a un desequilibrio de iones y agua, lo que afecta la osmolaridad y el volumen del líquido, lo que resulta en un aumento de su viscosidad, una disminución de los latidos de los cilios y una reducción del aclaramiento mucociliar de desechos y patógenos. La acidificación además altera las migraciones de células inmunitarias como la quimiotaxis de neutrófilos y, en consecuencia, la eficacia de la fagocitosis innata. (15,36)

La glucosa elevada conduce a una mayor producción de productos finales de la glucación avanzada, esto puede interferir con sus funciones normales al alterar los cambios conformacionales moleculares, alterar la actividad enzimática, impedir las interacciones proteína-proteína y el funcionamiento de los receptores. Se reducen significativamente las lisozimas y las lactoferrinas, los péptidos antimicrobianos más abundantes del líquido de la superficie pulmonar; además, la mucina, cuya función es facilitar el aclaramiento mucociliar, se ve alterada con la excesiva glucación, lo que altera la viscosidad del moco. (36,37)

En resumen, la glucosa alta en el líquido de la superficie pulmonar se asocia con el deterioro de múltiples aspectos de la defensa antiviral innata del pulmón, incluida la capacidad de aclaramiento mucociliar, el reconocimiento del virus mediado por lectinas, la actividad general de los agentes antimicrobianos, así como como el número, la capacidad de migración y la función de los neutrófilos y macrófagos residentes. En conjunto, la eficiencia general de la fase temprana de eliminación viral y aclaramiento de células infectadas podría verse seriamente comprometida por elevaciones de glucosa en el líquido de la superficie pulmonar. La integridad de esta fase temprana no específica de patógenos es crítica porque si el virus rompe estas defensas, se inician cascadas de otros efectos específicos de patógenos que hacen que sea cada vez más difícil para el sistema inmunológico proteger al cuerpo del virus, especialmente si se trata de un virus nuevo, como es el caso del SARS-CoV-2. (36)

CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

1. MATERIAL

1.1. POBLACIÓN UNIVERSO

Pacientes no diabéticos diagnosticados con COVID-19.

1.2. POBLACIÓN ACCESIBLE

Pacientes no diabéticos diagnosticados con COVID-19 que se atendieron en Hospital III – EsSalud Chimbote durante el periodo Marzo-Diciembre 2020.

1.3. MUESTREO

Se utilizará la técnica de muestreo consecutivo

1.4. UNIDAD DE ANÁLISIS

Pacientes ingresados en Hospital III EsSalud -Chimbote por infección COVID-19 y que hayan cumplido con los criterios de selección.

1.5. MUESTRA

TAMAÑO MUESTRAL

Para determinar el tamaño muestral en este modelo multivariante se tuvo en cuenta los criterios de Peduzzi & Concato quien menciona que el tamaño de la muestra debe estar relacionado con el número de variables predictoras o independientes y que al menos se debe tener 10 eventos (Número de pacientes admitidos en la UCI) por cada variable predictora. En el presente Proyecto de Investigación se cuentan con once co-variables, mencionadas en la tabla de Operacionalización, para cada una de las cuales se considerará como mínimo 10 eventos (38)

N = Tamaño de la población (N=500)

$$EPV = \frac{\text{Número de eventos } (n_1)}{\text{Número de variables independientes } (k')} \geq 10$$

- EPV: Eventos por variable
- k': Variables independientes = 11
- n: número de eventos = 110

Entonces:

Muestra: 267

- **Tamaño de casos: 131**
- **Tamaño de controles: 136**

MARCO MUESTRAL

- Se elaborará con los criterios de selección.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes sin historia previa de diabetes mellitus y/o pacientes con examen de glucosa en ayunas < 126 mg/dl en el último año de atención.
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19, diagnosticado por PCR o prueba de antígeno hospitalizados o admitidos en la UCI.
- Pacientes con examen de glucemia basal dentro de las primeras 48 horas de ingreso hospitalario.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Pacientes en tratamiento con medicamentos que alteren los niveles de glucosa sérica (corticoides, hormonas tiroideas, beta-adrenérgicos, isoniacida, antipsicóticos)
- Pacientes en tratamiento inmunosupresor.
- Pacientes inmunosuprimidos (VIH, cáncer)
- Pacientes gestantes.
- Pacientes con 1 o 2 dosis de vacunación para SARS-CoV-2.

2. METODOLOGÍA

2.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

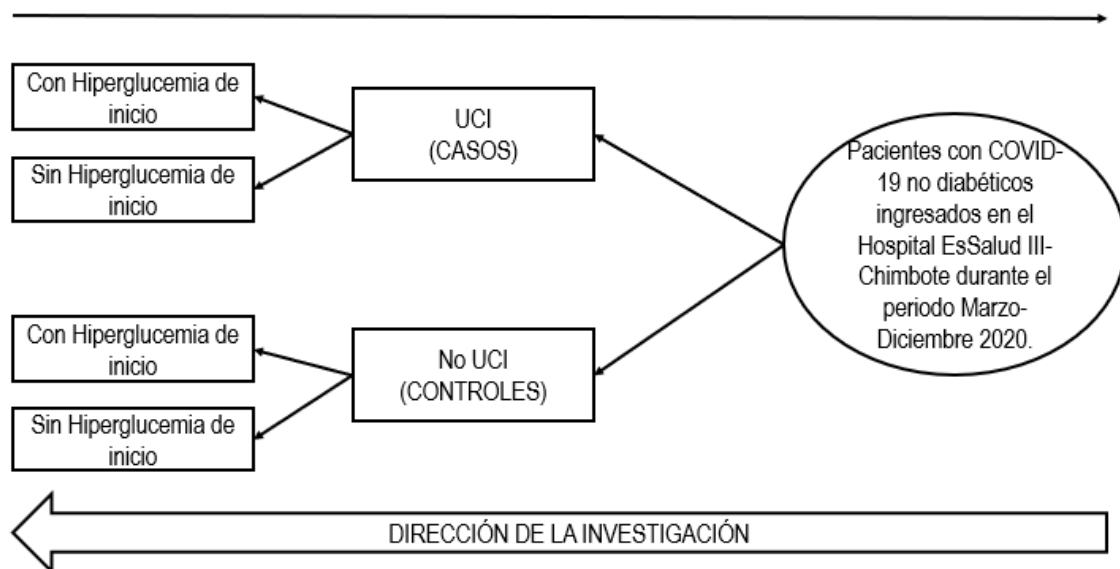


FIGURA 1: Diseño de la investigación

La presente investigación es de diseño no experimental, de tipo analítico observacional con diseño de casos y controles.

2.2. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Las variables independientes fueron:

- Edad
- Sexo
- Hipertensión Arterial
- Obesidad
- Enfermedad Cardiovascular
- Enfermedad Renal Crónica
- Enfermedad Pulmonar
- Enfermedad Cerebrovascular
- Saturación de oxígeno capilar
- Proteína C Reactiva
- Glucosa sérica

La variable dependiente fue:

- Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos

La Operacionalización de las variables se encuentra en el **Anexo 2.** (Ver **Anexo 2**)

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	FUENTE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	CLASE
INDEPENDIENTE						
HIPERGLUCEMIA AL INGRESO	Nivel de Glucosa sérica (> 140 mg/dl) dentro de las primeras 48 horas de ingreso	Nivel de glucosa sérica dentro de las primeras 48 horas de ingreso registrada en la Historia Clínica	CUANTITATIVA	DISCRETA	Nivel de glucosa sérica en mg/dl	mg/dl
DEPENDIENTE						
ADMISIÓN A LA UCI	Paciente admitido en la UCI	Ingreso a UCI registrado en la Historia Clínica.	CATEGÓRICA	NOMINAL	HISTORIA CLÍNICA	0: No ingresó a UCI 1: Ingresó a UCI
INTERVINIENTES						
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona, contando desde su nacimiento	Años cumplidos registrados en la historia clínica.	CUANTITATIVA DISCRETA	RAZÓN	Años cumplidos al momento de ingreso hospitalario.	Años
SEXO	Diferencia biológica entre hombres y mujeres, basada en sus caracteres sexuales	Característica biológica determinada genéticamente	CATEGÓRICA	NOMINAL	Número de pacientes de sexo femenino y masculino	0: Femenino 1: Masculino
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Valor de PAS mayor igual a 140 y/o PAD mayor igual a 90 mmHg.	Nivel de presión arterial elevada por encima de su valor normal, registrada en la Historia Clínica	CUALITATIVA DICTOMICA	NOMINAL	Paciente con antecedente de HTA registrada en la Historia Clínica	0: NO 1: SI
OBESIDAD	Valor de IMC mayor igual a 30 Kg/m ² .	Nivel de IMC por encima del valor normal registrado en la Historia Clínica.	CUALITATIVA DICTOMICA	NOMINAL	Paciente con antecedente de obesidad registrada en la Historia Clínica.	0: NO 1: SI
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	Presencia de Enfermedad cardiovascular como	Presencia de Enfermedad cardiovascular como	CUALITATIVA DICTOMICA	NOMINAL	Paciente con antecedente de Enfermedad Cardiovascular	0: NO 1: SI

	Insuficiencia Cardíaca, Cardiopatía isquémica y Miocardiopatías.	Insuficiencia Cardíaca, Cardiopatía isquémica y Miocardiopatías, registrada en la Historia Clínica.	TÓMICA		registrada en la Historia Clínica.	
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	Presencia de TFG < 60 ml/Kg/1.73 m2 por más de 3 meses.	Presencia de Enfermedad Renal Crónica registrada en la Historia Clínica	CUALITATIVA DITÓMICA	NOMINAL	Paciente con antecedente de Enfermedad Renal Crónica registrada en la Historia Clínica.	0: NO 1: SI
ENFERMEDAD PULMONAR	Presencia de Enfermedad Pulmonar como EPID, EPOC, bronquiectasia y asma.	Presencia de Enfermedad Pulmonar como EPID, EPOC, bronquiectasia y asma, registrada en la Historia Clínica.	CUALITATIVA DITÓMICA	NOMINAL	Paciente con antecedente de Enfermedad Pulmonar registrada en la Historia Clínica.	0: NO 1: SI
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	Presencia de Enfermedad Cerebrovascular	Presencia de Enfermedad Cerebrovascular registrada en la Historia Clínica	CUALITATIVA DITÓMICA	NOMINAL	Paciente con antecedente de Enfermedad Cerebrovascular registrada en la Historia Clínica.	0: NO 1: SI
SATURACIÓN DE OXÍGENO	Nivel de oxigenación en la sangre.	Nivel de Saturación de Oxígeno registrado en la Historia Clínica.	CUANTITATIVA DISCRETA	RAZÓN	Nivel de Saturación de Oxígeno registrado al ingreso hospitalario en la Historia Clínica.	Porcentaje (%)
PROTEÍNA C REACTIVA	Nivel de proteína C reactiva en la sangre como reactante de fase aguda en la inflamación.	Nivel de PCR sérico registrado en la Historia Clínica.	CUANTITATIVA CONTINUA	RAZÓN	Nivel de PCR sérico registrado al ingreso hospitalario en la Historia Clínica.	mg/dl

2.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Se solicitará la aprobación del proyecto de investigación para la recolección de datos a la Oficina de la Gerencia de la Red Asistencial Ancash, luego de obtener

la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Nacional del Santa y del Hospital III – EsSalud Chimbote.

- Se extraerá el listado de los pacientes no diabéticos diagnosticados con COVID-19 que se atendieron en Hospital III – EsSalud Chimbote durante el periodo Marzo-Diciembre 2020, a través del aplicativo Explotación de Datos del Sistema de Historias Clínicas de EsSalud ESSI (EsSalud Servicio de Salud Inteligentes).
- Se ingresarán los pacientes al estudio de acuerdo con cumplimiento de criterios de inclusión.
- Se seleccionará a los pacientes mediante un muestreo consecutivo
- El instrumento que se utilizará será la ficha de recolección de datos diseñada por los autores, donde se registrará la información, adaptándola a los datos que se requirieron en el estudio como parámetros epidemiológicos, clínicos y de laboratorio, la cual se muestra en el **Anexo 1**. (Ver **Anexo 1**)
- Se ingresarán los datos tabulados al programa Microsoft Excel 2016 de acuerdo a los ítems de la ficha de recolección elaborada.
- Los datos serán protegidos mediante el uso de una codificación de historias clínicas y estará asegurada con una contraseña bajo resguardo y responsabilidad de únicamente los investigadores, impidiendo el acceso de otras personas.

2.4. VALIDEZ Y CONFIABILIDAD

Para obtener los datos, se usó una ficha de recolección de datos, información que fue obtenida de las historias clínicas de los pacientes.

2.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS

Los datos obtenidos mediante la ficha de recolección, fueron consignados en una Base de Datos en Excel, desde donde se empezó el análisis estadístico.

Para el análisis estadístico descriptivo univariante de las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central, tales como media y desviación estándar, si siguieron una distribución normal y por otro lado, mediana y rango intercuartil, si siguieron una distribución anormal; en el caso de las variables cualitativas se informaron como frecuencias o porcentajes en tablas. Además, para el análisis Bivariante de las

variables cualitativas, se utilizó Chi cuadrado, las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue inferior al 5% ($p < 0.05$).

Para el análisis estadístico Bivariante de las variables cuantitativas con una distribución normal o paramétrica se analizaron con la prueba T Student o ANOVA para muestras independientes; si siguieron una distribución no paramétrica se analizó con la prueba U de Mann Whitney o Prueba de Wilcoxon, las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue inferior al 5% ($p < 0.05$). En general, las variables independientes con asociaciones bivariantes con $p < 0.25$ fueron consideradas para el análisis Multivariante de Regresión Logística reduciendo el riesgo de un sesgo por underfitting en el desarrollo del modelo predictivo.

Para poder desarrollar un modelo predictivo multivariante para pronóstico y evaluar los factores de confusión, se utilizó el Análisis Multivariante de Regresión Logística obteniendo los odds ratios crudos y ajustados con el fin de evaluar el riesgo de ingreso a UCI en pacientes con hiperglucemia al ingreso, considerando cada una de las variables independientes que puedan estar comprometidas. Finalmente se evaluó el ajuste del modelo predictivo mediante la bondad de ajuste de Hosmer Lemeshow, exactitud y ajuste predictivo mediante el área bajo la curva ROC.

Además, se empleó el Programa Microsoft Excel 2016 para digitar y tabular la información y el Software Estadístico, el SPSS versión 27.

2.6. ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio utilizó datos de fuente secundaria anonimizados por lo que no hubo intervención en seres humanos.

Los datos obtenidos fueron anónimos, se mantuvieron en estricta privacidad y reserva los datos de los pacientes en un archivo que fue de acceso exclusivo de los investigadores y fueron utilizados solo para fines de nuestra tesis.

Todos los métodos utilizados en este estudio se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices y regulaciones pertinentes. Este estudio fue aprobado por la revisión del Comité de Ética en Investigación de la Universidad Nacional del Santa, así como del Comité de Ética del Hospital III – EsSalud Chimbote para poder ejecutarlo.

Declaramos no presentar ningún conflicto de interés.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. RESULTADOS

En el periodo de estudio, se registraron aproximadamente 500 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de COVID-19 que fueron ingresados en el Hospital III – EsSalud Chimbote durante el periodo Marzo-Diciembre 2020.

Acorde a los criterios de Peduzzi & Concato aplicado a este estudio para calcular el tamaño muestral, se realizó la técnica de muestreo consecutivo en donde se pudo analizar 400 historias clínicas de las cuáles 267 cumplían con los criterios de selección.

Finalmente se incluyeron 267 historias clínicas distribuidas en 131 casos y 136 controles.

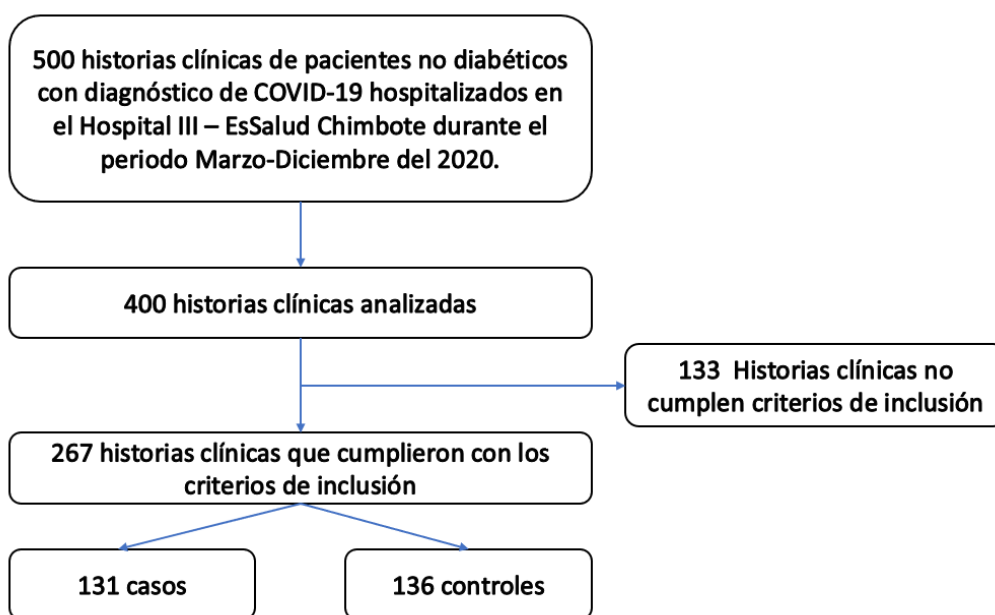


FIGURA 2: Algoritmo de estudio

Luego de tabular la información y el Software Estadístico, el SPSS versión 27, se obtuvieron los siguientes resultados

1.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

El **Cuadro 1** muestra la estadística descriptiva de los pacientes con COVID-19 no diabéticos ingresados en el Hospital III-EsSalud Chimbote durante el periodo Marzo a Diciembre del 2020, donde se evidenció que, el Sexo masculino se presentó con mayor frecuencia correspondiendo a 208 (77.95%) del total de pacientes.

Con respecto a las comorbilidades de los pacientes, se observó que, la Obesidad predominó con 75 (28.1%), seguido por la Hipertensión Arterial con 68 (25.5%), Enfermedad Pulmonar con 13 (4.9%), Enfermedad Cardiovascular con 5 (1.9%), Enfermedad Renal Crónica con 5 (1.9%) y por último 4 (1.5%) presentaron Enfermedad Cerebrovascular.

Además, se evidenció que 133 (49.8%) presentaron Hiperglucemia (considerada por un valor > 140 mg/dl) dentro de las primeras 48 horas de ingreso hospitalario; 131 (49.1%) ingresaron a Unidad de Cuidados Intensivos durante su estancia hospitalaria y 145 (54.3%) fallecieron. (Ver **Cuadro 1**)

CUADRO 1: Estadística descriptiva de los pacientes con COVID-19 no diabéticos ingresados al Hospital III – EsSalud Chimbote, Marzo-Diciembre 2020.

Variable		N	%
Sexo	Masculino	208	77.9
	Femenino	59	22.1
Hipertensión Arterial		68	25.5
Obesidad		75	28.1
Enfermedad Cardiovascular		5	1.9
Enfermedad Renal Crónica		5	1.9
Enfermedad Pulmonar		13	4.9
Enfermedad Cerebrovascular		4	1.5
Hiperglucemia (>140mg/dl)	UCI	78	59.5%
	No UCI	55	40.4%
	Total	133	49.8
Ingreso a UCI		131	49.1
Muerte		145	54.3
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos N: Recuento mg/dl: miligramos por decilitro			
Fuente: Historias Clínicas de pacientes no diabéticos con COVID-19 ingresados en el Hospital III-EsSalud Chimbote, periodo Marzo-Diciembre 2020			

El **Cuadro 2** muestra la Estadística Descriptiva de las variables cuantitativas consideradas en el estudio. Para determinar el tipo de distribución de las variables cuantitativas se utilizó la Prueba de Normalidad de Kolmogorov-Smirnov, en la cual se evidenció que el nivel de Significancia para la Edad, el Nivel de SpO2 al ingreso, el Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48 horas de ingreso hospitalario y el Nivel de PCR durante la hospitalización en relación con el Ingreso a UCI fueron 0.6, < 0.001, < 0.001 y < 0.001 respectivamente. (Ver **Anexo 6**)

Por lo tanto, la media de la Edad de los pacientes fue de 59.99 años con una desviación estándar de 13.825, la mediana de la Saturación de Oxígeno al ingreso fue de 85% con un rango intercuartil (RIC) de 14, el Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48 horas de hospitalización tuvo una mediana de 139 mg/dl con un RIC de 56 mg/dl; finalmente, el Nivel de Proteína C Reactiva durante la hospitalización presentó una mediana de 17 mg/dl con un RIC de 22.21 mg/dl. (Ver **Cuadro 2**)

CUADRO 2: Estadística descriptiva de las variables cuantitativas consideradas en el estudio.

Variable	Media	Desviación Estándar (DE)
Edad (años)	59.99	13.825
Variable	Mediana	Rango Intercuartil (RIC)
SpO2 (%)	85	14
Nivel de Glucosa en las primeras 48 horas (mg/dl)	139	56
PCR durante la hospitalización (mg/dl)	17	22.21
SpO2: saturación de oxígeno mg/dl: miligramos por decilitro DE: Desviación estándar RIC: Rango intercuartil		
Fuente: Historias Clínicas de pacientes no diabéticos con COVID-19 ingresados en el Hospital III-EsSalud Chimbote, periodo Marzo-Diciembre 2020		

1.2. ANÁLISIS BIVARIANTE EN RELACIÓN AL INGRESO A UCI

El **Cuadro 3** muestra el Análisis Bivariante de las variables cualitativas y cuantitativas en relación al Ingreso a UCI. La Edad del Paciente correspondió a una distribución paramétrica y el resto de las variables cuantitativas a una distribución no paramétrica. Por ende, se evidenció que la media de la Edad del Paciente (años) fue de 57.48 en el grupo UCI y 62.41 en el grupo no UCI con una diferencia estadísticamente significativa $p = 0.003$ utilizando la prueba paramétrica T Student para muestras independientes. (Ver **Anexo 8**).

Con respecto a la mediana del nivel de SpO2 al ingreso hospitalario (%), el nivel de glucosa sérica durante las primeras 48 horas de ingreso hospitalario (mg/dl) y el nivel de PCR durante la hospitalización (mg/dl) en relación con el Ingreso a UCI, fueron 85%, 154 mg/dl y 19.27 mg/dl respectivamente en el grupo UCI y de 85%, 127.5 mg/dl y 15.6

mg/dl respectivamente en el grupo No UCI, con una diferencia estadísticamente significativa para Glucosa dentro de las primeras 48 horas de ingreso ($p < 0.001$) y PCR durante la hospitalización ($p = 0.036$) y no significativa para el Nivel de SpO2 al ingreso ($p = 0.087$) utilizando la Prueba no Paramétrica U de Mann Whitney. (Ver **Anexo 10**).

Por otro lado, en cuanto a las variables cualitativas en el grupo UCI utilizadas en el estudio, 104 (79.4%) fueron varones, con un nivel de significancia de 0.566; 33 (25.2%) presentaron el diagnóstico previo de HTA, con un nivel de significancia de 0.919; 46 (35.1%) presentaron el diagnóstico previo de Obesidad, con un nivel de significancia de 0,012; 2 (1.5%) presentaron el diagnóstico previo de Enfermedad cardiovascular, con un nivel de significancia de 0,682; 2 (1.5%) presentaron el diagnóstico previo de Enfermedad Renal Crónica, con un nivel de significancia de 0,682; 6 (4.6%) presentaron el diagnóstico previo de Enfermedad Pulmonar, con un nivel de significancia de 0,830 y por último, 1 (0.8%) presentó el diagnóstico previo de Enfermedad Cerebrovascular, con un nivel de significancia de 0.332. (Ver **Cuadro 3**).

CUADRO 3: Análisis Bivariante de las variables cualitativas y cuantitativas en relación al ingreso a UCI

Variables		Admisión en la UCI		X ²	OR crudo (IC 95%)	p
		Si	No			
		N (%)	N (%)			
Sexo	Masculino	104 (79.4)	104 (76.5)	0.330	1.185 (0.664-2.116)	0.566
	Femenino	27 (20.6)	32 (23.5)			
Hipertensión Arterial		33 (25.2)	35 (25.7)	0.010	0.972 (0.560-1.686)	0.919
Obesidad		46 (35.1)	29 (21.3)	6.283	1.997 (1.158-3.4446)	0.012*
Enfermedad Cardiovascular		2 (1.5)	3 (2.2)	0.167	0.687 (0.113-4.181)	0.682
Enfermedad Renal Crónica		2 (1.5)	3 (2.2)	0.167	0.687 (0.113-4.181)	0.682
Enfermedad Pulmonar		6 (4.6)	7 (5.1)	0.046	0.885 (0.289-2.705)	0.830
Enfermedad Cerebrovascular		1 (0.8)	3 (2.2)	0.941	0.341 (0.035-3.321)	0.332
		Media (Desviación Estándar)		Estadísticos de Prueba Estandarizado		p
Edad (años)		57.48 (12.240)	62.41 (14.843)	-2.955		0.003*
		Mediana (Rango intercuartil)		Estadísticos de Prueba Estandarizado		p
SpO ₂ (%)		85 (13)	85 (14)	-1.714		0.087*
Glucosa (mg/dl)		154 (55)	127.5 (55)	4.455		<0.001*
PCR (mg/dl)		19.27 (24.72)	15.62 (19.27)	2.096		0.036*
<p>UCI: Unidad de Cuidados Intensivos N: Recuento X²: Chi Cuadrado OR: Odds Ratio IC: Intervalo de confianza p: Nivel de Significancia SpO₂: Saturación de Oxígeno PCR: Proteína C Reactiva *: Variables con p < 0.25</p>						
<p>Fuente: Historias Clínicas de pacientes no diabéticos con COVID-19 ingresados en el Hospital III-EsSalud Chimbote, periodo Marzo-Diciembre 2020.</p>						

1.3. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE EN RELACIÓN AL INGRESO A UCI

Para el Análisis Multivariante se seleccionaron a las variables independientes que tenían un $p < 0.25$ (Ver Cuadro 3).

Cinco variables ($K = 5$) cumplían con el criterio de selección y son: Edad, Obesidad, Saturación de Oxígeno al ingreso, Glucosa sérica dentro de las primeras 48 horas de hospitalización y PCR sérica durante la hospitalización. Con estas cinco variables se procede a realizar el Modelo Introducir.

A. Modelo Introducir:

El **Cuadro 4** muestra que Modelo Introducir de aquellas variables seleccionadas previamente. Se evidenció que el nivel de significancia de la Edad, Obesidad, del Nivel de SpO2 al ingreso, el Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48 horas y el Nivel de PCR durante la hospitalización fueron 0.001, 0.072, 0.729, 0.02 y 0.028 respectivamente, por lo que se procedió a realizar el Modelo Stepwise Atrás/Adelante para definir el Modelo Predictivo final. (Ver **Cuadro 4**)

CUADRO 4: Modelo Introducir para el Ingreso a UCI

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	OR ajustado	95% IC para OR ajustado	
								Inferior	Superior
Paso 1	Edad	-.033	.010	10.665	1	.001*	.968	.949	.987
	Obesidad	-.532	.296	3.232	1	.072	.588	.329	1.049
	SpO2	-.396	1.145	.120	1	.729	.673	.071	6.345
	Glucosa	.009	.003	10.055	1	.002*	1.009	1.004	1.015
	PCR	.024	.011	4.813	1	.028*	1.025	1.003	1.047
	Constante	.741	1.315	.318	1	.573	2.098		
B: Estimación de Parámetros Sig: Nivel de Significancia SpO2: Saturación de Oxígeno PCR: Proteína C Reactiva OR: odds ratio IC: Intervalo de confianza									
a. Variables especificadas en el paso 1: Edad del Paciente, Diagnóstico de Obesidad, Nivel de SpO2 al ingreso, Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48h, Nivel de PCR en Hospitalización.									
Fuente: Historias Clínicas de pacientes no diabéticos con COVID-19 ingresados en el Hospital III-EsSalud Chimbote, periodo Marzo-Diciembre 2020.									

B. Selección de Modelo paso a paso

Después de realizar el Modelo Introducir, se ejecuta la selección del Modelo paso a paso (Stepwise), con dirección atrás/adelante y criterio BIC.

El **Cuadro 5** muestra a las tres variables con p significativas, con alto ajuste individual (estadístico de Wald) para Edad, Nivel de Glucosa sérica dentro de las primeras 48 horas y Nivel de PCR sérica durante la hospitalización, siendo este Estadístico de Wald 11.677, 15.592 y 5.511 para cada una de ellas, respectivamente. Además, muestra que, la Edad se relaciona de forma inversa con el Ingreso a UCI ($B = -0.034$), el Nivel de Glucosa dentro

de las primeras 48 horas y el Nivel de PCR durante la hospitalización se relacionan de forma directa con el Ingreso a UCI con unos B = 0.010 y 0.025, respectivamente. (Ver Cuadro 5)

CUADRO 5: Modelo Paso a Paso Atrás/Adelante para el Ingreso a UCI

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	OR ajustado	95% IC para OR	
								Inferior	Superior
Paso 1	Edad del Paciente	-.034	.010	11.677	1	<.001	.967	.949	.986
	Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48h	.010	.003	11.592	1	<.001	1.010	1.004	1.016
	Nivel de PCR en Hospitalización	.025	.011	5.511	1	.019	1.026	1.004	1.047
	Constante	-.015	.683	.000	1	.983	.985		
B: Estimación de Parámetros Sig: Nivel de Significancia SpO2: Saturación de Oxígeno PCR: Proteína C Reactiva OR: odds ratio IC: Intervalo de confianza									
a. Variables especificadas en el paso 1: Edad del Paciente, Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48h, Nivel de PCR en Hospitalización.									
Fuente: Historias Clínicas de pacientes no diabéticos con COVID-19 ingresados en el Hospital III-EsSalud Chimbote, periodo Marzo-Diciembre 2020.									

La fórmula del Modelo de Entrenamiento Predictivo está conformada de la siguiente manera:

$P(y)$

$$= \frac{1}{1 + e^{-(-0.015 - 0.034Edad + 0.010Glucosa \text{ dentro de las primeras 48 horas} + 0.025PCR)}}$$

- P(Y) = Probabilidad de Ingreso a UCI
- K = Número de variables independientes (K=11)
- Alfa = Valor de la estimación del Beta₀: -0.015
- Beta = Estimación de los parámetros: B₁ = -0.034 B₂ = 0.010 B₃ = 0.025
- X = Valor de cada variable: X₁ = Edad en años, X₂ = Valor de Glucosa dentro de las primeras 48 horas y X₃ = Valor de PCR durante la hospitalización

$$\text{Logit} = -0.015 - 0.034 * \text{Edad} + 0.010 * \text{Glucosa dentro de las primeras 48 horas} + 0.025 * \text{PCR}$$

Las variables predictoras del Ingreso a UCI según el Modelo Pronóstico son: **Edad, Valor de Glucosa dentro de las primeras 48 horas y PCR durante la hospitalización.**

1.4. VALORACIÓN DEL AJUSTE DEL MODELO DE ENTRENAMIENTO PREDICTIVO A. Ajuste individual

Está representado por el estadístico de Wald y por los Odds Ratio ajustado del Modelo Predictivo. (Ver **Cuadro 5**)

B. Ajuste general

En esta investigación se trabajó con la Bondad de Ajuste de Hosmer-Lemeshow, la exactitud y el R Cuadrado de Nagelkerke.

La significancia de la Prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow fue de 0.115 (mayor a 0.05), por lo tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias observadas y esperadas, por lo tanto, se considera un ajuste general adecuado para el modelo predictivo. Se obtuvo una exactitud de 65.5%, con una sensibilidad de 84% y una especificidad de 47.8%, con un punto de corte para establecer una alta probabilidad de ingreso a UCI mayor o igual de 0.4 (40%). (Ver **Cuadro 6**)

CUADRO 6: Prueba de Bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para Modelo Predictivo de ingreso a UCI

Prueba de Hosmer y Lemeshow				
Chi-cuadrado		gl		Sig.
12.907		8		.115
Predicción del Modelo de Entrenamiento		Pronosticado		
		Predicción Binaria		Porcentaje correcto
		Alta Probabilidad (> 0.4)	Baja Probabilidad (< 0.4)	
Paciente que ingresó a UCI	UCI	110 (VP)	21 (FN)	84.0 (S)
	No UCI	71 (FP)	65 (VN)	47.8 (E)
Porcentaje global				65.5
a. El valor de corte es .400				
VP: Verdaderos positivos VN: Verdaderos negativos FP: Falsos positivos FN: Falsos negativos E: Especificidad S: Sensibilidad				
Fuente: Historias Clínicas de pacientes no diabéticos con COVID-19 ingresados en el Hospital III-EsSalud Chimbote, periodo Marzo-Diciembre 2020.				

El **Cuadro 7** muestra que, el ajuste general con R cuadrado de Cox y Snell fue de 0.106 y con el R cuadrado de Nagelkerke fue de 0.142, lo que se traduce en que las variables independientes explican el 10.6% o el 14.2% de la variabilidad de la variable dependiente. (Ver **Cuadro 7**)

CUADRO 7: R Cuadrado de Cox y Snell y R Cuadrado de Nagelkerke para Modelo Predictivo de ingreso a UCI

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	340.084 ^a	.106	.142
a. La estimación ha terminado en el número de iteración 4 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de .001.			
Fuente: Historias Clínicas de pacientes no diabéticos con COVID-19 ingresados en el Hospital III-EsSalud Chimbote, periodo Marzo-Diciembre 2020.			

B. Ajuste predictivo

El ajuste predictivo del Modelo se determinó mediante el Área bajo la curva ROC (AUC) obteniendo el siguiente gráfico:

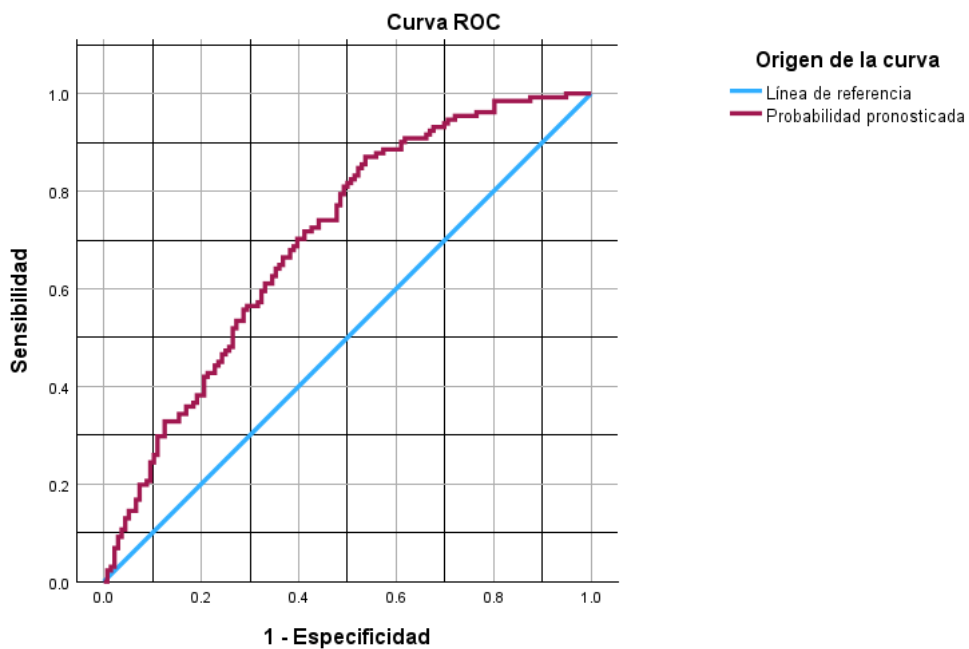


FIGURA 4: Prueba de ajuste discriminatorio mediante el Área bajo la curva ROC (AUC)

El **Anexo 12** evidenció que el AUC del Modelo Predictivo de Regresión Logística fue de 0.701, IC: 0.639-0.763. (Ver **Anexo 12**)

1.5. REQUISITOS DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA DEL MODELO PREDICTIVO

A. Ausencia de Multicolinealidad entre las variables predictoras:

Para corroborar la fórmula final se evaluó la multicolinealidad entre las variables predictoras cuantitativas (Edad, Glucosa dentro de las primeras 48 horas y PCR durante la hospitalización) a través de la Correlación de Pearson y del factor de inflación de la varianza (VIF).

El **Cuadro 8** evidenció la Correlación de Pearson entre las variables predictoras para hallar la multicolinealidad entre ellas. Se evidenció que la significancia entre la Edad del paciente y el Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48 horas de ingreso es de 0.226; entre la Edad del paciente y el Nivel de PCR durante la hospitalización es de 0.212 y entre el nivel de PCR durante la hospitalización y la Glucosa dentro de las primeras 48 horas de ingreso es 0.396, todas las correlaciones tienen una significancia > 0.05 ; por ende, se consideró que no existe multicolinealidad entre las variables.

Por otro lado, se evidenció que la Correlación de Pearson entre la Edad y el Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48 horas es de 0.074; entre la Edad y el Nivel de PCR durante la hospitalización es de 0.077 y entre el Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48 horas y el Nivel de PCR durante la hospitalización es de 0.052; todas ellas indicaron una correlación positiva muy débil por estar entre 0 y 0.2, por lo tanto, también nos indica ausencia de Multicolinealidad significativa. (Ver **Cuadro 8**)

CUADRO 8: Correlaciones entre las variables predictoras

Correlaciones				
		Edad del Paciente	Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48h	Nivel de PCR en Hospitalización
Edad del Paciente	Correlación de Pearson	1	.074	.077
	Sig. (bilateral)		.226	.212
	Suma de cuadrados y productos vectoriales	50841.985	14894.869	3437.619
	Covarianza	191.135	55.996	12.923
	N	267	267	267
Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48h	Correlación de Pearson	.074	1	.052
	Sig. (bilateral)	.226		.396
	Suma de cuadrados y productos vectoriales	14894.869	788631.603	9207.749
	Covarianza	55.996	2964.780	34.616
	N	267	267	267
Nivel de PCR en Hospitalización	Correlación de Pearson	.077	.052	1
	Sig. (bilateral)	.212	.396	
	Suma de cuadrados y productos vectoriales	3437.619	9207.749	39567.144
	Covarianza	12.923	34.616	148.749
	N	267	267	267

Fuente: Historias Clínicas de pacientes no diabéticos con COVID-19 ingresados en el Hospital III-EsSalud Chimbote, periodo Marzo-Diciembre 2020.

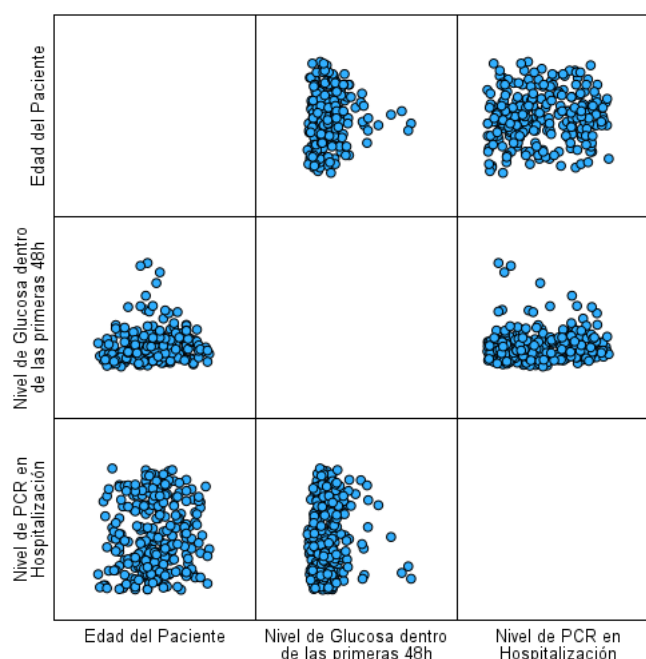


FIGURA 5: Gráfico de dispersión entre las variables predictoras

En el **Cuadro 9** se evidenció que el Factor de Inflación de varianza (VIF) entre la Edad y el Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48 horas y el Nivel de PCR fueron menores de 10, lo que indica ausencia de multicolinealidad entre estas variables. (Ver **Cuadro 9**)

CUADRO 9: Fator de Inflación de la Varianza (VIF)

Edad	Estadísticas de colinealidad	
	Tolerancia	VIF
Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48h	.997	1.003
Nivel de PCR en Hospitalización	.997	1.003
Glucosa dentro de las primeras 48 horas	Estadísticas de colinealidad	
	Tolerancia	VIF
Nivel de PCR en Hospitalización	.994	1.006
Edad del Paciente	.994	1.006
PCR durante la hospitalización	Estadísticas de colinealidad	
	Tolerancia	VIF
Edad del Paciente	.994	1.006
Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48h	.994	1.006
Fuente: Historias Clínicas de pacientes no diabéticos con COVID-19 ingresados en el Hospital III-EsSalud Chimbote, periodo Marzo-Diciembre 2020.		

1.6. ANÁLISIS BIVARIANTE EN RELACIÓN A LA MORTALIDAD

El **Cuadro 10** muestra el Análisis Bivariante de las variables cualitativas y cuantitativas en relación a la mortalidad. La Edad del Paciente correspondió a una distribución paramétrica y el resto de las variables cuantitativas a una distribución no paramétrica. Por ende, se evidenció que la media de la Edad del Paciente (años) fue de 63.14 en el grupo Mortalidad y 56.25 en el grupo no mortalidad, con una diferencia estadísticamente significativa $p < 0.001$ utilizando la prueba paramétrica T Student para muestras independientes. (Ver **Anexo 9**).

Con respecto a la mediana del nivel de SpO₂ al ingreso hospitalario (%), el nivel de glucosa sérica durante las primeras 48 horas de ingreso hospitalario (mg/dl) y el nivel de PCR sérica durante la hospitalización (mg/dl) en relación con la Mortalidad, fueron 80%, 145 mg/dl y 21.34 mg/dl respectivamente en el grupo Mortalidad y de 87%, 134 mg/dl y 12.86 mg/dl respectivamente en el grupo No Mortalidad, con una diferencia estadísticamente significativa para el Nivel de SpO₂ al ingreso, Nivel de glucosa dentro de las primeras 48 horas de ingreso y PCR durante la hospitalización ($p < 0.001$, 0.037 y < 0.001 , respectivamente) utilizando la Prueba no Paramétrica U de Mann Whitney. (Ver **Anexo 11**).

Por otro lado, en cuanto a las variables cualitativas en el grupo Mortalidad utilizadas en el estudio, 29 (20%) fueron varones, con un nivel de significancia de 0.368; 40 (27.6%) presentaron el diagnóstico previo de HTA, con un nivel de significancia de 0.386; 45 (31%) presentaron el diagnóstico previo de Obesidad, con un nivel de significancia de 0.243; 3 (2.1%) presentaron el diagnóstico previo de Enfermedad cardiovascular, con un nivel de significancia de 0.796; 2 (1.4%) presentaron el diagnóstico previo de Enfermedad Renal Crónica, con un nivel de significancia de 0.517; 8 (5.5%) presentaron el diagnóstico previo de Enfermedad Pulmonar, con un nivel de significancia de 0.592 y por último, 2 (1.4%) presentaron el diagnóstico previo de Enfermedad Cerebrovascular, con un nivel de significancia de 0.862. (Ver **Cuadro 10**).

CUADRO 10: Análisis Bivariante de las variables cualitativas y cuantitativas en relación a la Mortalidad

Variables		Mortalidad		X2	OR crudo (IC 95%)	p
		Si	No			
		N (%)	N (%)			
Sexo	Masculino	29 (20)	30 (24.6)	0.811	1.304 (0.731-2.328)	0.368
	Femenino	116 (80)	92 (75.4)			
Hipertensión Arterial		40 (27.6)	28 (23)	0.750	1.279 (0.732-2.233)	0.386
Obesidad		45 (31)	30 (24.6)	1.362	1.380 (0.803-2.372)	0.243*
Enfermedad Cardiovascular		3 (2.1)	2 (1.6)	0.067	1.268 (0.208-7.712)	0.796
Enfermedad Renal Crónica		2 (1.4)	3 (2.5)	0.420	0.555 (0.091-3.375)	0.517
Enfermedad Pulmonar		8 (5.5)	5 (4.1)	0.288	1.366 (0.435-4.291)	0.592
Enfermedad Cerebrovascular		2 (1.4)	2 (1.6)	0.030	0.839 (0.116-6.047)	0.862
		Media (Desviación Estándar)		Estadísticos de Prueba Estandarizado	p	
Edad (años)		63.14 (12.9)	56.25 (14.007)	-4.176	<0.001*	
		Mediana (Rango intercuartil)		Estadísticos de Prueba Estandarizado	p	
SpO2 (%)		80 (17)	87 (6)	-6.160	<0.001*	
Glucosa (mg/dl)		145 (55)	134 (63)	2.088	0.037*	
PCR (mg/dl)		21.34 (20.81)	12.86 (17.98)	3.939	<0.001*	
<p align="center">N: Recuento X2: Chi Cuadrado OR: Odds Ratio IC: Intervalo de confianza p: Nivel de Significancia SpO2: Saturación de Oxígeno PCR: Proteína C Reactiva *: Variables con p < 0.25</p>						
<p align="center">Fuente: Historias Clínicas de pacientes no diabéticos con COVID-19 ingresados en el Hospital III-EsSalud Chimbote, periodo Marzo-Diciembre 2020.</p>						

1.7. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE EN RELACIÓN A LA MORTALIDAD

Para el Análisis Multivariante se seleccionaron a las variables independientes que tenían un p < 0.25 (Ver Cuadro 10).

Cinco variables ($K = 5$) cumplían con el criterio de selección y son: Edad, Obesidad, Saturación de Oxígeno al ingreso, Glucosa sérica dentro de las primeras 48 horas de hospitalización y PCR sérica durante la hospitalización. Con estas cinco variables se procede a realizar el Modelo Introducir.

A. Modelo Introducir:

El **Cuadro 11** muestra el Modelo Introducir de aquellas variables seleccionadas previamente. Se evidenció que el nivel de significancia de la Edad, Obesidad, del Nivel de SpO2 al ingreso, el Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48 horas y el Nivel de PCR durante la hospitalización fueron 0.001, 0.548, < 0.001, 0.932 y 0.006 respectivamente, por lo que se procedió a realizar el Modelo Stepwise Atrás/Adelante para definir el Modelo Predictivo final. (Ver **Cuadro 11**)

CUADRO 11: Modelo Introducir para la Mortalidad

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	Edad del Paciente	.034	.010	10.670	1	.001	1.034	1.014	1.056
	Obesidad	-.189	.314	.360	1	.548	.828	.447	1.533
	SpO2 al ingreso	-7.702	1.711	20.274	1	<.001	.000	.000	.013
	Glucosa dentro de las primeras 48h	.000	.003	.007	1	.932	1.000	.995	1.005
	PCR en Hospitalización	.032	.012	7.547	1	.006	1.032	1.009	1.056
	Constante	4.011	1.676	5.727	1	.017	55.198		
a. Variables especificadas en el paso 1: Edad del Paciente, Diagnóstico de Obesidad, Nivel de SpO2 al ingreso, Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48h, Nivel de PCR en Hospitalización.									
B: Estimación de Parámetros Sig: Nivel de Significancia SpO2: Saturación de Oxígeno PCR: Proteína C Reactiva OR: odds ratio IC: Intervalo de confianza									
Fuente: Historias Clínicas de pacientes no diabéticos con COVID-19 ingresados en el Hospital III-EsSalud Chimbote, periodo Marzo-Diciembre 2020.									

B. Selección de Modelo paso a paso

Después de realizar el Modelo Introducir, se ejecuta la selección del Modelo paso a paso (Stepwise), con dirección atrás/adelante y criterio BIC.

El **Cuadro 12** muestra a las tres variables con p significativas, con alto ajuste individual (estadístico de Wald) para Nivel de SpO2 al ingreso, Edad y Nivel de PCR durante la hospitalización, siendo este Estadístico de Wald 22.163, 10.466 y 7.729 para cada una de ellas, respectivamente. Además, muestra que la el Nivel de SpO2 al ingreso se relaciona de forma inversa con la Mortalidad con un B=-7.864, mientras que la Edad y el Nivel de PCR durante la hospitalización se relacionan de forma directa con la Mortalidad con unos B = 0.033 y 0.032, respectivamente. (Ver **Cuadro 12**)

CUADRO 12: Modelo Paso a Paso Atrás/Adelante para Mortalidad

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	Edad del Paciente	.033	.010	10.466	1	.001	1.034	1.013	1.055
	Nivel de SpO2 al ingreso	-7.864	1.671	22.163	1	<.001	.000	.000	.010
	Nivel de PCR en Hospitalización	.032	.012	7.729	1	.005	1.033	1.010	1.056
	Constante	4.076	1.552	6.895	1	.009	58.914		
a. Variables especificadas en el paso 1: Edad del Paciente, Nivel de SpO2 al ingreso, Nivel de PCR en Hospitalización.									
B: Estimación de Parámetros Sig: Nivel de Significancia SpO2: Saturación de Oxígeno PCR: Proteína C Reactiva OR: odds ratio IC: Intervalo de confianza									
Fuente: Historias Clínicas de pacientes no diabéticos con COVID-19 ingresados en el Hospital III-EsSalud Chimbote, periodo Marzo-Diciembre 2020.									

La fórmula del Modelo de Entrenamiento Predictivo está conformada de la siguiente manera:

$$P(y) = \frac{1}{1 + e^{-(4.076 - 7.864SpO2 \text{ al ingreso} + 0.033Edad + 0.032PCR)}}$$

- P(Y) = Probabilidad de Mortalidad
- K = Número de variables independientes (K=11)
- Alfa = Valor de la estimación del Beta₀: 4.076

- Beta = Estimación de los parámetros: $B_1 = -7.864$ $B_2 = 0.33$ $B_3 = 0.32$
- X = Valor de cada variable: X_1 = Nivel de SpO2 al ingreso, X_2 = Edad en años y X_3 = Valor de PCR durante la hospitalización

$$\text{Logit} = 4.076 - 7.864 * \text{SpO2 al ingreso} + 0.033 * \text{Edad} + 0.032 * \text{PCR}$$

Las variables predictoras de Mortalidad según el Modelo Pronóstico son: **SpO2 al ingreso, Edad del paciente y PCR durante la hospitalización.**

2. DISCUSIÓN

En esta investigación de Casos y Controles retrospectiva, analizamos 267 pacientes no diabéticos diagnosticados con COVID-19 en el Hospital III – EsSalud Chimbote durante el periodo desde Marzo hasta Diciembre del año 2020. Hasta la fecha, sabemos que este es el primer informe clínico en nuestro país que proporciona un Modelo Predictivo sobre la hiperglucemia al ingreso hospitalario en relación a la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Inicialmente, el estudio describe las características demográficas, clínicas y algunos hallazgos laboratoriales de los pacientes no diabéticos ingresados con infección por SARS-CoV-2 en un hospital de Chimbote. En general, encontramos que, en este estudio, el sexo masculino predominó sobre el femenino con 77.95% (208) y 22.1% (59) respectivamente. Según nuestro modelo predictivo, el sexo del paciente no es un factor que determine el Ingreso de los pacientes a la UCI ($p=0.566$), esto contrasta con el estudio de Niessen et al., quienes realizaron un estudio a partir de 29.539 casos y aplicaron una regresión logística multivariable y encontraron que el sexo masculino actúa como factor predisponente para resultados graves de la COVID-19 (Varones: OR: 4.8 IC 95%: 4.64-4.96); Mujeres: OR: 2.8 IC 95%: 2.71-2.93), independientemente de la edad y las comorbilidades de los pacientes, diferenciándose de nuestro estudio, por el origen de la base de datos y por el tipo de población que se consideró. (39)

Al momento de analizar la edad del paciente con la admisión en la UCI, encontramos una asociación significativa ($p = < 0.001$) luego obtenerse el Modelo de Regresión Logística con Stepwise con dirección atrás/adelante, en el que se demostró que la edad se relaciona de forma inversa respecto al ingreso a la UCI ($B=-0.034$), interpretándose que según el modelo predictivo propuesto, a menor edad del paciente el riesgo de ingreso a UCI es mayor; consideramos controversial este resultado debido a que existe evidencia que

establece la asociación positiva entre estas dos variables como en un estudio retrospectivo realizado por Cardoso et al., en el que incluyeron 18647 casos y donde se aplicó una regresión logística y se encontró que a mayor edad aumentaba el riesgo de ingreso en la UCI por presentar enfermedad grave (OR ajustado=1.896) (40), por lo que podemos atribuir este resultado a que el ingreso a la UCI estuvo influenciado, por un lado, por el sesgo de selección y por otro, por el tamaño reducido de la cobertura y acceso de la población general a estos servicios especializados frente a la alta demanda en ese momento, tal y como sucedió en los países en vías de desarrollo como el nuestro, lo que originó un criterio de priorización en la toma de decisiones, como reconoce la Sociedad de Cuidados Críticos de Sudáfrica, quienes mencionan que para decidir el ingreso de pacientes con COVID-19 a la UCI, se estableció como prioridad a aquellos que tenían mayor probabilidad de supervivencia con el propósito de recuperar el máximo número de vidas, siendo considerado discriminatorio para aquellas poblaciones desfavorecidas como ocurrió en el caso de la población anciana (representada por el grupo de edad > 65 años), en quienes la presencia de cambios fisiológicos como la desregulación inmune relacionada con la edad, o también llamada inmunosenescencia y los cambios en la capacidad respiratoria contribuyen a una mayor susceptibilidad a patógenos, insuficiencia respiratoria y muerte en ese grupo poblacional (41,42). A partir de esta situación nace un debate sobre la forma en la que se asignó el ingreso en la UCI, puesto que priorizar salvar mayor cantidad de vidas o años de vida solo acentúa la inequidad en salud ya existente en países como Perú, empeorando la situación de pacientes vulnerables, quienes probablemente pudieron beneficiarse de una cama UCI; por otro lado, se considera que admitir pacientes con mal pronóstico en la UCI en busca de la equidad conllevaría a que se salven menos vidas en general, además que esta puede ser beneficiosa o también puede exacerbar y prolongar el sufrimiento en lugar de mejorarlo, convirtiendo esto en una situación desafiante y compleja (43). Es por ello que en nuestro estudio el tener mayor edad disminuye el riesgo de ingresar en la UCI porque fueron estos pacientes quienes no pudieron acceder, por dar prioridad a pacientes más jóvenes, hecho que fue señalado en la Historia Clínica de cada paciente del estudio; un resultado similar obtuvieron Blanco-Taboada et al. en España, quienes realizaron una cohorte retrospectiva con 883 pacientes y donde luego de aplicar una regresión logística multivariable se encontró que tener menor edad actuaba como variable predictora para el ingreso en la UCI; además, los pacientes con menor edad fueron quienes más ingresaron en la UCI, atribuyendo igualmente a la limitación en la admisión en este grupo poblacional. Por otro lado, en este

mismo estudio, los pacientes de mayor edad fueron limitados en su admisión en la UCI por su alta probabilidad de fallecer, esto se relaciona con nuestro resultado obtenido realizando la regresión logística multivariante de las variables con la mortalidad, donde se demostró que existe una relación positiva entre la edad y la mortalidad ($B=0.033$), por lo que en nuestro modelo predictivo de mortalidad, a mayor edad del paciente aumenta el riesgo de morir; en esta investigación, Blanco-Taboada. et al., al igual que en la nuestra, además de realizar un modelo predictivo de ingreso en la UCI también hicieron uno en relación a la mortalidad y al igual que nuestro estudio, se demostró que una mayor edad actuaba como variable predictora de mortalidad (ORa: 1,071, IC: 1,046-1,095). (44)

En nuestro estudio, se consideraron las comorbilidades más frecuentes de los pacientes, las cuales fueron: Hipertensión Arterial, Obesidad, Enfermedad Cardiovascular, Enfermedad Renal Crónica, Enfermedad Pulmonar y Enfermedad Cerebrovascular. De todas ellas, fueron la Obesidad y la Hipertensión Arterial las más comunes dentro de los pacientes que fueron a UCI, con 35.1% y 25.2% de porcentaje respectivamente; sin embargo, ninguna de ellas se asoció al Ingreso a UCI en nuestro modelo predictivo, resultados que se pueden comparar con el estudio de cohortes de Alhumaid et al, en donde incluyeron 1014 pacientes y donde obtuvieron que las comorbilidades más frecuentes fueron la Hipertensión Arterial, Diabetes y Obesidad, todas ellas, estadísticamente significativa con la admisión a la UCI. (45). Si bien, nuestro estudio no muestra asociación entre la Hipertensión y la admisión en la UCI, lo cual difiere con estudios publicados con anterioridad (46), esto podría explicarse debido a la exclusión de los pacientes no diabéticos en nuestro estudio, pues como es conocido, ambas patologías coexisten de manera frecuente, por ende al excluir a los pacientes diabéticos indirectamente se excluyó gran número de hipertensos. Por otro lado, mientras que en la cohorte realizada por Tara et al. en la que se incluyeron 10861 pacientes y aplicaron un regresión logística multivariable ajustada por las características de los pacientes como (edad, sexo, raza, comorbilidades) mostraron que, diferentes grados de obesidad se asociaron con mayor probabilidad de necesitar ventilación mecánica invasiva (Pacientes con sobrepeso: OR=1,27 IC 95%: 1,11-1,46; obesidad clase I: OR=1,48, IC 95%: 1,27-1,72; obesidad clase II: OR=1,89, IC 95%: 1,56 -2,28, y la obesidad clase III: OR=2,31, IC 95%: 1,88-2,85). (47). Esto contrasta con nuestro estudio, en el que no se encontró asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($p=0.072$), ello podría explicarse debido a que, no todas las historias clínicas halladas en nuestro estudio

contaban con el valor de los parámetros necesarios para diagnosticar Obesidad, por lo que muchos pacientes que ingresaron a UCI pudieron no tener el diagnóstico de Obesidad registrada en la Historia Clínica. En conjunto, esta información indica que ni el sexo ni las comorbilidades consideradas son marcadores confiables para ingreso a la UCI entre los pacientes no diabéticos diagnosticados con COVID-19.

Por otra parte, los parámetros clínicos y laboratoriales también fueron importantes. En lo que respecta a la Saturación de Oxígeno capilar (SpO₂), encontramos que la mediana fue de 85%, si bien es cierto, inicialmente fue seleccionada para realizar la Regresión Logística, no fue considerada para el Modelo Predictivo final ($p=0.729$); lo que contrasta con el estudio de cohortes prospectiva multicéntrica realizada en un país de América Latina por Córdova, E. et al., en el que incluyeron 19 hospitales con 809 pacientes y aplicaron un Análisis Multivariable, encontrando asociación de esta variable con el ingreso a la UCI (OR ajustado=6.45 IC=4.20-9.92) (48), esto se puede explicar por la muestra pequeña de nuestro estudio y por el registro de SpO₂ con algún tipo de soporte oxigenatorio. Por el contrario, en nuestro modelo predictivo de mortalidad, la SpO₂ tiene relación inversa con la mortalidad, es decir, a menor SpO₂ la probabilidad de fallecer es mayor ($B=-7.864$), resultado similar al encontrado por Blanco-Taboada et al., quienes también demostraron que a menor SpO₂ actúa como variable predictora de mortalidad (OR ajustado=0.938 IC=0.903-0.974) (44). En lo que concierne al Nivel de Proteína C Reactiva sérica (PCR), nuestro estudio encontró que, es un predictor de Ingreso a UCI en pacientes no diabéticos diagnosticados con COVID-19, este se correlaciona de forma directa y significativa; es decir, mientras mayor sea el valor de PCR en la hospitalización, mayor será la probabilidad de ingreso a UCI (OR=1.026, $p=0.019$, IC: 1.004-1.047), ello concuerda con el metaanálisis con 16 publicaciones realizado por Zhang, T. et al., quienes realizaron también una meta-regresión y encontraron que la PCR se asociaba 4.33 veces más con la gravedad para COVID.19 (OR=4.33 y $P=0.0001$) (31). Además, en nuestro Modelo Predictivo de Mortalidad, encontramos que la PCR sérica durante la hospitalización se asocia de forma positiva con la mortalidad ($B = 0.032$, OR ajustado = 1.033, IC = 1.010-1.056); nuestros resultados coinciden con la regresión logística multivariada realizada por Carrasco et.al, quienes obtuvieron que la PCR elevada está asociada de forma positiva con la mortalidad (OR ajustado = 1.69 IC = 1.63-2.35, $p < 0.001$) (13). Esto se explica debido a que publicaciones actuales indican que los pacientes graves con COVID-19 presentan niveles elevados de citoquinas inflamatorias (49),

además, este parámetro laboratorial es accesible en la mayoría de los hospitales del Perú, por lo que puede identificar a los pacientes con resultados adversos en nuestra población.

En lo que respecta a la Glucosa, variable considerada principal dentro del objetivo general de nuestro estudio, se evidenció que, la hiperglucemia se presentó en el 49.8% (133) de los pacientes, con una mediana de 139 mg/dl, y al presentar una asociación significativa con el ingreso en la UCI ($p < 0.001$) ingresó en el análisis multivariado a través del cual el modelo predictivo propuesto señala que el nivel de glucosa dentro de las primeras 48 horas del ingreso hospitalario se relaciona de forma directa con el ingreso en la UCI ($B=0.10$, OR ajustado=1.010, IC=1.004-1.016), por lo que nuestros resultados son consistentes con otros estudios que examinan esta asociación, como el realizado en Irán por Nateghi et al., un estudio de cohortes retrospectivo con 822 pacientes, en el que se aplicó una regresión logística y se demostró que la valores de glucosa sérica > 140 mg/dl en pacientes no diabéticos aumentó el ingreso en la UCI (OR ajustado: 2.28, IC 95% 1.47-354) luego de realizar un ajuste múltiple con la edad, sexo, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria y enfermedad renal crónica (16); de igual forma Manique et al., realizó una análisis multivariado ajustado en un hospital de tercer nivel en Portugal donde la hiperglucemia se asoció de manera positiva y significativa con el riesgo de ingresar en la UCI (OR ajustado 2.77, IC 95% 1.51-5.10). (17).

En nuestro Modelo Predictivo de mortalidad, la hiperglucemia no se asoció significativamente con el evento mortalidad, ello concuerda con Mondal, S. et al., quienes realizaron un estudio de cohortes prospectivo con 451 pacientes, en el que aplicaron una regresión logística, que tuvo como objetivo comparar el índice de hiperglucemia al estrés, dado por la relación entre la glucemia absoluta al ingreso y el promedio estimado de glucosa en sangre (a partir de un porcentaje de HbA1c) versus la glucosa sérica de ingreso, con la mortalidad de pacientes hospitalizados con COVID-19 con y sin diabetes mellitus tipo 2 (DM), en su análisis de regresión logística múltiple, encontraron que un índice elevado $\geq 1,14$ era un predictor independiente para mortalidad en los subgrupos sin DM (OR: 6,46 IC: 2,68–15,58, $p < 0,002$], mientras que no lo fue la glucosa sérica al ingreso ≥ 180 mg/dl (OR 0.37 IC 0.13-1.01) en el grupo de pacientes tanto con y sin DM. (50) Por otro lado, nuestro estudio considera hiperglucemia a aquel nivel de glucosa sérica por encima de 140 mg/dl, valor diferente al considerado en algunos estudios que suelen utilizar el valor sérico por encima de 180 mg/dl, como en el estudio de cohortes

retrospectivo de Le, V. et al., en el que incluyeron a 517 pacientes y cuyo modelo de regresión de Cox multivariable para la mortalidad a los 28 días por COVID-19, evidenció un aumento importante de mortalidad hospitalaria (HR: 3.535, IC 1.338-9.338 $p = 0.011$) en el grupo que presentó hiperglucemia con al menos dos valores aleatorios en 24 horas; resultados que fueron contrarios a nuestro estudio, que se podrían explicar porque en el nuestro se utilizó un punto de corte diferente para la hiperglucemia, así como la medición de un solo valor de la glucosa sérica dentro de las primeras 48 horas. (51) Esta razón también está sustentada en otro estudio según Nipith, C. et al., quienes realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en el que incluyeron a 1478 pacientes y en cuya regresión logística multivariable se evidenció que entre los pacientes sin DM, aquellos con hiperglucemia tenían probabilidades más altas de mortalidad (OR ajustado 4,46, IC: 1,77–11,20); sin embargo, dicho estudio utilizó un punto de corte para hiperglucemia a partir de 200 mg/dl (10). Por otro lado, esta ausencia de asociación podría también explicarse porque en algunos estudios que prueban esta relación se incluyeron desde el inicio pacientes graves por COVID-19 o que fueron ingresados directamente en UCI, como es el caso de Copelli, A. et al., quienes realizaron un estudio de cohortes retrospectivo de 271 pacientes con COVID-19 severos admitidos en un hospital de Italia, considerando hiperglucemia a partir de 140 mg/dl, realizando una regresión multivariada en la que se evidenció que la hiperglucemia se asoció directamente con la mortalidad (HR 2.39 IC: 1.10-5.19 $p = 0.028$) (52) y en el caso de Sand, A. et al., quienes realizaron un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico en 10 hospitales en el que incluyeron 495 pacientes con infección grave por COVID-19 ingresados a la UCI. Se realizó un análisis de regresión de Cox multivariable para evaluar los predictores de mortalidad en la UCI, en el que la hiperglucemia con glucosa media en la UCI ≥ 140 mg/dl (HR 1,79; IC 95 % 1,14-2,82) se asociaron con una mayor mortalidad en la UCI (53). Sin embargo, esto también contrasta con algunos estudios como el estudio de Carrasco, et al, en el que luego de ajustar por edad, diabetes, hipertensión y otros factores confusores, pudo concluir que la hiperglucemia se asoció con la necesidad de ventilación mecánica, el ingreso en la UCI y que actúa como factor de riesgo independiente de mortalidad (13), la aparición de hiperglucemia en estos pacientes se ha atribuido a la llamada hiperglucemia inducida por estrés, la cual se define como aquella hiperglucemia que se resuelve espontáneamente luego de superar una condición aguda de salud (54); tal y como es conocido, la hiperglucemia origina disfunción endotelial e inflamación con la producción de radicales libres de oxígeno; en los pacientes diabéticos que están expuestos de manera crónica a

estos compuestos, provoca cierto grado de defensa antioxidante en las células, que hasta cierto punto, protege los tejidos; por el contrario en una hiperglucemia aguda sin antecedente de diabetes los tejidos están más propensos al daño celular, es por ello que la hiperglucemia por estrés pueda empeorar el pronóstico de los pacientes no diabéticos incluso más que el de los diabéticos (55)

Finalmente, nuestro modelo predictivo determinó que la Edad del paciente, el Nivel de glucosa dentro de las primeras 48 horas de ingreso hospitalario y el Nivel de PCR durante la hospitalización pueden, de manera conjunta, predecir el riesgo de Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos en pacientes no diabéticos con COVID-19 en el Hospital III – EsSalud Chimbote. Dicho modelo muestra una sensibilidad de 84%, una especificidad de 47.8% y una exactitud de 65.5%, y un AUC de 0.701 es simple y fácil de aplicar, compuesto por tres variables, parámetros que resultan fácilmente de la anamnesis y de exámenes de laboratorio aplicados rutinariamente en los hospitales de nuestra localidad.

Se realizó la ecuación de predicción con las variables: Edad, Nivel de glucosa dentro de las primeras 48 horas y Nivel de PCR durante la hospitalización: $\text{Ingreso a UCI} = -0.015 - 0.034 * \text{Edad} + 0.010 * \text{Glucosa dentro de las primeras 48 horas} + 0.025 * \text{PCR}$.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. CONCLUSIONES

- La hiperglucemia al ingreso hospitalario es un predictor para la admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos de pacientes no diabéticos diagnosticados con COVID-19.
- La proporción de pacientes no diabéticos con COVID-19 que presentó hiperglucemia e ingresó a UCI fue mayor que aquellos que presentaron normoglucemia e ingresaron a UCI (59.5% y 40.4%, respectivamente)
- La mediana de glucemia entre los pacientes no diabéticos con COVID-19 que ingresaron a UCI fue mayor que la de aquellos que no ingresaron a UCI (154 y 127.5 mg/dl, respectivamente)
- La Edad es un factor predictor y se relacionó inversamente con la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos en los pacientes no diabéticos con COVID-19.
- El Sexo no es un factor predictor del Ingreso a UCI en los pacientes no diabéticos con COVID-19.
- La Hipertensión Arterial no es un factor predictor del Ingreso a UCI en los pacientes no diabéticos con COVID-19.
- La Obesidad no es un factor predictor del Ingreso a UCI en los pacientes no diabéticos con COVID-19.
- La Enfermedad Cardiovascular no es un factor predictor del Ingreso a UCI en los pacientes no diabéticos con COVID-19.
- La Enfermedad Renal Crónica no es un factor predictor del Ingreso a UCI en los pacientes no diabéticos con COVID-19.
- La Enfermedad Pulmonar no es un factor predictor del Ingreso a UCI en los pacientes no diabéticos con COVID-19.
- La Enfermedad Cerebrovascular no es un factor predictor del Ingreso a UCI en los pacientes no diabéticos con COVID-19.
- La Saturación de Oxígeno capilar no es un factor predictor del Ingreso a UCI en los pacientes no diabéticos con COVID-19.
- El Nivel de Proteína C Reactiva sérica durante la hospitalización es un factor predictor y se relacionó directamente con el Ingreso a UCI en los pacientes no diabéticos con COVID-19.

- Se realizó un Modelo de Entrenamiento Predictivo de probabilidad de admisión a UCI con los predictores de la Edad, Nivel de glucosa dentro de las primeras 48 horas y de ingreso y Nivel de PCR durante la hospitalización.
- La hiperglucemia al ingreso hospitalario no es un predictor para la Mortalidad en pacientes no diabéticos diagnosticados con COVID-19.

2. RECOMENDACIONES

- Se recomienda un llenado completo de los datos en las Historias Clínicas, así como una filiación adecuada con el fin de mejorar la calidad de los estudios y evitar sesgos de información.
- Se recomienda la implementación de glucosa plasmática y Proteína C reactiva en los establecimientos de salud del primer nivel para una valoración oportuna de la probabilidad de ingreso a UCI y referencia a centros de segundo y tercer nivel.
- Se recomienda habilitar más camas en la Unidad de Cuidados Intensivos y proveerlas de equipos necesarios en los principales hospitales del país, con el fin de que todos los pacientes puedan acceder de forma oportuna, sin la necesidad de una priorización en particular a pacientes más jóvenes.
- Se sugiere realizar la validación externa del Modelo Predictivo, con una muestra más grande y en varios centros del país, con el objetivo de adaptar nuestro estudio a nuestra realidad.

CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* noviembre de 2020;85:104502.
2. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* diciembre de 2020;41(12):1100–15.
3. Salud en las Américas [Internet]. 2022 [citado el 10 de julio de 2023]. Perfil de País - Perú. Disponible en: <https://hia.paho.org/es/paises-2022/perfil-peru>
4. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [citado el 10 de julio de 2023]. COVID-19 Map. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
5. Atkinson MA, Powers AC. Distinguishing the real from the hyperglycaemia: does COVID-19 induce diabetes? *Lancet Diabetes Endocrinol.* el 1 de junio de 2021;9(6):328–9.
6. Michalakakis K, Ilias I. COVID-19 and hyperglycemia/diabetes. *World J Diabetes.* el 15 de mayo de 2021;12(5):642–50.
7. Zhang W, Li C, Xu Y, He B, Hu M, Cao G, et al. Hyperglycemia and Correlated High Levels of Inflammation Have a Positive Relationship with the Severity of Coronavirus Disease 2019. *Mediators Inflamm.* el 18 de marzo de 2021;2021:8812304.
8. Wang W, Shen M, Tao Y, Fairley CK, Zhong Q, Li Z, et al. Elevated glucose level leads to rapid COVID-19 progression and high fatality. *BMC Pulm Med.* el 24 de febrero de 2021;21:64.
9. Mazori AY, Bass IR, Chan L, Mathews KS, Altman DR, Saha A, et al. Hyperglycemia is Associated With Increased Mortality in Critically Ill Patients With COVID-19. *Endocr Pract.* febrero de 2021;27(2):95–100.
10. Charoenngam N, Alexanian SM, Apovian CM, Holick MF. Association between Hyperglycemia at Hospital Presentation and Hospital Outcomes in COVID-19 Patients with and without Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study of

- Hospitalized Inner-City COVID-19 Patients. *Nutrients*. el 26 de junio de 2021;13(7):2199.
11. Song S, Zhang S, Wang Z, Wang S, Ma Y, Ma P, et al. Association Between Longitudinal Change in Abnormal Fasting Blood Glucose Levels and Outcome of COVID-19 Patients Without Previous Diagnosis of Diabetes. *Front Endocrinol*. 2021;12:640529.
 12. Yang Y, Cai Z, Zhang J. Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Biosci Rep*. el 26 de febrero de 2021;41(2):BSR20203584.
 13. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med*. 53(1):103–16.
 14. Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract*. octubre de 2020;168:108374.
 15. Mamtani M, Athavale AM, Abraham M, Vernik J, Amarah AR, Ruiz JP, et al. Association of hyperglycaemia with hospital mortality in nondiabetic COVID-19 patients: A cohort study. *Diabetes Metab*. mayo de 2021;47(3):101254.
 16. Nateghi S, Gomari MM, roudsari YJ, Foroughi A, Mansouri F, Shiva A, et al. Moderately hyperglycemia as an independent prognostic factor for the worse outcome of COVID-19. *Prim Care Diabetes*. junio de 2022;16(3):361–4.
 17. Manique I, Abegão Matias A, Bouça B, Rego T, Cortez L, Sabino T, et al. Does the Hyperglycemia Impact on COVID-19 Outcomes Depend upon the Presence of Diabetes?—An Observational Study. *Metabolites*. el 15 de noviembre de 2022;12(11):1116.

18. Cervantes Quispe RM. Hiperglicemia como factor de riesgo para mortalidad en pacientes con COVID 19 en el periodo de abril a diciembre del 2020 en el Hospital Ramiro Prialé Prialé. 2021.
19. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med.* diciembre de 2020;18(1):353.
20. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci.* diciembre de 2021;28(1):9.
21. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology.* el 1 de septiembre de 2020;35(5):288–301.
22. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* noviembre de 2020;92(11):2283–5.
23. Martinot M, Eyriey M, Gravier S, Bonijoly T, Kayser D, Ion C, et al. Predictors of mortality, ICU hospitalization, and extrapulmonary complications in COVID-19 patients. *Infect Dis Now.* septiembre de 2021;51(6):518–25.
24. Li J, He X, Yuan Yuan, Zhang W, Li X, Zhang Y, et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am J Infect Control.* enero de 2021;49(1):82–9.
25. Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* junio de 2020;65(5):533–46.
26. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis.* el 2 de mayo de 2020;11(3):668–78.

27. van der Voort PHJ, Moser J, Zandstra DF, Muller Kobold AC, Knoester M, Calkhoven CF, et al. Leptin levels in SARS-CoV-2 infection related respiratory failure: A cross-sectional study and a pathophysiological framework on the role of fat tissue. *Heliyon*. el 20 de agosto de 2020;6(8):e04696.
28. de Leeuw AJM, Oude Luttikhuis MAM, Wellen AC, Müller C, Calkhoven CF. Obesity and its impact on COVID-19. *J Mol Med Berl Ger*. 2021;99(7):899–915.
29. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. diciembre de 2020;113:154378.
30. Becerra-Muñoz VM, Núñez-Gil IJ, Eid CM, Aguado MG, Romero R, Huang J, et al. Clinical profile and predictors of in-hospital mortality among older patients admitted for COVID-19. *Age Ageing*. el 17 de noviembre de 2020;afaa258.
31. Zhang T, Huang WS, Guan W, Hong Z, Gao J, Gao G, et al. Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Thorac Dis*. diciembre de 2020;12(12):7429–41.
32. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid-Based Med*. septiembre de 2020;bmjebm-2020-111536.
33. Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, et al. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. el 12 de diciembre de 2022;46(Supplement_1):S267–78.
34. Magdy Beshbishy A, Oti VB, Hussein DE, Rehan IF, Adeyemi OS, Rivero-Perez N, et al. Factors Behind the Higher COVID-19 Risk in Diabetes: A Critical Review. *Front Public Health*. el 7 de julio de 2021;9:591982.
35. Liu SP, Zhang Q, Wang W, Zhang M, Liu C, Xiao X, et al. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract*. septiembre de 2020;167:108338.

36. Logette E, Lorin C, Favreau C, Oshurko E, Coggan JS, Casalegno F, et al. A Machine-Generated View of the Role of Blood Glucose Levels in the Severity of COVID-19. *Front Public Health*. el 28 de julio de 2021;9:695139.
37. Goel AK, Shah S. Hyperglycemia: An independent accompaniment of COVID -19. *J Fam Med Prim Care*. enero de 2021;10(1):583.
38. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. el 1 de diciembre de 1996;49(12):1373–9.
39. Niessen A, Teirlinck AC, McDonald SA, van der Hoek W, van Gageldonk-Lafeber R, Knol MJ. Sex differences in COVID-19 mortality in the Netherlands. *Infection*. 2022;50(3):709–17.
40. Cardoso FS, Papoila AL, Machado RS, Fidalgo P. Age, sex, and comorbidities predict ICU admission or mortality in cases with SARS-CoV2 infection: a population-based cohort study. *Crit Care*. el 28 de julio de 2020;24:465.
41. Akinosoglou K, Schinas G, Almyroudi MP, Gogos C, Dimopoulos G. The impact of age on intensive care. *Ageing Res Rev*. febrero de 2023;84:101832.
42. Morrow BM, Gopalan PD, Joubert I, Paruk F, Pope A. Critical care triage during the COVID-19 pandemic in South Africa: A constitutional imperative! *S Afr Med J*. el 5 de noviembre de 2020;110(12):1176–9.
43. Ballantyne A, Rogers WA, Entwistle V, Towns C. Revisiting the equity debate in COVID-19: ICU is no panacea. *J Med Ethics*. junio de 2020;medethics-2020-106460.
44. Blanco-Taboada AL, Fernández-Ojeda MR, Castillo-Matus MM, Galán-Azcona MD, Salinas-Gutiérrez J, Ruiz-Romero MV, et al. Factores de mal pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19. *An Sist Sanit Navar [Internet]*. agosto de 2022 [citado el 3 de julio de 2023];45(2). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272022000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

45. Alhumaid, Saad et al. PubMed. 2021 [citado el 24 de junio de 2023]. Clinical features and prognostic factors of intensive and non-intensive 1014 COVID-19 patients: an experience cohort from Alahsa, Saudi Arabia. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8142074/?report=reader>
46. Kukoč A, Mihelčić A, Miko I, Romić A, Pražetina M, Tipura D, et al. Clinical and laboratory predictors at ICU admission affecting course of illness and mortality rates in a tertiary COVID-19 center. *Heart Lung*. 2022;53:1–10.
47. Kim TS, Roslin M, Wang JJ, Kane J, Hirsch JS, Kim EJ, et al. BMI as a Risk Factor for Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with COVID-19 in New York. *Obesity*. 2021;29(2):279–84.
48. Cordova E, Mykietiuik A, Sued O, De Vedia L, Pacifico N, Garcia Hernandez MH, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection in a Latin American country: Results from the ECCOVID multicenter prospective study. *PLoS ONE*. el 8 de octubre de 2021;16(10):e0258260.
49. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. el 17 de abril de 2020;NEJMc2010419.
50. Mondal S, DasGupta R, Lodh M, Garai R, Choudhury B, Hazra AK, et al. Stress hyperglycemia ratio, rather than admission blood glucose, predicts in-hospital mortality and adverse outcomes in moderate-to severe COVID-19 patients, irrespective of pre-existing glycemic status. *Diabetes Res Clin Pract*. agosto de 2022;190:109974.
51. Le VT, Ha QH, Tran MT, Le NT, Le VT, Le MK. Hyperglycemia in Severe and Critical COVID-19 Patients: Risk Factors and Outcomes. *Cureus*. 14(8):e27611.
52. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, et al. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care*. octubre de 2020;43(10):2345–8.

53. Saand AR, Flores M, Kewan T, Alqaisi S, Alwakeel M, Griffiths L, et al. Does inpatient hyperglycemia predict a worse outcome in COVID-19 intensive care unit patients? *J Diabetes*. marzo de 2021;13(3):253–60.
54. Gerganova A, Assyov Y, Kamenov Z. Stress Hyperglycemia, Diabetes Mellitus and COVID-19 Infection: Risk Factors, Clinical Outcomes and Post-Discharge Implications. *Front Clin Diabetes Healthc*. el 7 de abril de 2022;3:826006.
55. Zahedi M, Kordrostami S, Kalantarhormozi M, Bagheri M. A Review of Hyperglycemia in COVID-19. *Cureus [Internet]*. abril de 2023 [citado el 25 de junio de 2023];15(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10181889/>

CAPÍTULO VII: ANEXOS

ANEXO 1: Ficha de recolección de datos

Código:		
Edad:		
Sexo:	Varón ()	Mujer ()
COMORBILIDADES		
- Hipertensión Arterial	(SI)	(No)
- Obesidad	(SI)	(No)
- Enfermedad cardiovascular (Insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, cardiomiopatías)	(SI)	(No)
- Enfermedad Renal Crónica	(SI)	(No)
- Enfermedad pulmonar (EPID, Bronquiectasia, EPOC, Asma)	(SI)	(No)
- Enfermedad cerebrovascular (EVC)	(SI)	(No)
SIGNOS VITALES		
SpO2 (%) al ingreso:		
MARCADORES DE LABORATORIO:		
Glucosa sérica dentro del último año:		
Hemoglobina glucosilada (%) dentro del último año:		
Glucosa sérica dentro de las 48 horas de ingreso (mg/dl):		
PCR durante la hospitalización (mg/dl)		
COMPLICACIONES Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD		
Ingreso a UCI:	(SI)	(No)
Muerte:	(SI)	(No)

ANEXO 2: Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	FUENTE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	CLASE
INDEPENDIENTE						
HIPERGLUCEMIA AL INGRESO	Nivel de Glucosa sérica (> 140 mg/dl) dentro de las primeras 48 horas de ingreso	Nivel de glucosa sérica dentro de las primeras 48 horas de ingreso registrada en la Historia Clínica	CUANTITATIVA	DISCRETA	Nivel de glucosa sérica en mg/dl	mg/dl
DEPENDIENTE						
ADMISIÓN A LA UCI	Paciente admitido en la UCI	Ingreso a UCI registrado en la Historia Clínica.	CATEGÓRICA	NOMINAL	HISTORIA CLÍNICA	0: No ingresó a UCI 1: Ingresó a UCI
INTERVINIENTES						
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona, contando desde su nacimiento	Años cumplidos registrados en la historia clínica.	CUANTITATIVA DISCRETA	RAZÓN	Años cumplidos al momento de ingreso hospitalario.	Años
SEXO	Diferencia biológica entre hombres y mujeres, basada en sus caracteres sexuales	Característica biológica determinada genéticamente	CATEGÓRICA	NOMINAL	Número de pacientes de sexo femenino y masculino	0: Femenino 1: Masculino
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Valor de PAS mayor igual a 140 y/o PAD mayor igual a 90 mmHg.	Nivel de presión arterial elevada por encima de su valor normal, registrada en la Historia Clínica	CUALITATIVA DICOTÓMICA	NOMINAL	Paciente con antecedente de HTA registrada en la Historia Clínica	0: NO 1: SI
OBESIDAD	Valor de IMC mayor igual a 30 Kg/m ² .	Nivel de IMC por encima del valor normal registrado en la Historia Clínica.	CUALITATIVA DICOTÓMICA	NOMINAL	Paciente con antecedente de obesidad registrada en la Historia Clínica.	0: NO 1: SI

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	Presencia de Enfermedad cardiovascular como Insuficiencia Cardíaca, Cardiopatía isquémica y Miocardiopatías.	Presencia de Enfermedad cardiovascular como Insuficiencia Cardíaca, Cardiopatía isquémica y Miocardiopatías, registrada en la Historia Clínica.	CUALITATIVA DICTOMICA	NOMINAL	Paciente con antecedente de Enfermedad Cardiovascular registrada en la Historia Clínica.	0: NO 1: SI
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	Presencia de TFG < 60 ml/Kg/1.73 m ² por más de 3 meses.	Presencia de Enfermedad Renal Crónica registrada en la Historia Clínica	CUALITATIVA DICTOMICA	NOMINAL	Paciente con antecedente de Enfermedad Renal Crónica registrada en la Historia Clínica.	0: NO 1: SI
ENFERMEDAD PULMONAR	Presencia de Enfermedad Pulmonar como EPID, EPOC, bronquiectasia y asma.	Presencia de Enfermedad Pulmonar como EPID, EPOC, bronquiectasia y asma, registrada en la Historia Clínica.	CUALITATIVA DICTOMICA	NOMINAL	Paciente con antecedente de Enfermedad Pulmonar registrada en la Historia Clínica.	0: NO 1: SI
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	Presencia de Enfermedad Cerebrovascular	Presencia de Enfermedad Cerebrovascular registrada en la Historia Clínica	CUALITATIVA DICTOMICA	NOMINAL	Paciente con antecedente de Enfermedad Cerebrovascular registrada en la Historia Clínica.	0: NO 1: SI
SATURACIÓN DE OXÍGENO	Nivel de oxigenación en la sangre.	Nivel de Saturación de Oxígeno registrado en la Historia Clínica.	CANTIDAD DISCRETA	RAZÓN	Nivel de Saturación de Oxígeno registrado al ingreso hospitalario en la Historia Clínica.	Porcentaje (%)
PROTEÍNA C REACTIVA	Nivel de proteína C reactiva en la sangre como reactante de fase aguda en la inflamación.	Nivel de PCR sérico registrado en la Historia Clínica.	CANTIDAD CONTINUA	RAZÓN	Nivel de PCR sérico registrado al ingreso hospitalario en la Historia Clínica.	mg/dl

ANEXO 3: Constancia de Aprobación por el Comité de Ética



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

CONSTANCIA DE APROBACION POR EL COMITÉ DE ÉTICA

Constancia Nro. 3- 2023

El presente Proyecto de Investigación: “

“HIPERGLUCEMIA AL INGRESO HOSPITALARIO COMO FACTOR DE RIESGO PARA ADMISIÓN EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE PACIENTES NO DIABÉTICOS CON COVID-19” Versión 2, cuyos investigadores son

los alumnos Mogollón Calderón Jean Poll y Vílchez Sánchez Ivit Alondra, ha sido **APROBADO** por el Comité de Ética de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Ciencias, a fin de que sea ejecutado; pues considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad Nacional del Santa, los lineamientos éticos y científicos, el balance riesgo beneficio, la calificación del equipo investigador, la confidencialidad de los datos, entre otros.

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. Protocolo de investigación versión 02.

Cualquier enmienda, desviación o eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el 19 de febrero del 2024.

Si aplica, los trámites para renovación deben iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Nuevo Chimbote 19 de febrero del 2023.

Mg. Guillermo Arana Morales
Presidente del Comité de Ética
en Investigación

ANEXO 4: Solicitud de Autorización para Trabajo de Investigación



FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA
"Año de la Unidad, La Paz y El Desarrollo"

Nuevo Chimbote, 03 de julio de 2023



OFICIO N° 338- 2023 - UNS-FC-EPMH/D

Señorita

Dra. YULIANA DIANA MEZA SEVILLANO
Gerente de la Red Asistencial Ancash
Chimbote. -

ASUNTO: SOLICITÓ AUTORIZACIÓN PARA ACCESO DE ALUMNOS A REVISIÓN HISTORIAS CLÍNICAS PARA FINES DE INVESTIGACION.

Es grato dirigirme a Usted, para expresarle mi cordial saludo, y al mismo tiempo solicito el permiso para el acceso a revisión historias clínicas para la tesista de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa, quien van a desarrollar la tesis denominada: "HIPERGLUCEMIA E INGRESO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS EN PACIENTES NO DIABETICOS CON COVID-19"; cuyos autores son:

- **MOGOLLON CALDERON JEAN POLL** con Cód. N° 0201524046 y DNI N° 72204227
- **VILCHEZ SANCHEZ IVIT ALONDRA** con Cód. N° 0201524041 y DNI N° 72937257

Motivo por el cual, pido a Usted les brinde las facilidades necesarias para el desarrollo y ejecución del trabajo de investigación para la obtención de su grado de título profesional, quien cuenta con la asesoría del Dr. Hugo Aurelio Alpaca Salvador.

Con la seguridad de su apoyo y comprensión, le reitero mi consideración y estima personal.

Atentamente



M. Jorge Luis Solar Rossel
Director de la EPMH

Escuela Profesional de Medicina Humana: Av. Universitaria S/N° Urb. Buenos Aires
Teléfonos: 043-310445 anexo 1127
Nuevo Chimbote-Ancash-Perú

ANEXO 5: Autorización para Ejecución de Trabajo de Investigación



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la unidad, la paz y el desarrollo"

CARTA N° **271** -GRAAN-ESSALUD-2023

Chimbote, 17 de julio del 2023

Señoritas.

**MOGOLLÓN CALDERÓN, JEAN POLL
VILCHEZ SÁNCHEZ, IVIT ALONDRA**
Presente. -

ASUNTO: AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

De mi mayor consideración:



Es grato dirigirme a ustedes para saludarles cordialmente, y a la vez en respuesta a su solicitud **AUTORIZAR** el desarrollo del Proyecto de Investigación titulado: **"HIPERGLICEMIA E INGRESO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS EN PACIENTES NO DIABÉTICOS CON COVID 19"**, a su vez, recalcar que la información recabada para dicho estudio es eminentemente con fines académicos, los mismos que serán de absoluta confidencialidad para el grupo en estudio; a su vez, los resultados deberán ser presentados a la institución al finalizar la investigación, para los fines que se estime pertinente.

Por lo antes expuesto, se le otorga todas las facilidades del caso, con la finalidad que puedan desarrollar sin contratiempos la respectiva investigación, salvaguardando siempre la integridad y seguridad de nuestros usuarios y respetando las normas institucionales.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,


Dra. Yuliana Moza Sevilla
GERENTE
RED ASISTENCIAL ANGASH
EsSalud

YDMS/rca
CC. Archivo.

	Área	Año	Correlativo
NIT	1316	2023	353

www.essalud.gob.pe

Av. Circunvalación N° 119
Urb. Laderas del Norte
Chimbote - Perú
Tel.: 043-483830



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

ANEXO 6: Prueba de Normalidad para variables cuantitativas en relación con el ingreso a UCI.

	Paciente que ingresó a UCI	Kolmogorov-Smirnov ^a		
		Estadístico	gl	Sig.
Edad del Paciente	UCI	.076	131	.060
	No UCI	.058	136	.200*
Nivel de SpO2 al ingreso	UCI	.172	131	<.001
	No UCI	.182	136	<.001
Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48h	UCI	.139	131	<.001
	No UCI	.125	136	<.001
Nivel de PCR en Hospitalización	UCI	.115	131	<.001
	No UCI	.089	136	.010

ANEXO 7: Prueba de Normalidad para variables cuantitativas en relación con la Mortalidad.

	Paciente que falleció	Kolmogorov-Smirnov ^a		
		Estadístico	gl	Sig.
Edad del Paciente	No Muerte	.046	122	.200*
	Muerte	.074	145	.049
Nivel de SpO2 al ingreso	No Muerte	.176	122	<.001
	Muerte	.139	145	<.001
Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48h	No Muerte	.118	122	<.001
	Muerte	.143	145	<.001
Nivel de PCR en Hospitalización	No Muerte	.115	122	<.001
	Muerte	.095	145	.003

ANEXO 8: Prueba T. Student para muestras independientes entre la Edad y el Ingreso a UCI

		prueba t para la igualdad de medias							
		t	gl	Significación		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
				P de un factor	P de dos factores			Inferior	Superior
Edad del Paciente	Se asumen varianzas iguales	-2.955	265	.002	.003	-4.931	1.668	-8.216	-1.646
	No se asumen varianzas iguales	-2.966	258.899	.002	.003	-4.931	1.662	-8.204	-1.657

ANEXO 9: Prueba T. Student para muestras independientes entre la Edad y la Mortalidad

		prueba t para la igualdad de medias							
		t	gl	Significación		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
				P de un factor	P de dos factores			Inferior	Superior
Edad del Paciente	Se asumen varianzas iguales	-4.176	265	<.001	<.001	-6.884	1.648	-10.129	-3.638
	No se asumen varianzas iguales	-4.147	248.830	<.001	<.001	-6.884	1.660	-10.153	-3.614

ANEXO 10: Prueba de U de Mann-Whitney para variables no paramétricas en relación al ingreso a UCI

Nivel de SpO2 al ingreso entre Paciente que ingresó a UCI	
Resumen de prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	
N total	267
U de Mann-Whitney	9987.500
W de Wilcoxon	19303.500
Estadístico de prueba	9987.500
Error estándar	629.815
Estadístico de prueba estandarizado	-1.714
Sig. asintótica (prueba bilateral)	.087
Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48h entre Paciente que ingresó a UCI	
Resumen de prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	
N total	267
U de Mann-Whitney	6098.000
W de Wilcoxon	15414.000
Estadístico de prueba	6098.000
Error estándar	630.731
Estadístico de prueba estandarizado	4.455
Sig. asintótica (prueba bilateral)	<.001
Nivel de PCR en Hospitalización entre Paciente que ingresó a UCI	
Resumen de prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	
N total	267
U de Mann-Whitney	7586.000
W de Wilcoxon	16902.000
Estadístico de prueba	7586.000
Error estándar	630.785
Estadístico de prueba estandarizado	2.096
Sig. asintótica (prueba bilateral)	.036

ANEXO 11: Prueba de U de Mann-Whitney para variables no paramétricas en relación a la Mortalidad

Nivel de SpO2 al ingreso en grupo Mortalidad	
Resumen de prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	
N total	267
U de Mann-Whitney	4979.000
W de Wilcoxon	15564.000
Estadístico de prueba	4979.000
Error estándar	627.584
Estadístico de prueba estandarizado	-6.160
Sig. asintótica (prueba bilateral)	<.001
Nivel de Glucosa dentro de las primeras 48h en grupo Mortalidad	
Resumen de prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	
N total	267
U de Mann-Whitney	10157.500
W de Wilcoxon	20742.500
Estadístico de prueba	10157.500
Error estándar	628.497
Estadístico de prueba estandarizado	2.088
Sig. asintótica (prueba bilateral)	.037
Nivel de PCR en Hospitalización en grupo Mortalidad	
Resumen de prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	
N total	267
U de Mann-Whitney	11321.000
W de Wilcoxon	21906.000
Estadístico de prueba	11321.000
Error estándar	628.550
Estadístico de prueba estandarizado	3.939
Sig. asintótica (prueba bilateral)	<.001

ANEXO 12: Gráfico ROC

Área bajo la curva ROC				
Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada				
Área	Desv. Error^a	Significación asintótica^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.701	.032	.000	.639	.763
a. Bajo el supuesto no paramétrico				
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5				