

Asociación entre los niveles de hemoglobina glicada con enfermedad grave y mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19

Relationship between glycosylated hemoglobin levels and severe disease and mortality in patients hospitalized for COVID-19

JUAN DAVID PALOMAR-AVILÉS, LINA PAOLA FAJARDO-LATORRE, MARCELA GODOY-CORREDOR, MILCIADES IBÁÑEZ-PINILLA • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amic.2024.2853>

Resumen

Objetivo: establecer la relación entre los niveles de hemoglobina glicada elevada con enfermedad grave y mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados por la enfermedad producida por SARS-CoV-2 en la Clínica Universitaria Colombia entre junio de 2020 y diciembre de 2021.

Material y método: estudio observacional, analítico de cohorte retrospectivo. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años ingresados con diagnóstico de COVID-19 confirmado por prueba de antígeno o PCR. Se buscó la asociación entre los niveles de hemoglobina glicada (HbA1c) con los desenlaces de enfermedad grave y mortalidad. Se realizó un análisis univariado para describir la población, un análisis bivariado para establecer las asociaciones y un análisis multivariado predictivo, todo con una significancia de estadística de 5%. La recolección de la información se realizó a partir de historias clínicas electrónicas de la clínica universitaria Colombia hospitalizados por COVID-19 entre junio de 2020 y diciembre del 2021. Se tomaron variables sociodemográficas, antecedentes, uso de medicamentos, para clínicos intrahospitalarios y curso hospitalario. La variable hemoglobina glicada fue categorizada en rangos menores a 7%, entre 7 y 10% y mayores 10% con el fin de evaluar su relación con enfermedad grave, definida como aquellos pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos o requirieron intubación orotraqueal (IOT).

Resultados: la cohorte fue conformada por 329 pacientes. La media de edad fue de 62.1 años (DE=14 años). Las comorbilidades más frecuentes registradas en los pacientes fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. El promedio de hemoglobina glicada tomada al ingreso o en los tres meses previos a la hospitalización fue $7.08 \pm 1.86\%$. La HbA1c 7% y 10% tenían 1.90 veces riesgo para fallecer (IC95%1.03-3.50) comparado con aquellos que tuvieron la HbA1c menor a 7%. También, tenían entre 1.63 y 1.78 veces riesgo de ingresar a UCI o requerir IOT.

Conclusiones: encontramos una cohorte de pacientes con una alta carga de comorbilidades. La proporción de pacientes con HbA1c por fuera de metas fue elevada. La HbA1c se comportó como factor de riesgo para enfermedad grave y mortalidad. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amic.2024.2853>).

Palabras clave: *HbA1c, COVID-19, mortalidad.*

Abstract

Objective: to determine the relationship between elevated glycosylated hemoglobin levels and severe disease and mortality from COVID-19 in patients hospitalized for SARS-CoV-2 disease at Clínica Universitaria Colombia between June 2020 and December 2021.

Materials and method: this was an observational, analytical, retrospective cohort study. Patients over the age of 18 who were admitted with a COVID-19 diagnosis confirmed by antigens or PCR were included. An association was sought between glycosylated hemoglobin (HbA1c)

Dr. Juan David Palomar-Avilés: Médico Internista; Dra. Lina Paola Fajardo-Latorre: Médica Internista, Nutrióloga Clínica. Coordinadora Semillero Diabetes y Metabolismo; Dra. Marcela Godoy-Corredor: Laboratorio Clínico y de Patología. Clínica Colsanitas. Grupo de Investigación INPAC. Grupo Keralty. Dr. Milciades Ibáñez-Pinilla: Epidemiólogo. **Fundación Universitaria Sanitas**. Bogotá, D.C. (Colombia).

Correspondencia. Dr. Juan David Palomar-Avilés. Bogotá, D.C. (Colombia). E-mail: juanpalo9403@gmail.com
Recibido: 31/I/2023 Aceptado: 06/VIII/2024

levels and the outcomes of severe disease and mortality. We performed a univariate analysis to describe the population, a bivariate analysis to determine the associations, and a predictive multivariate analysis, all with a 5% statistical significance level. Data was collected from electronic medical charts of patients hospitalized for COVID-19 at Clínica Universitaria Colombia between June 2020 and December 2021. Patients' sociodemographic variables, history, use of medications, hospital laboratory exams and hospital course were extracted. The glycosylated hemoglobin variable was classified as less than 7%, between 7 and 10%, and greater than 10%, in order to evaluate its relationship with severe disease, defined as patients who were admitted to the intensive care unit or required orotracheal intubation (OTI).

Results: the cohort consisted of 329 patients. The mean age was 62.1 years (SD=14 years). The patients' most common comorbidities were hypertension, diabetes mellitus and cardiovascular disease. The average glycosylated hemoglobin drawn on admission or in the three months prior to hospitalization was $7.08 \pm 1.86\%$. Those with an HbA1c of 7% and 10% had a 1.90 times greater risk of dying (95%CI 1.03-3.50) compared to those with an HbA1c less than 7%. They also had a 1.63 and 1.78 times greater risk of being admitted to the ICU or requiring OTI.

Conclusions: We found a cohort of patients with a high burden of comorbidities. The proportion of patients with an out-of-target HbA1c was high. Glycosylated hemoglobin behaved as a risk factor for severe disease and mortality. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amac.2024.2853>).

Keywords: *HbA1c, COVID-19, mortality.*

Introducción

Desde finales de 2019 la pandemia por SARS-CoV-2 ocasionó un aumento en la mortalidad, estimando un exceso de mortalidad de 120.3 muertes (113.1-129.3) por cada 100 000 habitantes a nivel mundial y de 201.2 muertes (191.5-209.4) por cada 100 000 habitantes en Colombia (1). Además, se encontró que grupos poblacionales con características particulares, tenían una mayor susceptibilidad para desarrollar enfermedad grave y fallecer (2). Principalmente los adultos mayores y aquellos con comorbilidades como cáncer, obesidad o diabetes mellitus (DM) (3).

Estas comorbilidades generan alteraciones en vías inmunes que llevan a un aumento en la actividad inflamatoria, lo que ocasiona un desbalance de citoquinas y un estado protrombótico (4). En especial, los pacientes con DM tienen más riesgo de fallecer al enfermar por COVID-19 (5). Esto se debe a una mayor susceptibilidad a la infección por el SARS-CoV-2, debido a la disminución en la actividad de las vías inmunes provocado por deficiencia de insulina e hiperglucemia (6). Esto, a su vez, provoca la inhibición del reclutamiento de leucocitos, hipoactividad en leucocitos, macrófagos y sistema del complemento (7). Como consecuencia, este grupo poblacional tiene un riesgo de 2.75 veces para desarrollar patología grave y de 1.90 veces para fallecer (8).

La hemoglobina glicada (HbA1c) es un examen de laboratorio que permite valorar el control glucémico de un paciente durante los tres meses previos (9). Debido a esto, diferentes sociedades científicas recomiendan su uso para el seguimiento de pacientes con DM o alto riesgo cardiovascular (10). Durante la pandemia, algunos exámenes de laboratorio, entre estos la HbA1c, se postularon como factores pronósticos en pacientes con COVID-19 (11).

Sin embargo, las investigaciones realizadas han arrojado resultados inconsistentes (12). Se observaron resultados y conclusiones contradictorias, evidenciando, tanto la asociación entre la HbA1c y muerte (13), como la no asociación de estas (14). A causa de estos resultados, no se logró concluir si el control glucémico reflejado en los niveles elevados de HbA1c se relaciona con enfermedad grave y muerte en aquellos pacientes hospitalizados (15). A nivel Latinoamérica, Sanchez Diaz et al. reportaron en una cohorte retrospectiva de 56 pacientes críticamente enfermos por COVID-19 en un hospital de segundo nivel en México, que niveles de HbA1c mayores a 6.5% se asociaron con mayor mortalidad a 28 días (16).

En Colombia, no se han generado investigaciones que evalúen la asociación entre los niveles de HbA1c de pacientes hospitalizados por COVID-19 y que permitan definir, si pacientes con niveles elevados de HbA1c tienen un peor pronóstico al ser ingresados por infección por SARS-CoV-2. Por ello, el objetivo de este estudio fue establecer la relación entre los niveles de hemoglobina glicada elevada con enfermedad grave y mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados por la enfermedad producida por SARS-CoV-2 en la clínica universitaria Colombia entre junio de 2020 y diciembre de 2021.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico de cohorte retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años ingresados a la Clínica Universitaria Colombia debido a infección moderada o severa por SARS-CoV-2, confirmada por una prueba en cadena de polimerasa (PCR) o antígeno viral, entre junio de 2020 y diciembre de 2021. Los pacientes seleccionados debían disponer de una

medición de HbA1c al momento de la admisión o hasta tres meses antes de la misma. Se excluyeron aquellos pacientes con derivados para manejo médico en casa.

La recolección de la información se realizó a partir de la historia clínica sistematizada de la Clínica Colombia. Se tomaron variables sociodemográficas, antecedentes, uso de medicamentos, paraclínicos intrahospitalarios y curso hospitalario. La variable hemoglobina glicada fue categorizada en rangos menores a 7%, entre 7 y 10% y mayores a 10%. En los pacientes que tenían dos o más mediciones de HbA1c en el registro, se utilizó la medición más cercana a la fecha de hospitalización. La enfermedad grave fue definida como aquellos pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos o requirieron intubación orotraqueal (IOT).

La muestra seleccionada fue consecutiva o secuencial, incluyendo los pacientes que cumplieron los criterios de selección durante junio de 2020 y diciembre de 2021. Se estimó la muestra con una confiabilidad de 95%, potencia 80%, una proporción de mortalidad de 42.1% en pacientes con mal control glicémico versus 24.8% de mortalidad en pacientes con hemoglobina glicada en metas (<6.5%). El tamaño muestral para el estudio de 116 pacientes expuestos y 116 no expuestos para un riesgo relativo (RR) a detectar de 1.6.

Para el control de sesgos y asegurar la validez del estudio, se utilizó la HbA1c como medida objetiva y longitudinal del control glucémico. Solo se consideraron a los pacientes con diagnóstico de COVID-19 aquellos con una prueba positiva por PCR o antígeno, con el fin de controlar el sesgo de selección. Para el control del sesgo de clasificación, la HbA1c fue dividida por puntos de corte. El sesgo de confusión se controló realizando un análisis multivariado. Variables como el score de ROX o NEWS2 no fueron incluidas en el análisis, entendiéndose su importante variabilidad individual en periodos de tiempo relativamente cortos dificultando su medición fiable en un estudio de carácter retrospectivo, teniendo en cuenta también que no todos los sujetos involucrados recibieron soporte respiratorio con cánula nasal de alto flujo. Tampoco se incluyó la detección de infección bacteriana o micótica concomitante dada la baja prevalencia de estas en la población estudiada.

Análisis estadístico

Para variables cualitativas se calcularon medidas de frecuencia absoluta y relativa; para variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión dependiendo de su distribución. Se realizó un análisis bivariado, utilizando la prueba de chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher y razón de verosimilitud (para valores esperados menores de 5). Se utilizó la prueba u de Mann-Whitney dada la distribución calculada con la prueba de Shapiro Wilk. Finalmente, se construyó un análisis multivariado para obtener los RR ajustados de los niveles de HbA1c y su relación con enfermedad grave y mortalidad. El análisis estadístico se evaluó con un nivel de significancia de 5%.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la cohorte de pacientes ingresados por COVID-19 a la clínica Colombia entre junio de 2020 y diciembre del 2021.

Variable	n (%)
Sexo, masculino	183 (55.6)
Edad,	62.1 (14.0)
20-29	4 (1.2)
30-39	16 (4.9)
40-49	38 (11.6)
50-59	82 (24.9)
60-69	86 (26.1)
70-79	62 (18.8)
80-89	34 (10.3)
90-99	7 (2.1)
ECV	78 (23.7)
Enfermedad pulmonar	50 (15.2)
ERC	43 (13.1)
HTA	194 (59.0)
Obesidad	64 (19.5)
Diabetes mellitus	170 (51.7)
Días de hospitalización, media (DE)	10.2 (11.8)
Ingreso a UCI	135 (43.5)
Días en UCI, media (DE)	5.4 (9.4)
IOT	89 (28.9)
Mortalidad	62 (20.5)

ECV= Enfermedad cardiovascular. ERC= Enfermedad renal crónica. HTA= Hipertensión arterial. UCI= Unidad de cuidados intensivos. IOT= Intubación orotraqueal. n= Muestra. DE= Desviación estándar. %= Porcentaje

Aspectos éticos

La investigación fue presentada y aprobada ante el comité de ética de la Fundación Universitaria Sanitas bajo código 084-22 UNV. Estudio considerado “sin riesgo”, por lo que no fue necesario el consentimiento informado.

Resultados

Características de la cohorte de estudio

La cohorte fue conformada por 329 pacientes que ingresaron a la clínica Colombia con diagnóstico confirmado de infección por SARS-COV-2, las principales características de la población se presentan en la Tabla 1. La media de edad fue de 62.1 años (DE=14 años), con una edad mínima de 25 años y máxima de 98 años. Se encontró predominio del sexo masculino. Por su parte, las comorbilidades más frecuentes registradas en los pacientes fueron la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular. En los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, la metformina estaba indicada en 124 (37.7%) y la insulina en 104 (31.6%).

Niveles de hemoglobina glicada

El promedio de hemoglobina glicada tomada al ingreso o en los tres meses previos a la hospitalización fue 7.08 ± 1.86%, con un valor mínimo de 4.60 y máximo de 16.20.

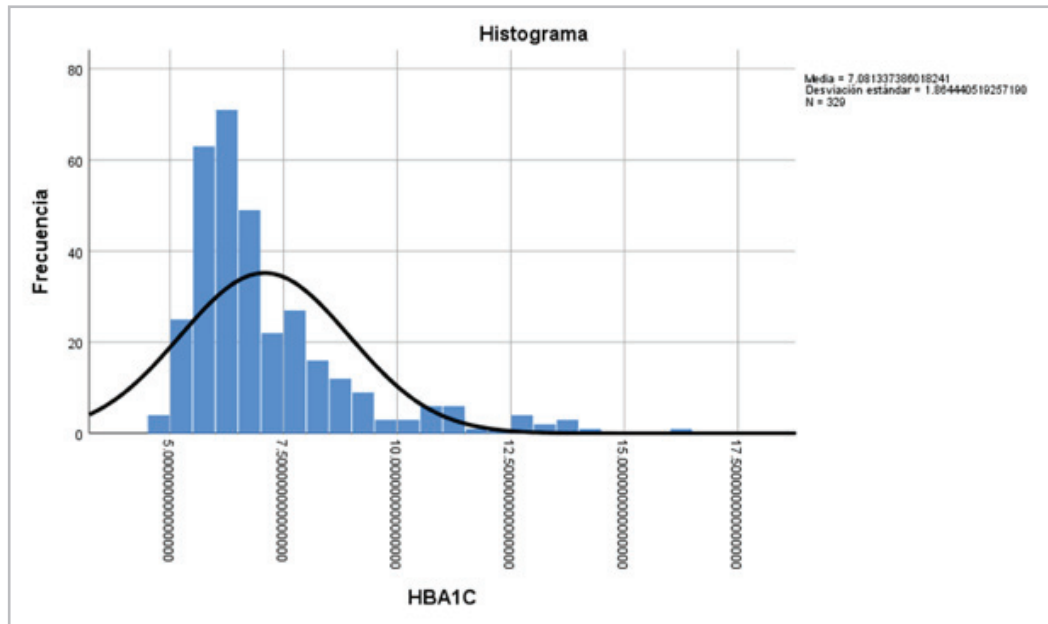


Figura 1. Histograma de frecuencias para la variable HbA1c.

En la Figura 1 se presenta el histograma de distribución de frecuencias. El 51.7% (n=170) de la cohorte tenía niveles de HbA1c inferiores a 7, mientras que 39.8% (n=131) y 8.5% (n=28) tenían niveles entre 7 y 10% y superiores a 10% respectivamente.

Ingreso a UCI, enfermedad grave y mortalidad

Durante el seguimiento hospitalario 266 pacientes fueron diagnosticados con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). La frecuencia de ingreso a la unidad de cuidado

intensivo fue del 43.5%, estos pacientes requirieron medidas avanzadas de soporte, entre las que se encontraban la intubación orotraqueal, indicada en 89 pacientes. La media de días de ingreso hospitalario y a UCI se describen en la Tabla 1. La tasa de mortalidad en la cohorte fue 20.5%.

Asociación entre HbA1c y enfermedad grave

La asociación entre los niveles de hemoglobina glicada y los desenlaces de interés mostró diferencias estadísticamente significativas. Se observó una correlación entre el

Tabla 2. Asociación de los niveles de HbA1c con enfermedad grave y mortalidad en los pacientes ingresados por COVID-19 a la clínica Colombia entre junio de 2020 y diciembre del 2021.

Variable %	Ingreso a UCI= SI	Ingreso a UCI= NO	0.003*
Menor a 7	56 (36.4)	106 (65.4)	
Entre 7 y 10	63 (52.1)	58 (47.9)	
Mayor de 10	16 (59.3)	11 (40.7)	
	IOT = SI	IOT= NO	0.025*
Menor a 7	36 (22.2)	126 (77.8)	
Entre 7 y 10	43 (36.1)	76 (63.9)	
Mayor de 10	10 (37.0)	17 (63.0)	
	Mortalidad= SI	Mortalidad= NO	
Menor a 7	22 (13.7)	139 (86.3)	
Entre 7 y 10	35 (30.2)	81 (69.8)	
Mayor de 10	5 (20.0)	20 (80.0)	
HbA1c, media (DE)	7.37 (1.56)	6.95 (1.93)	0.005**

HbA1c= Hemoglobina glicosilada. UCI= Unidad de cuidados intensivos. IOT= Intubación orotraqueal.
DE= Desviación estándar. *Prueba de Chi cuadrado **U de Mann-Whitney

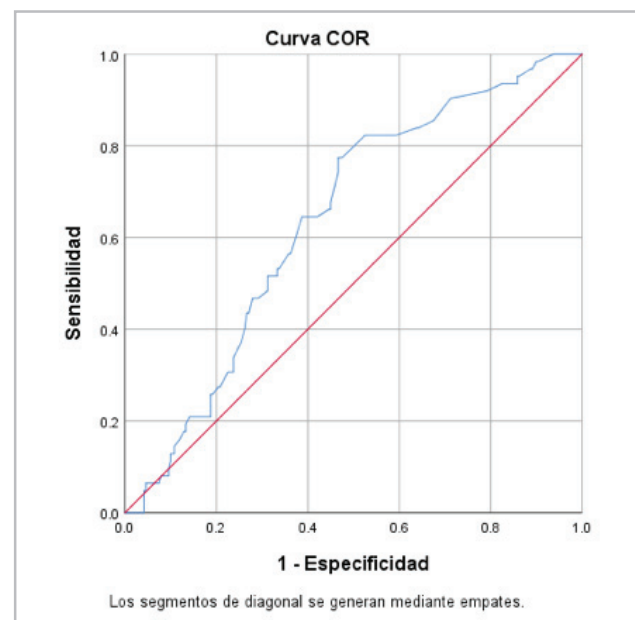


Figura 2. Curva ROC de HbA1c para mortalidad en pacientes ingresados por COVID-19.

Tabla 3. Análisis multivariado. HbA1c como factor de riesgo para enfermedad grave y mortalidad en pacientes ingresados por COVID-19.

Variable	B	Valor de p	RR	IC 95% para el RR	
Para el desenlace mortalidad					
HbA1c (7%-10%) *	0.64	0.03	1.90	1.03	3.50
HbA1c (>10%) *	0.51	0.35	1.67	0.56	4.95
Edad	0.02	0.02	1.02	1.003	1.05
ECV	0.14	0.66	1.215	0.60	2.19
Enf pulmonar	0.18	0.61	1.20	0.58	2.50
ERC	0.57	0.11	1.77	0.87	3.57
HTA	-0.16	0.63	0.84	0.42	1.68
Para el desenlace ingreso a UCI					
HbA1c (7%-10%) *	0.48	0.03	1.63	1.03	2.56
HbA1c (>10%) *	0.50	0.15	1.65	0.82	3.31
Edad	-0.07	0.45	0.99	0.97	1.01
ECV	0.25	0.31	1.29	0.78	2.12
Enf pulmonar	-0.03	0.90	0.96	0.53	1.73
ERC	-0.40	0.25	0.67	0.33	1.32
HTA	-0.05	0.82	0.94	0.58	1.52
Para el desenlace intubación orotraqueal					
HbA1c (7%-10%) *	0.58	0.03	1.78	1.05	3.04
HbA1c (>10%) *	0.52	0.20	1.69	0.74	3.83
Edad	-0.002	0.82	0.99	0.97	1.01
ECV	-0.80	0.80	0.92	0.49	1.71
Enf pulmonar	0.11	0.74	1.11	0.57	2.18
ERC	0.09	0.79	1.10	0.53	2.26
HTA	-0.36	0.20	0.69	0.39	1.21

HbA1c= Hemoglobina glicosilada. ECV= enfermedad cardiovascular. ERC= Enfermedad renal crónica. HTA= Hipertensión arterial.
 B= Coeficiente beta. RR= Riesgo relativo. IC 95%= Intervalo de confianza del 95%.
 Comparado con HbA1c menor a 7%*

valor de HbA1c y el ingreso a UCI, la necesidad de IOT y la mortalidad. Además, la media de HbA1c fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron (Tabla 2).

Al obtener la curva ROC (Figura 2), se encontró un área de predicción de 63.9% (IC 95% 56.9-71.0) para el desenlace mortalidad, con un punto de corte de 6.34% para una sensibilidad de 77.4% y especificidad de 46.7%.

En el análisis multivariado (Tabla 3), después del ajuste de la variable HbA1c por edad y comorbilidades, se encontró que aquellos pacientes con HbA1c entre 7 y 10% tenían 1.90 veces riesgo para fallecer (IC95% 1.03-3.50) comparado con aquellos que tuvieron la HbA1c menor a 7%. Además, la edad también fue identificada como un factor de riesgo independiente para mortalidad con un RR de 1.02. Por cada año adicional, los pacientes tenían 0.02 veces la probabilidad de fallecer.

Al observar la asociación entre los niveles de HbA1c y enfermedad grave (ingreso a UCI e IOT), la hemoglobina

glicada entre 7 y 10% también se comportó como factor de riesgo para desarrollar estos eventos. Estos pacientes tenían 1.63 y 1.78 veces riesgo de ingresar a UCI o requerir IOT, comparado con aquellos con HbA1c por debajo de 7%.

Discusión

El control glicémico es un factor importante para evitar el daño microvascular generado por las alteraciones inmunes a causa de niveles de glucosa altos en sangre (6). Estas alteraciones provocan que los pacientes con mal control glicémico tengan más riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas (17). Durante la pandemia se postuló que una HbA1c por fuera de metas aumentaba el riesgo de contraer y desarrollar una enfermedad grave por COVID 19 (18).

Al caracterizar la población, se encontró que la proporción de hombres y mujeres fue similar. El promedio de edad se ubicó en la sexta década de la vida, mostrando una población añosa, similar a los reportes previos, donde

la mayoría de las personas ingresadas por COVID-19 eran mayores de 50 años. Por ejemplo, en el distrito de Nueva York, el promedio de edad de los hospitalizados fue de 68 años (19). La cohorte recopilada demostró una alta carga comórbida, lo que pudo haber generado la hospitalización de estos pacientes. En las primeras investigaciones los pacientes que más ingresaron a hospitalización y fallecieron tenían un mayor número de antecedentes patológicos, lo que se puede explicar por alteraciones inmunes, microvasculares y menor reserva fisiológica (7, 20).

La hipertensión arterial (HTA) fue una de las patologías crónicas más prevalentes en la cohorte, hallazgo similar a los registros de EU, en donde 49.7% de los pacientes hospitalizados sufrían hipertensión (21). En el estudio OpenSAFELY, que recolectó información de más de 17 millones de personas, la prevalencia de la HTA fue de 34.3%, siendo también la comorbilidad más frecuente (13).

La prevalencia de DM en los hospitalizados fue alta, en este estudio más de la mitad de los pacientes (51.7%) habían sido diagnosticados con diabetes previo al ingreso por la infección por SARS-CoV-2, una proporción similar a lo reportado en Estados Unidos donde, de 184 pacientes ingresados para manejo hospitalario, el 62% tenían antecedente de DM (21). A pesar de esto, es una cifra desproporcionada si se compara con los datos de Klein et al., quienes reportaron una proporción de pacientes con diabetes de 31.7% (22).

Al analizar los pacientes con HbA1c alta (mayor al 7%) casi la mitad se encontraba con HbA1c por fuera de metas, evidenciando un pobre control glicémico de manera crónica. Merzo et al., encontró este dato concordante en su estudio, donde más de la mitad de los pacientes hospitalizados para recibir manejo por COVID-19 tenían la hemoglobina glicada por fuera de metas (23).

Durante la pandemia, el desarrollo de enfermedad grave y, por tanto, el lugar de atención se vieron afectados por el control glucémico. En un estudio de Israel, se observó que aquellos pacientes con HbA1c > 9% tenían casi cinco veces riesgo de ser hospitalizados si se comparaban con aquellos con HbA1c más bajos (23). En nuestro caso se valoró la enfermedad grave como el ingreso a la unidad de cuidado intensivo y la IOT.

La frecuencia de ingreso a UCI e IOT fue de 43.5-28.9% respectivamente. En el estudio CORONADO 410 pacientes (31.1%; IC 95%: 28.6-33.7) ingresaron a la UCI dentro de los siete días posteriores al ingreso hospitalario y 267 personas requirieron intubación traqueal para ventilación mecánica (20.3%; IC 95%: 18.1-22.5) (14).

Se encontró que una mayor proporción de pacientes con niveles de HbA1c en metas no ingresaban a la unidad de cuidado intensivo 56 (36.4%) en comparación con 106 (65.4%). De la misma manera, una mayor proporción de pacientes con HbA1c mayores a 10% que ingresaron a la UCI (16 (59.3%) versus 11 (40.7%)), diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p=0.003$). Estos resultados

ya habían sido reportados por Bhandari et al., aunque su población fue pequeña, ellos encontraron diferencias significativas en el ingreso a UCI al comparar los pacientes con HbA1c menor a 8% ($n = 2$ (3.45%)) con los de HbA1c mayor a 8% ($n = 3$ (13.64%)) ($p = 0.09$) (24).

El 28,9% de los pacientes requirió IOT, porcentaje levemente superior al reportado por Smith et al., del 23.9% (21). Al igual que nosotros, ellos encontraron que niveles más altos de HbA1c se asociaban con IOT (HbA1c promedio 8.0 versus 7.2 $p = 0.034$).

En el análisis multivariado, los niveles de HbA1c entre 7 y 10% se comportaron como factores de riesgo para enfermedad grave. Después de ajustar las variables confusoras, estos pacientes tuvieron 1.63 y 1.78 veces riesgo de ingresar a UCI o requerir IOT, comparado con aquellos con HbA1c por debajo de 7%.

La mortalidad en los pacientes COVID-19 ha sido uno de los desenlaces de mayor interés para los investigadores, lo que ha facilitado el desarrollo incluso de metaanálisis (12,15). La proporción de pacientes fallecidos en nuestro estudio fue de 20.5%. En cohortes anteriores, se vio que la mortalidad intrahospitalaria llegó a ser de 48.3% (2). Después del análisis multivariado, encontramos que la edad fue un factor de riesgo independiente para fallecer. En una cohorte española, de pacientes ingresados a UCI, Ferrando et al., concluyeron que cada año aumentaba en 1% el riesgo de fallecer en estas personas (OR 1.054 IC95% 1.01-1.09. $p = 0.014$) (25). Esto se explica por una mayor fragilidad de los pacientes ancianos lo que genera un mayor riesgo de presentar complicaciones y una menor probabilidad de lograr una adecuada recuperación después de superada la infección por SARS-CoV-2 (26).

Además, los niveles de HbA1c por fuera de metas (superior a 7%) fueron un factor independiente para fallecer en los pacientes hospitalizados. Estos resultados fueron concordantes con algunos reportes (13, 27), pero discordantes con otros (14, 24). Dado lo anterior fue necesario realizar revisiones sistemáticas con metaanálisis para poder generar conclusiones con un mayor poder estadístico. El metaanálisis realizado por Prattichizzo et al., concluyó que la HbA1c como variable dicotómica se comportaba como factor de riesgo para fallecer (OR=1.12 IC95% 1.05-1.20. Heterogeneidad $\text{Chi}^2 = 2.12$. $I^2 = 6\%$) (12). Zhu et al., también valoró en un metaanálisis esta asociación, concluyendo que la HbA1c como variable dicotómica provocó un mayor riesgo para fallecer (OR 2.30; IC95%, 1.67-3.15), sin embargo, al analizarla como variable continua, esta asociación no fue significativa (OR 1.02; IC95%, 0.95-1.09).

El mayor riesgo asociado a un mal control glicémico reflejado en una HbA1c por fuera de metas se explica por el desbalance inmunológico que presentan los pacientes con DM y niveles elevados de HbA1c; donde la inhibición del reclutamiento de leucocitos, hipoactividad en leucocitos, macrófagos y sistema del complemento llevan a un estado

protrombótico lleva a un mayor riesgo de eventos trombóticos y SDRA (7).

Entre las limitaciones del estudio reconocemos que, al obtener los datos de manera retrospectiva, pudo existir un sesgo de información, aunque se tomaron medidas para corroborar la información obtenida de las historias clínicas para controlar este sesgo. Otra limitante pudo ser la medición de la HbA1c, se controló este sesgo de medición tomando la HbA1c más cercana a la fecha de hospitalización y medida por el mismo laboratorio. Así mismo, no se evaluó la relación entre los niveles de HbA1c y posible estancia hospitalaria de mayor duración; no obstante, ante su relación directa sobre los desenlaces mayores descritos con significancia estadística consideramos que es plausible inferir que un peor control glicémico también se asocia a mayor número de días de hospitalización.

Conclusiones

Encontramos una cohorte de pacientes con una alta carga de comorbilidades. La proporción de pacientes con HbA1c por fuera de metas fue elevada. La HbA1c se comportó como factor de riesgo para enfermedad grave y mortalidad, por lo que los pacientes que sean hospitalizados y tengan niveles de HbA1c deben tener atención especial por parte de los médicos de urgencias, hospitalización y UCI con el fin de reducir las complicaciones y mortalidad en estos pacientes.

Referencias

1. Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022;399:1513-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3).
2. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1345-55. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>.
3. Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76:428-55. <https://doi.org/10.1111/all.14657>.
4. Liu L, Wei W, Yang K, Li S, Yu X, Dong C, et al. Glycemic control before admission is an important determinant of prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *J Diabetes Investig*. 2021;12:1064-73. <https://doi.org/10.1111/jdi.13431>.
5. Bouhanick B, Cracowski JL, Faillie JL. Diabetes and COVID-19. *Therapies*. 2020;75(4):327-33.
6. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2021 May 1;33(3):151-7. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>
7. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
8. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2020 Jul 1;14(4):535-45. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>
9. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019 May 12;131(S1):6-15. [doi: 10.1007/s00508-019-1450-4](https://doi.org/10.1007/s00508-019-1450-4)
10. Melmer A, Laimer M. Treatment goals in diabetes. *Endocr Dev*. 2016;31:1-27. [doi: https://doi.org/10.1159/000439364](https://doi.org/10.1159/000439364).
11. Rashedi J, Ashgarzadeh V. Risk factor of COVID-19. *Le infezioni in medicina*. 2020;469-74.
12. Prattichizzo F, de Candia P, Nicolucci A, Ceriello A. Elevated HbA1c levels in pre-Covid-19 infection increases the risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38:e3476. [doi: https://doi.org/10.1002/dmrr.3476](https://doi.org/10.1002/dmrr.3476).
13. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430-6. [doi: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4).
14. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63:1500-15. [doi: https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x](https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x).
15. Zhu Z, Mao Y, Chen G. Predictive value of HbA1c for in-hospital adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2021;15:910-7. [doi: https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.07.013](https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.07.013).
16. Sánchez Díaz JS, Peniche Moguel KG, González Escudero EA, Del Carpio Orantes L, Monares Zepeda E, Perez Nieto OR, et al. Glycosylated hemoglobin as a predictor of mortality in severe pneumonia by COVID-19. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15:1077-82. [doi: https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1926988](https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1926988).
17. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care*. 2018;41:2127-35. [doi: https://doi.org/10.2337/dc18-0287](https://doi.org/10.2337/dc18-0287).
18. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108142. [doi: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142).
19. Agarwal S, Schechter C, Southern W, Crandall JP, Tomer Y. Preadmission diabetes specific risk factors for mortality in hospitalized patients with diabetes and Coronavirus disease 2019. *Diabetes Care*. 2020;43:2339-44. [doi: https://doi.org/10.2337/dc20-1543](https://doi.org/10.2337/dc20-1543)
20. Bergman J, Ballin M, Nordström A, Nordström P. Risk factors for COVID-19 diagnosis, hospitalization, and subsequent all-cause mortality in Sweden: a nationwide study. *Eur J Epidemiol*. 2021;36:287-98. [doi: https://doi.org/10.1007/s10654-021-00732-w](https://doi.org/10.1007/s10654-021-00732-w).
21. Smith SM, Boppa A, Traupman JA, Unson E, Maddock DA, Chao K, et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93:409-15. [doi: https://doi.org/10.1002/jmv.26227](https://doi.org/10.1002/jmv.26227)
22. Klein SJ, Mayerhöfer T, Fries D, Preuß Hernández C, Joannidis M, Collaborators, et al. Elevated HbA1c remains a predominant finding in severe COVID-19 and may be associated with increased mortality in patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care* 2021;25. [doi: https://doi.org/10.1186/s13054-021-03730-2](https://doi.org/10.1186/s13054-021-03730-2)
23. Merzon E, Green I, Shpigelman M, Vinker S, Raz I, Golan-Cohen A, et al. Haemoglobin A1c is a predictor of COVID-19 severity in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37:e3398. [doi: https://doi.org/10.1002/dmrr.3398](https://doi.org/10.1002/dmrr.3398)
24. Bhandari S, Rankawat G, Singh A, Gupta V, Kakkar S. Impact of glycaemic control in diabetes mellitus on management of COVID-19 infection. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2020;40:340-5. <https://doi.org/10.1007/s13410-020-00868-7>.
25. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. 2020;67:425-37. [doi: https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.07.003).
26. Andrew MK, Godin J, LeBlanc J, Boivin G, Valiquette L, McGeer A, et al. Older age and frailty are associated with higher mortality but lower ICU admission with COVID-19. *Can Geriatr J*. 2022;25:183-96. [doi: https://doi.org/10.5770/cgj.25.546](https://doi.org/10.5770/cgj.25.546).
27. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:823-33. [doi: https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30271-0).

