

## ENFERMEDAD CARDIOMETABÓLICA COMO FACTOR DE RIESGO DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES COVID-19 HOSPITALIZADOS EN EL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA.

*Juan Rivadeneira<sup>1</sup>, Jorge Pérez-Bautista<sup>2</sup>, Mariela Paoli<sup>1</sup>, Roald Gómez-Pérez<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>2</sup>Unidad de Medicina Interna, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(3): 136-146

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la asociación de Enfermedad Cardiometabólica (ECM) con el mayor riesgo de severidad y de mortalidad en pacientes con enfermedad por COVID-19.

**Método:** Estudio observacional prospectivo no concurrente. Se obtuvo información de las historias médicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 durante los años 2020 y 2021 en el IAHULA, un grupo con ECM, donde se incluyeron pacientes con Diabetes Mellitus 2, Hipertensión Arterial y Obesidad, y un grupo control sin ECM. Se siguieron para buscar asociación con severidad y mortalidad por COVID-19.

**Resultados:** Se incluyeron 89 pacientes, el 50,6% con ECM y el 49,4% sin ECM. La edad promedio fue 57,69±13,84 años; el 56,2% de 30 a 60 años y el 43,8% de 61 a 88 años. El 55,1% de sexo masculino. Un nivel crítico de la relación entre la SatO<sub>2</sub> y FiO<sub>2</sub> (SAFI), marcador de severidad, se encontró en 80% de los pacientes con ECM frente a 29,5% en aquellos sin ECM (p=0,0001); se determinó que un paciente con ECM tiene 9,54 veces mayor riesgo de tener un SAFI crítico. La mortalidad fue mayor en el grupo con ECM, 57,8%, al comparar con el grupo sin ECM, 34,1% (p=0,025), con un odds ratio de 2,65 (IC95%:1,12-6,24).

**Conclusión:** La comorbilidad más prevalente fue la diabetes mellitus, seguida de la obesidad y la hipertensión arterial. Hubo mayor severidad de COVID-19 en los pacientes con ECM en especial con obesidad. La mortalidad fue mayor en los pacientes con ECM con más prevalencia en los que tenían hipertensión arterial.

**Palabras claves:** COVID-19; enfermedad cardiometabólica; marcadores de severidad; SAFI.

## CARDIOMETABOLIC DISEASE AS A RISK FACTOR FOR SEVERITY AND MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS HOSPITALIZED IN THE AUTONOMOUS INSTITUTE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA.

### ABSTRACT

**Objective:** To determine the association of Cardiometabolic Disease (CMD) with the increased risk of severity and mortality in patients with COVID-19.

**Methods:** Non-concurrent prospective observational study. Information was obtained from the medical records of patients hospitalized for COVID-19 during the years 2020 and 2021 at IAHULA. A group with CMD, in which

---

Artículo recibido en: mayo 2023. Aceptado para publicación en: agosto 2023.

Dirigir correspondencia a: Juan Rivadeneira. Email: jrivadeneira\_28@hotmail.com

Diabetes Mellitus 2, Arterial Hypertension and Obesity were included, and a control group without CMD were followed in order to look for an association with severity and mortality from COVID-19.

**Results:** Eighty-nine patients with COVID-19 were included, 50.6% with CMD and 49.4% without CMD. The average age was  $57.69 \pm 13.84$  years; 56.2% from 30 to 60 years old and 43.8% from 61 to 88 years old. The 55.1% were male and 44.9% female. A critical level of the relationship between SatO<sub>2</sub> and FiO<sub>2</sub> (SAFI), as a severity marker, was found in 80% of patients with CMD compared to 29.5% in those without CMD ( $p=0.0001$ ); it was determined that a patient with CMD has a 9.54 times greater risk of having a critical SAFI. Mortality was higher in the group with CMD, 57.8%, when compared to the group without CMD, 34.1% ( $p=0.009$ ), with an odds ratio of 2.65 (95% CI: 1,120-6,248).

**Conclusion:** The most prevalent CMD was diabetes mellitus, followed by obesity and high blood pressure. There was greater severity of COVID-19 in patients with CMD, especially those with obesity. Mortality was higher in patients with CMD, with a higher prevalence in those with arterial hypertension.

**Keywords:** COVID-19; cardiometabolic disease; severity markers; SAFI.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por COVID-19, causada por el virus Sars-cov2, se presenta inicialmente como un cuadro respiratorio de severidad variable, que puede progresar rápidamente a la letalidad del paciente por afectación multisistémica producto del grave estado inflamatorio<sup>1-3</sup>. Es notable la mayor susceptibilidad, gravedad y mortalidad por COVID-19, de las personas con enfermedades cardiometabólicas (ECM), como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA) y obesidad<sup>4-7</sup>. Estas entidades mórbidas presentan un mayor número de receptores diana y disminución en los mecanismos de defensa frente al virus. Esto determina una mayor prevalencia de enfermedad crítica<sup>8,9</sup>, con aumento de la severidad de la infección en los pacientes hospitalizados, un mayor número de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos y un mayor porcentaje de mortalidad de los pacientes con COVID-19 relacionados con estas ECM<sup>9</sup>.

El 20 de noviembre de 2020, el Consorcio Internacional de Infecciones Emergentes y Respiratorias Agudas Graves, que representa a decenas de países y varios continentes, informó 95.966 casos de COVID-19, donde la prevalencia de diabetes y obesidad fue del 17,4% y 13,4%, respectivamente<sup>10</sup>. Las tasas de diabetes y obesidad notificadas en 5.700 casos de COVID-19 en 12 hospitales de la

ciudad de Nueva York del 1 de marzo al 4 de abril de 2020 fueron mucho más altas, 33,8 y 41,7%, respectivamente<sup>8</sup>.

La mortalidad de los casos graves y críticos es más alta que la de otros virus corona, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)<sup>11,12</sup>, esto debido en parte a la sobreexpresión de biomarcadores inflamatorios como la IL-2, IL-6, IL-10 y TNF, que son mayores en pacientes graves en comparación con los de pacientes con enfermedad leve o moderada<sup>13,14</sup>. Se ha descubierto que la mortalidad en estos pacientes graves con COVID-19 está asociada con una tormenta de citoquinas caracterizada por un estado inflamatorio<sup>15</sup>.

Se han evaluado varios marcadores de severidad y mortalidad que han ido cambiando. Estos marcadores varían entre: la escala de compromiso respiratorio o ventilatorio SAFI (relación entre la SatO<sub>2</sub> y FiO<sub>2</sub>), ferritina, velocidad de sedimentación globular (VSG), dímero D, procalcitonina, leucocitos totales, neutrófilos, relación neutrófilos/linfocitos, deshidrogenasa láctica (LDH), glucemia, creatinina, transaminasas (TGO, TGP), entre otros<sup>16-18</sup>. La pandemia COVID-19 ha demostrado una gran heterogeneidad por su capacidad de transmisión y compleja patogenia, obligándonos a incursionar de forma emergente en aras de una intervención eficaz<sup>19</sup>.

Aún no se conocen todas las aristas de la asociación de la ECM con la severidad y pronóstico de la enfermedad por COVID-19, teniendo antecedentes escasos que reportan relación variable, motivo por el cual se realizó este estudio, con el objetivo de determinar la asociación de la ECM con el mayor riesgo de severidad, de estancia hospitalaria y de mortalidad en pacientes con enfermedad por COVID-19 ingresados en los años 2020 y 2021.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Sujetos:** Se realizó un estudio observacional prospectivo no concurrente, con pacientes ingresados por COVID-19, un grupo con ECM (DM2, HTA y obesidad), que es el grupo expuesto, y un grupo control sin ECM, que se siguieron con el fin de buscar asociación con la severidad por COVID-19 y la mortalidad. Se utilizó información de las historias médicas de los pacientes hospitalizados durante los años 2020 y 2021.

Los pacientes de ambos grupos tenían diagnóstico de caso sospechoso de COVID-19 por criterios clínicos (signos y síntomas de síndrome respiratorio agudo, hallazgos radiológicos y cuadro respiratorio de 14 días con exposición de riesgo) o confirmados por prueba rápida de antígeno o RT-PCR anticuerpos<sup>20-22</sup>. Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos de ambos sexos, con o sin antecedentes personales de ECM. Se excluyeron todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o que presentaban una enfermedad crónica no transmisible, genética o catastrófica

**Procedimiento:** En el departamento de Historias Médicas se identificaron los pacientes ingresados con COVID-19 en el período descrito y se registraron las historias médicas. Se llenó una ficha de recolección de datos elaborada para este estudio. Se tomó información sobre edad, sexo, enfermedades que presentan los pacientes como DM2 e HTA y tratamiento respectivo; también datos sobre estudios paraclínicos relacionados con la COVID-19. Estos marcadores fueron: glucemia central, relación neutrófilos/linfocitos, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR),

ferritina, urea, creatinina y escala de compromiso respiratorio o ventilatorio SAFI (relación entre la SatO<sub>2</sub> y FiO<sub>2</sub>), considerando los grados de severidad de ésta última: moderada SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: 221-280, severa SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: 180-220 y crítico SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: <180<sup>23-25</sup>.

Se separaron el grupo expuesto y el grupo control según la presencia o no de ECM que, corresponde a: diabetes mellitus 2, basado en valores de hemoglobina glicada >6,5% o enfermedad ya establecida según los criterios de la ADA; HTA como presión arterial sistólica (PAS)  $\geq$  140 mmHg o presión arterial diastólica (PAD)  $\geq$  90 mmHg o ser conocidos como hipertenso; obesidad, según el índice de masa corporal, peso/talla<sup>2</sup> >30 kg/m<sup>2</sup> según la OMS<sup>26-28</sup>.

Se calculó al ingreso del paciente la escala de pronóstico de mortalidad antes de los 30 días de hospitalización por medio del Score COVEB, que evalúa cinco parámetros: edad >75 años, glucosa >126 mg/dl, creatinina >1,1 mg/dl, leucocitos >11.000, relación neutrófilos/linfocitos >5, dándole un punto a cada parámetro<sup>29</sup>.

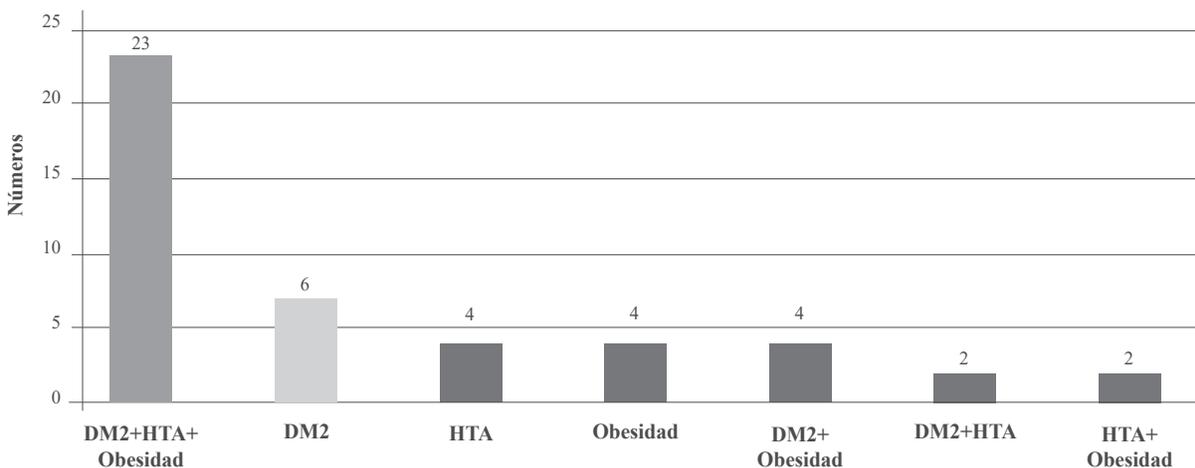
Se realizó el seguimiento en la historia clínica de los pacientes durante 30 días desde su ingreso, evaluando el progreso y pronóstico de los mismos, se contabilizó el tiempo de estancia hospitalaria y se registraron los casos de fallecidos y sobrevivientes. Se cumplieron las recomendaciones éticas de la Declaración de Helsinki.

**Análisis Estadístico:** Los resultados se presentan en tablas y gráficos. Las variables cuantitativas se muestran en media  $\pm$  desviación estándar y las diferencias entre las medias se evaluaron con la prueba T de Student para datos independientes. Las variables cualitativas se muestran en número absoluto y porcentaje, y su asociación se estableció con la prueba de Chi Cuadrado. Cuando fue pertinente, se determinó la fuerza de asociación mediante el cálculo del odds ratio y el intervalo de confianza del 95%. Se consideró significativo una  $p < 0,05$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.

## RESULTADOS

Se incluyeron 89 pacientes con COVID-19, 49 eran masculinos (55,1%) y 40 femeninos (44,9%), la edad promedio fue de  $57,69 \pm 13,84$  años, el 56,2% se encontraba entre 30 a 60 años y el 43,8% entre 61 a 88 años. El 39,3% tenía DM2, 37,1%

obesidad y 34,8% HTA. Al clasificar los pacientes, el 50,6% (n=45) presentaba ECM, la mayoría con combinaciones de DM2, HTA y obesidad (Fig. 1), y el 49,4% (n=44) no presentaba ECM. No hubo diferencias entre los grupos por sexo y edad (Tabla I).



**Fig. 1.** Distribución de los pacientes con ECM según la presencia de DM2, HTA, obesidad y combinaciones.

**Tabla I.** Características clínicas de los pacientes con COVID-19 según la presencia de enfermedad cardiometabólica (ECM).

VARIABLES	Con ECM n=45 (50,6%)	Sin ECM n=44 (49,4%)	Total n=89
<b>Sexo</b>			
Masculino	25 (55,6)	24 (54,5 %)	49 (55,1%)
Femenino	20 (44,4)	20 (45,5%)	40 (44,9%)
<b>Edad (años)</b>	$60,20 \pm 13,24$	$55,11 \pm 14,12$	$57,69 \pm 13,84$
<b>Grupos de Edad</b>			
30 a 60 años	22 (48,9)	28 (63,6%)	50 (56,2%)
61 a 88 años	23 (51,1)	16 (36,4%)	39 (43,8%)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$32,13 \pm 4,78$	$25,55 \pm 2,69^*$	$28,88 \pm 5,09$

Datos en n (%) y X $\pm$ DE. IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial. \*p=0,0001.

De acuerdo a los parámetros analíticos estudiados, se observó que en el grupo de pacientes con ECM, el valor de SAFI (SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) fue de  $151,93 \pm 50,44$ , estadísticamente inferior al grupo sin ECM donde fue de  $204,90 \pm 64,30$  (p<0,0001). Con respecto a los valores de glucemia y hemoglobina glicada, fueron estadísticamente más altos, con un promedio de  $197,15 \pm 66,70$  mg/dl y  $7,75 \pm 0,73\%$  en aquellos

con ECM y de  $129,75 \pm 34,68$  mg/dl y  $5,98 \pm 0,31$ , respectivamente, en el grupo sin ECM (p=0,0001). La proteína C reactiva y el score pronóstico fueron significativamente más altos en el grupo con ECM (p=0,002 y 0,030, respectivamente). No se encontró diferencia significativa en el conteo blanco, la relación neutrófilos/linfocitos, el dímero D, la ferritina, y la procalcitonina (Tabla II).

**Tabla II.** Valores de los marcadores analíticos en los pacientes estudiados según la presencia de enfermedad cardiometabólica (ECM).

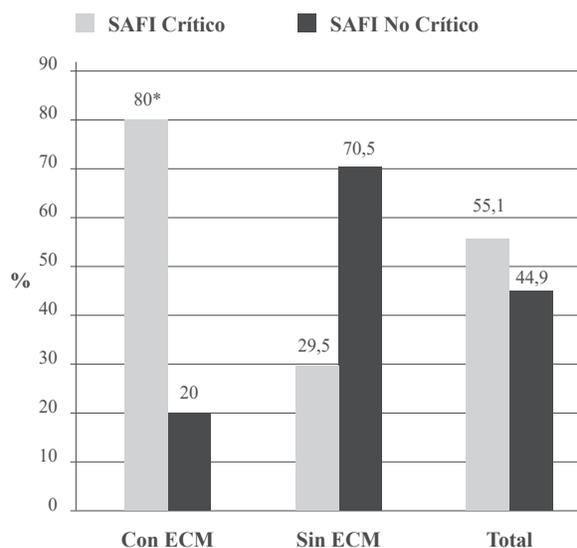
Variables	Con ECM n=45 (50,6%)	Sin ECM n=44 (49,4%)
SAFI (SatO2/FiO2)	151,93 ± 50,44	204,90 ± 64,30***
Contaje Blanco (x mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	13613,33 ± 5209,62	11755,50 ± 5630,50
Rel.Neutrófilo/Linfocitos <sup>a</sup>	13,94 ± 24,68	13,64 ± 14,59
Glucemia (mg/dl)	197,15 ± 66,70	129,75 ± 34,68***
HbA1c (%) <sup>a</sup>	7,75 ± 0,73	5,98 ± 0,31***
Proteína C Reactiva (mg/dl)	42,08 ± 25,59	24,27 ± 21,92**
Dímero D (ng/ml) <sup>a</sup>	616,36 ± 378,23	511,00 ± 284,55
Ferritina (ng/ml) <sup>a</sup>	556,36 ± 548,35	385,33 ± 229,30
Creatinina (mg/dl) <sup>a</sup>	1,13 ± 0,48	0,96 ± 0,42
Procalcitonina (ng/ml) <sup>a</sup>	1,25 ± 2,01	0,84 ± 0,68
Score Pronóstico COVEB <sup>a</sup>	2,71 ± 1,35	1,80 ± 1,44*

Datos en X±DE. <sup>a</sup>Determinado en 48 pacientes. \* p=0,03 \*\*p=0,002. \*\*\*p=0,0001.

Uno de los parámetros para medir severidad en la enfermedad del COVID-19 es el SAFI o la relación SatO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub>; en el total de pacientes estudiados se observó que el 55,1% presentaron un nivel de SAFI crítico (<180). Al comparar los grupos, se encontró un nivel crítico del SAFI en 80% de los pacientes con ECM frente a 29,5% en aquellos sin ECM (p=0,0001). Esto demuestra una asociación significativa entre la presencia de ECM y la mayor severidad del COVID-19, y se determinó que un paciente con ECM tiene un riesgo 9,54 veces mayor de tener un SAFI crítico (IC95%: 3,59-25,31 - Fig. 2).

En los pacientes estudiados se observó una frecuencia de mortalidad total de 46,1%; ésta fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con ECM, la cual alcanzó un 57,8%, en comparación con el grupo sin ECM donde fue de 34,1% (p=0,009). El riesgo de que un paciente con ECM muera por COVID-19 fue 2,65 veces mayor (IC95%: 1,120-6,248 - Fig. 3).

En la comparación por sexo y grupos de edad, no se demostró relevancia estadística cuando se evaluó el nivel del SAFI y la mortalidad, sin embargo, se observó una tendencia a que los pacientes femeninos y los del grupo de edad de 61 a 88 años tuvieran mayor mortalidad (Tabla III).



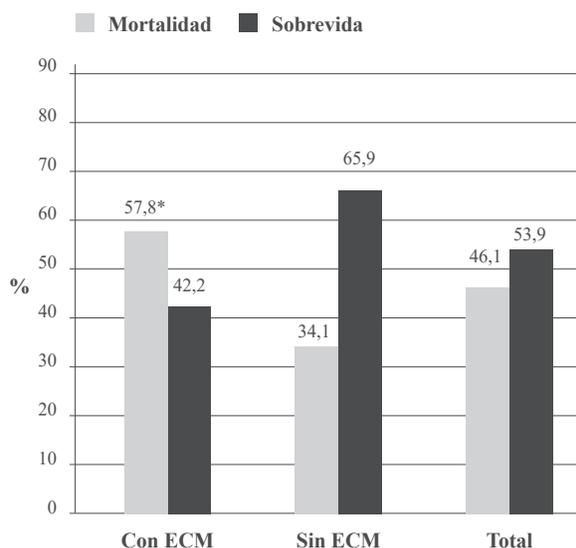
**Fig. 2.** Severidad de los pacientes con COVID-19 según la estimación del SAFI (valor crítico y no crítico) según la presencia de enfermedad cardiometabólica (ECM). \*Con ECM vs Sin ECM p=0,0001; Odds ratio: 9,54; IC95%: 3,59-25,31.

En la tabla IV se presenta la frecuencia de severidad estimada por SAFI y la mortalidad de los pacientes con COVID-19 según la presencia de HTA, obesidad y DM2. Se observa un mayor porcentaje de pacientes hipertensos con SAFI crítico (87,1% vs 37,9%; p=0,0001), con un odds

ratio de 11,05 (IC95%:3,40-35,82); igualmente, la mortalidad entre los pacientes con HTA fue 67,7% frente a 34,5% en aquellos sin HTA ( $p=0,003$ ; OR:3,99; IC95%:1,58-10,09). Con respecto a la obesidad, el 90,9% tuvo un SAFI crítico, frente a 33,9% del grupo sin obesidad, esto es un riesgo 19,47 veces mayor de tener el SAFI crítico si hay obesidad ( $p=0,0001$ ); igualmente, la mortalidad fue de 66,7% en el grupo de obesidad frente a 33,9% en aquellos sin obesidad ( $p=0,003$ ; OR:3,98; IC95%: 1,57-9,69). Entre los pacientes con DM2, el 85,7% tuvieron un SAFI crítico ( $p=0,0001$ ; OR:11,05; IC95%:3,68-33,17) y hubo un 60% de mortalidad ( $p=0,034$ ; OR:2,55; IC95%:1,07-6,11) frente a 35,2% de SAFI crítico y 37% de mortalidad entre aquellos sin DM2. Se realizó un análisis de regresión logística para determinar cuál de estas morbilidades, HTA, obesidad y diabetes tenía más peso sobre SAFI crítico y mortalidad, pero no fue concluyente.

En la tabla V se presentan la edad y los valores de los estudios paraclínicos en los pacientes con COVID-19 según la mortalidad y sobrevida. Se encontraron valores significativamente más bajos de SAFI ( $146,41\pm 39,74$  vs  $205,21\pm 67,26$ ;  $p=0,0001$ ) y más altos de la relación neutrófilos/linfocitos ( $24,32\pm 35,87$  vs  $9,79\pm 8,66$ ;  $p<0,05$ ), HbA1c ( $7,03\pm 1,08$  vs  $6,04\pm 0,36$ ;  $p<0,005$ ), PCR

( $41,81\pm 21,65$  vs  $24,54\pm 25,92$ ;  $p<0,005$ ), dímero D ( $823,33\pm 495,15$  vs  $505,47\pm 259,34$ ;  $p<0,05$ ) y creatinina ( $1,28\pm 0,68$  vs  $0,97\pm 0,31$ ;  $p<0,05$ ) en el grupo de mortalidad en comparación con el grupo con sobrevida. No hubo diferencia en la edad, el score pronóstico y las demás variables bioquímicas estudiadas.



**Fig. 3.** Mortalidad y sobrevida de los pacientes con COVID-19 según la presencia de enfermedad cardiometabólica (ECM). \* $p=0,025$  con ECM vs sin ECV. Odds ratio: 2,65; IC95%: 1,120-6,248.

**Tabla III.** Severidad estimada por SAFI y mortalidad de los pacientes con COVID-19 según el sexo y los grupos de edad.

VARIABLES	MASCULINO n=49	FEMENINO n=40
SAFI Crítico	26 (53,1)	23 (57,5)
SAFI No Crítico	23 (46,9)	17 (42,5)
Mortalidad	19 (38,8)	22 (55,0)
Sobrevida	30 (61,2)	18 (45,0)
	30 a 60 años n=50	61 a 88 años n=39
SAFI Crítico	25 (50,0)	24 (61,5)
SAFI No Crítico	25 (50,0)	15 (38,5)
Mortalidad	19 (38,0)	22 (56,4)
Sobrevida	31 (62,0)	17 (43,6)

Datos en n (%)

**Tabla IV.** Severidad estimada por SAFI y mortalidad de los pacientes con COVID-19 según la presencia de HTA, Obesidad y DM2.

VARIABLES	HTA n=31	No HTA n=58	Valor p OR, IC95%
SAFI Crítico	27 (87,1)	22 (37,9)	0,0001
SAFI No Crítico	4 (12,9)	36 (62,1)	OR: 11,05; IC95%: 3,40-35,82
Mortalidad	21 (67,7)	20 (34,5)	0,003
Sobrevida	10 (32,3)	38 (65,5)	OR: 3,99; IC95%: 1,58-10,09
VARIABLES	Obesidad n=33	No Obesidad n=56	Valor p OR, IC95%
SAFI Crítico	30 (90,9)	19 (33,9)	0,0001
SAFI No Crítico	3 (9,1)	37 (66,1)	OR: 19,47; IC95%: 5,26-72,13
Mortalidad	22 (66,7)	19 (33,9)	0,003
Sobrevida	11 (33,3)	37 (66,1)	OR: 3,98; IC95%: 1,57-9,69
VARIABLES	Diabetes n=35	No Diabetes n=54	Valor p OR, IC95%
SAFI Crítico	30 (85,7)	19 (35,2)	0,0001
SAFI No Crítico	5 (14,3)	35 (64,8)	OR: 11,05; IC95%: 3,68-33,17
Mortalidad	21 (60,0)	20 (37,0)	0,034
Sobrevida	14 (40,0)	34 (63,0)	OR: 2,55; IC95%: 1,07-6,11

Datos en n (%)

**Tabla V.** Edad y valores de los estudios paraclínicos en los pacientes con COVID-19 según mortalidad y sobrevida.

VARIABLES	Mortalidad n=41 (46%)	Sobrevida n=48 (54%)
Edad (años)	59,69 ± 12,67	56,15 ± 14,73
SAFI (SatO2/FiO2)	146,41 ± 39,74	205,21 ± 67,26***
Contaje Blanco (x mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	14 153,07 ± 6 379,41	12 314,11 ± 5007,49
Rel. Neutrófilo/Linfocitos <sup>a</sup>	24,32 ± 35,87	9,79 ± 8,66*
Glucemia (mg/dl)	164,76 ± 56,20	163,04 ± 68,75
HbA1c (%) <sup>a</sup>	7,03 ± 1,08	6,04 ± 0,36**
Proteína C Reactiva (mg/dl)	41,81 ± 21,65	24,54 ± 25,92**
Dímero D (ng/ml) <sup>a</sup>	823,33 ± 495,15	505,47 ± 259,34*
Ferritina (ng/ml) <sup>a</sup>	418,67 ± 190,27	513,35 ± 512,30
Creatinina (mg/dl) <sup>a</sup>	1,28 ± 0,68	0,97 ± 0,31*
Procalcitonina (ng/ml) <sup>a</sup>	1,74 ± 2,80	0,88 ± 0,98
Score Pronóstico COVEB <sup>a</sup>	2,54 ± 1,56	2,26 ± 1,42

Datos en X±DE. <sup>a</sup>Determinado en 48 pacientes. \*p<0,05. \*\*p<0,005. \*\*\*p=0,0001.

En la tabla VI se muestra el promedio de los días de hospitalización entre los pacientes con y sin ECM (11,54±8,21 vs 13,10±13,13 días) y entre aquellos con el SAFI crítico y no crítico (11,41±9,07 vs 13,58±2,09 días), observando que

no existió diferencia significativa. No así con la mortalidad, donde se evidenció un promedio de días de hospitalización más bajo en los casos de mortalidad (8,07±4,68 vs 16,06±13,49) con un valor p=0,0001.

**Tabla VI.** Días de hospitalización de los pacientes con COVID-19 según la presencia de enfermedad cardiometabólica (ECM), el SAFI crítico y la mortalidad.

Variables	Con ECM	Sin ECM
<b>Días Hospitalización</b>	11,67 ± 7,97	13,11 ± 13,64
	<b>SAFI Crítico</b>	<b>SAFI No Crítico</b>
	11,41 ± 9,07	13,58 ± 2,09
	<b>Mortalidad</b>	<b>Sobrevida</b>
	8,07 ± 4,68	16,06 ± 13,49*

Datos en X±DE. \*p=0,0001.

## DISCUSIÓN

Con el objetivo de evaluar si la ECM se asocia con mayor severidad y mayor mortalidad de la COVID-19, se estudiaron 89 pacientes que ingresaron al Servicio de Urgencias y Área COVID-19 de adultos del IAHULA en los años 2020 y 2021 diagnosticados con COVID-19. Se observó una asociación significativa de la HTA, la DM2 y la obesidad con mayor severidad, expresada como insuficiencia respiratoria y mortalidad.

La comorbilidad que se encontró con mayor prevalencia en los pacientes ingresados por COVID-19 fue la DM2, en el 39,3% del total, seguido de la obesidad en el 37,1% y la hipertensión arterial en el 34,8%, en concordancia con lo evidenciado por Drucker<sup>10</sup> en el Consorcio Internacional de Infecciones Emergentes y Respiratorias Agudas Graves con la DM2 como la entidad más frecuente, en el 17,4%, por lo que se la puede considerar como una patología que aumenta la severidad de la COVID-19, en vista de que en estos pacientes coexiste un ambiente inflamatorio y fracaso inmunitario parcial, además de mayor expresión de receptores ACE2, al igual que en la HTA, lo que aumenta el riesgo de severidad y por ende mayor hospitalización. Petrilli y col<sup>17</sup> encontraron que la patología más frecuente fue la HTA en el 56,6%, seguido de la obesidad y la DM2 en el 41,7% y el 33,8%, respectivamente, mientras que García-Ruano y col<sup>29</sup> reportaron la obesidad en el 73%.

En la distribución por sexo de los pacientes ingresados con COVID-19, no hubo una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, existió una leve mayor frecuencia del sexo mas-

culino (55,1%), como lo reporta Pascual Gómez y col<sup>18</sup> (57%), a diferencia de lo señalado por García-Ruano y col<sup>29</sup> donde hubo una tendencia del sexo femenino (50,3%).

No hubo diferencia entre los grupos de edades en cuanto a la prevalencia de los pacientes hospitalizados con COVID-19, diferente a lo reportado por Drucker<sup>10</sup>, donde el mayor número estaba en el grupo de 55 a 75 años; tampoco hubo diferencia significativa de la mortalidad entre los grupos etarios, probablemente por la presencia de ECM de forma considerable en el grupo de 30 a 60 años en nuestro estudio, evidenciando como estas enfermedades pueden aumentar la severidad del COVID-19 y un peor pronóstico, con mayor mortalidad en estos pacientes, resultado destacado al considerar que en otros estudios realizados, como los de Pascual Gómez y col<sup>18</sup> y de García-Ruano y col<sup>29</sup>, la prevalencia y mayor mortalidad se reportó en pacientes de edades mayores.

En la evaluación de los marcadores paraclínicos se encontró mayor alteración en los valores de SAFI crítico, conteo de leucocitos y proteína C reactiva en el grupo de pacientes con ECM, resultados esperados en vista de su naturaleza inflamatoria y relación con la mayor severidad del COVID-19. Sin embargo, no se observó elevación significativa de otros parámetros como la ferritina y el dímero D, que en los últimos metanálisis le restan importancia pronóstica, a pesar de su asociación con mayor disfunción endotelial y eventos trombóticos, considerados importantes en la gravedad y pronóstico de estos pacientes<sup>8,30</sup>. Se hace la salvedad de que varios de estos marcadores analíticos se reportaron en las historias revisadas

en 48 pacientes del total, lo cual pudo haber limitado la obtención de significancia estadística.

El SAFI crítico se presentó en el 80% de los pacientes con ECM en comparación con el 29,5% en aquellos sin ECM, lo cual permitió calcular que un paciente con ECM tenga una probabilidad de riesgo de 9,54 veces más de tener un SAFI crítico, siendo más frecuente en los pacientes con obesidad en el 90,9% seguido de la HTA en el 87,1% y de DM2 en el 85,7%, donde la probabilidad de riesgo (odds ratio) de tener un SAFI crítico para estas comorbilidades fue de 19,47, 11,05 y 11,05 veces mayor, respectivamente; esto evidencia que estas enfermedades crean un ambiente desfavorable en la evolución de la insuficiencia respiratoria al crear disfunción alveolo-endotelial por inflamación e hiperreactividad local, y menor respuesta inmune en estos pacientes, como lo refieren Guo y col<sup>16</sup>. En la literatura revisada no se encontró la asociación directa entre el SAFI y los hallazgos de ECM que sirvan de comparación con nuestros resultados, sin embargo, varios artículos asocian estas enfermedades con mala evolución respiratoria por los requerimientos importantes de oxígeno asociados a fibrosis pulmonar y disminución de capacidad vital pulmonar, lo que demuestra que el SAFI puede ser un marcador ventilatorio en presencia de ECM.

La mortalidad en este grupo de pacientes fue del 46,1% del total de la muestra, teniendo como hipótesis el estado inflamatorio por ECM, en quienes se promueve el aumento en la circulación de citoquinas inflamatorias, también denominado “tormenta de citoquinas”, lo que conlleva a aumento de la permeabilidad vascular con distrés respiratorio y disminución de la oxigenación; esta mortalidad fue similar a la reportada por Pascual Gómez y col<sup>18</sup> que fue de 45,6%, y mayor a la encontrada en los estudios de Druker<sup>10</sup> y de García-Ruano y col<sup>29</sup> quienes reportaron mortalidad del 23,3% y 37% del total de sus pacientes; cabe destacar la diferencia en mortalidad entre los pacientes con y sin ECM, en el 57,8% y 34,1%, respectivamente, lo que determinó que el riesgo de que un paciente con ECM muera fue 2,65 veces mayor que aquellos sin ECM.

Así mismo se estableció la mortalidad según la presencia de DM2 (60%), obesidad (66,7%) e HTA (67,7%) siendo más prevalente en esta última, lo cual fue similar en los resultados de Pascual Gómez y col<sup>18</sup> con un porcentaje de mortalidad con esta comorbilidad en el 78,8%, hecho que demuestra la intervención de los receptores ACE2 que se expresan más en estos pacientes con HTA, facilitando la entrada del virus y replicación con una evolución tórpida y mayor tasa de muerte<sup>19</sup>. En los estudios de Druker<sup>10</sup> y Petrilli y col<sup>17</sup>, la patología más frecuente asociada a mortalidad fue la obesidad en el 88,2% y 46%, respectivamente, explicado por el estado inflamatorio del exceso de tejido adiposo y la menor respuesta a la disfunción respiratoria por factores estructurales.

Los resultados en cuanto a la estancia hospitalaria mostraron que los pacientes que fallecieron cursaron con menos días de hospitalización, con un promedio de 8,07 días, probablemente debido a que los pacientes de nuestra muestra ingresaron en condiciones muy críticas debido presuntivamente a la dificultad de acceso a los servicios de salud y cultura de la población frente a esta problemática de salud tipo pandemia; estos resultados difieren con los de Druker<sup>10</sup>, Petrilli y col<sup>17</sup> y García-Ruano y col<sup>29</sup> donde los pacientes que murieron presentaron más días de hospitalización, asumiendo las mejores condiciones de atención de salud en otras regiones.

Se concluye que en esta muestra de pacientes hospitalizados con COVID-19, hubo una clara asociación de la ECM con mayor severidad y mortalidad. La comorbilidad más prevalente fue la diabetes mellitus, seguida de la obesidad y la hipertensión arterial. Hubo mayor severidad de COVID-19 en los pacientes con ECM en especial con obesidad. La mortalidad fue mayor en los pacientes con ECM con más prevalencia en los que tenían hipertensión arterial.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2023. Accesado en octubre 2023. Disponible en: <https://covid19.who.int>.
- Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol* 2020;11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318:E736-E741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020.
- Bode B, Garret V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, Klonoff D. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:813-821. doi: 10.1177/1932296820924469.
- Cheng X, Ma T, Ouyang F, Zhang G, Bai Y. Trends in the prevalence of cardiometabolic multimorbidity in the United States, 1999-2018. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19: 4726. doi: 10.3390/ijerph19084726.
- Mechanick JI, Farkouh M, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-based chronic disease, adiposity and dysglycemia drivers: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:525-538. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.044.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323:2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109:531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- Druker D. Diabetes, obesity, metabolism and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metab* 2021;33:479-498. Doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.016.
- Huang JM, Jan SS, Wei X, Wan Y, Ouyang S. Evidence of the recombinant origin and ongoing mutations in severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2). *bioRxiv*. Preprint 2020;1-17. doi.org/10.1101/2020.03.16.993816.
- Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC, Paladino L, Gaieski DF, Yaffe AQ, De Wulf A, Grover J, Papadimos TJ, Bloem Ch, et al. The 2019-2020 novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic: a joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper. *J Glob Infect Dis* 2020;12:47-93. doi: 10.4103/jgid.jgid\_86\_20.
- Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, Ghiadoni L, Barbieri G, Monzani F, Virdis A, 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* 2020;43:2345-2348. <https://doi.org/10.2337/dc20-1380>.
- Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang H, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020;27:325-328. doi:10.1016/j.chom.2020.02.001.
- Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, Bonora BM, Selmin E, Arcidiacono G, Pinelli S, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;168:108374. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108374.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7:11. doi:10.1186/s40779-020-00240-0.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
- Pascual Gómez NF, Monge I, Granero I, Fioguerola A, Ramasco F, von Wernitz A, Arrabal FM; Sanz MA. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. *Rev Esp Quimioter* 2020;33:267-273. doi:10.37201/req/060.2020.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, Muslin C, Gómez-Jaramillo AM, Barba-Ostria C, Cevallos-Robalino D, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020;98:115094. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094.
- Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019-frequently asked questions. *Clin Infect Dis* 2020;71:2996-3001. doi: 10.1093/cid/ciaa742.
- World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Accessed on April 22, 2020. Available in: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
- Darmadi D, Pakpahan C, Ruslie RH, Rezano A. Inflammatory laboratory findings associated with severe illness among hospitalized individuals with COVID-19 in Medan, Indonesia: a cross-sectional study. *F1000Res* 2021;10:1246. doi: 10.12688/f1000research.74758.2.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, Kai-Wang To K, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Chik-Yan Yip C, Wing-Shan Poon R, et al.

- A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
25. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung H, Lau E, Wong J, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-1267. Doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
  26. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes, OMS 2018; 1-88. Accesada en noviembre 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254649>.
  27. Federación Internacional de Diabetes. Diabetes atlas, IDF 2021; 10:1-14. Accesado en enero 2023. Disponible en: [https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF\\_Atlas\\_10th\\_Edition\\_2021.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf)
  28. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002.
  29. García-Ruano AB, García-Chileme S, Martínez-Chamorro A, Martínez-Lara E, Coca-Zuñiga R. Utilidad de la primera analítica de urgencias realizada en pacientes con covid-19 como predictora de mortalidad (PMCovid Score). *Rev Esp Salud Pública* 2021;95: 28 de octubre e202110144.
  30. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, Klonoff D. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:813-821. doi: 10.1177/1932296820924469.