



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

**Prevalencia de secuelas en pacientes con Diabetes Mellitus 2
sobrevivientes al COVID-19.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
MEDICO CIRUJANO**

AUTORA:

Cancino Castillo, Gianela de Maria (ORCID: 0000-0003-1870-050)

ASESOR:

Dr. Miguel Angel Tresierra Ayala (ORCID: 0000-0003-2351-527X)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades no transmisibles

TRUJILLO - PERÚ

2022

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios padre que sin él no tendría la fuerza para seguir avanzando, a mis padres por su gran esfuerzo y confianza que colocaron sobre mí.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor, por su paciencia y orientación en la culminación de esta investigación.

A mi Universidad Cesar Vallejo y su plana docente, por su contribución en mi formación académica.

A los participantes de este estudio, por la aportación de su tiempo y paciencia, lo que hizo posible el desarrollo de esta investigación.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTO	3
ÍNDICE DE CONTENIDOS	4
INDICE DE TABLAS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
I. INTRODUCCIÓN	8
II. MARCO TEÓRICO	11
III. METODOLOGÍA	17
3.1. Tipo y diseño de investigación	17
3.2. Variables y operacionalización	17
3.3. Población, muestra, muestreo, unidad de análisis	17
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	18
3.5. Procedimiento	18
3.6. Método de análisis de datos	19
3.7. Aspectos éticos	20
IV. RESULTADOS	21
V. DISCUSIÓN	25
VI. CONCLUSIONES	29
VII. RECOMENDACIONES	29
REFERENCIAS	30

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características del paciente.

Tabla 2: Análisis bivariado de las secuelas según sistemas.

Tabla 3: Análisis bivariado entre secuelas postCOVID-19 y Diabetes.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por el virus SARS-cov-2 es frecuente en diabéticos, generando complicaciones y mayor mortalidad. Existe evidencia de que las secuelas por la enfermedad son más frecuentes en este grupo. Se han hallado datos en relación a las secuelas por COVID-19 y la diabetes. Objetivo: Evaluar si existe asociación entre la prevalencia de secuelas por COVID-19 y Diabetes Mellitus Tipo 2. Material y métodos: Diseño analítico trasversal. Se aplicó por teléfono un cuestionario estructurado, validado por expertos, a pacientes con al menos tres meses de alta y se obtuvieron datos clínicos de sus historias clínicas. Se aplicó un consentimiento informado. Resultados: El 52% fueron varones ($p=0.5$); la mediana de edad 57 años (RIC:21), y el tiempo entre alta y entrevista fue 9 meses. La severidad de COVID-19 fue: moderado 51%, grave 38%, crítico 9%; diabéticos 23.75% ($p<0.05$). Se halló asociación entre secuelas generales y diabetes (OR=3.04, IC95%: 1.51 - 6.13, $p:0.001$, RPa:2.4), seguida por secuelas cardiovasculares (OR=2.91, IC95%: 1.57 - 5.38, $p:0.000$, RPa:2.1). De los 57 diabéticos, 85.9% hicieron secuelas por COVID-19; y de los 183 no diabéticos, el 68.3% ($p: 0.009$, OR:2.84, IC95%:1.26-6.38, RPa:2.32). Conclusiones: La prevalencia de secuelas por COVID-19 fue mayor en pacientes diabéticos que en los no diabéticos; el tipo de secuelas más frecuente fue fatiga.

Palabras clave: Post covid syndrome 19, sequelae, Diabetes Mellitus, COVID-19 (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Introduction: SARS-cov-2 virus disease is frequent in diabetics, generating complications and higher mortality. There is evidence that the sequelae of the disease are more frequent in this group. Data have been found in relation to the sequelae of COVID-19 and diabetes. Objective: To assess whether there is an association between the prevalence of sequelae due to COVID-19 and Type 2 Diabetes Mellitus. Material and methods: Cross-sectional analytical design. A structured questionnaire, validated by experts, was applied by telephone to patients who had been discharged for at least three months, and clinical data was obtained from their medical records. An informed consent was applied. Results: 52% were male ($p=0.5$); the median age was 57 years (IQR: 21), and the time between discharge and interview was 9 months. The severity of COVID-19 was: moderate 51%, severe 38%, critical 9%; diabetics 23.75% ($p<0.05$). An association was found between general sequelae and diabetes (OR=3.04, CI95%: 1.51 - 6.13, $p: 0.001$, RPa: 2.4), followed by cardiovascular sequelae (OR=2.91, CI95%: 1.57 - 5.38, $p: 0.000$, RPa: 2.1). Of the 57 diabetics, 85.9% had sequelae due to COVID-19; and of the 183 non-diabetics, 68.3% ($p: 0.009$, OR: 2.84, 95% CI: 1.26-6.38, PRc: 2.32). Conclusions: The prevalence of sequelae due to COVID-19 was higher in diabetic patients than in non-diabetic patients; the most frequent type of sequelae was fatigue.

Keywords: Post covid syndrome 19, sequelae, Diabetes Mellitus, COVID-19 (source: DeCS BIREME).

I. INTRODUCCIÓN

La pandemia del COVID-19, ha generado impacto en el sistema sanitario ¹. Existen diferentes variantes de SARS-CoV-2, cada vez con rasgos virales potenciales que mejoran la infectividad, transmisibilidad y patogenicidad, con una mayor adaptación y eficiente replicación del virus en el tracto respiratorio humano ².

En infecciones graves, el SARS-COV-2 muestra una inmunopatología extensa pulmonar, que adicional a las comorbilidades de los pacientes, ha generado un aproximado de más de 6,3 millones de muertes confirmadas hasta el 12 de junio del 2022 en todo el mundo ³. Cabe resaltar que los factores de riesgo de infección dependientes del paciente, tienen gran efecto en la mortalidad. Asimismo, el desarrollo del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda, prevalece en un grupo de riesgo, que son los pacientes con diabetes mellitus, hipertensión y adultos mayores de 65 años, constituyendo el 40% de la población afectada por COVID-19⁴.

De este grupo de riesgo que hacen peor pronóstico ⁵, un factor de gran relevancia es la diabetes, una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el Perú, registrándose 2 casos nuevos de diabetes por cada 100 peruanos ⁶, constituyendo una de las principales causas de decesos⁷.

Los pacientes diabéticos con COVID19 cursan con cuadros más severos y tienen mayor mortalidad^{8,9}. Los niveles de hiperglucemia de estos pacientes se magnifican, empeorando el curso de la infección ¹⁰; en comparación del grupo sin DBT, que suelen mostrar una clínica común de infección viral ¹¹. Adicional a ello, se ha encontrado que el uso de insulina en estos pacientes graves, se asoció a mayor mortalidad debido a la inflamación sistémica y empeoramiento de lesiones en órganos vitales¹².

Los mecanismos relacionados con la evolución desfavorable del COVID-19 en DBT, tiene un vínculo bidireccional. Esto se debe a que el SARS-CoV-2 puede provocar lesiones en las células pancreáticas, y con ello agudizar la hiperglucemia, induciendo a una diabetes transitoria ¹³; otro mecanismo es que el COVID-19 causa una alta carga inflamatoria, provocando daño vascular ¹⁴ y a nivel pulmonar, un incremento de expresión de ECA2, lo cual facilita la unión del SARS-CoV-2 a las

células alveolares ¹⁵. En consecuencia, un control glucémico inadecuado, compromete aún más la respuesta inmune del diabético, formando un círculo vicioso.

Debido a esta alta carga inflamatoria, las secuelas pulmonares y extra pulmonares, son frecuentes. Como principal secuela en los diabéticos sobrevivientes a infección severa por SARS-CoV-2, figura el desarrollo de fibrosis pulmonar ¹⁶. Cabe mencionar que estos pacientes también pueden desarrollar lesiones vasculares, provocando miocarditis y arritmias; como el riesgo cardiovascular es inminente, es esencial el monitoreo para explorar la carga aterosclerótica en estos pacientes^{14,16,17}.

El “síndrome post-COVID-19 severo”, precipita con mayor rapidez las manifestaciones comunes y graves de la diabetes ¹⁸; en efecto, se ha observado un daño en órganos con difícil recuperación total, siendo los más afectados: el pulmonar, cardiaco, neurológico y pancreático¹⁹. Las manifestaciones de este síndrome son proteiformes: disnea, fatiga, dolor torácico, taquicardia, con limitación de la calidad de vida. El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE), define al síndrome post-COVID-19 como la persistencia de síntomas después de 12 semanas del inicio de la infección²⁰.

Existe data nacional que, al igual que la internacional confirma que DBT es un factor de mal pronóstico de morbimortalidad, pero los datos en relación a secuelas por COVID, son muy escasos. Es por ello que se planteó la pregunta: **¿Existe asociación entre Diabetes Mellitus y la prevalencia de secuelas por COVID-19?**

La justificación de este estudio radica en llenar el vacío de conocimiento en relación a DBT y secuelas, generar información para la toma de decisiones clínicas y gerenciales para el mejor abordaje y manejo de estos pacientes. Datos tempranos en relación a secuelas pueden permitir sustentar y reforzar los servicios de terapia física y rehabilitación, la gestión de datos al alta de estos pacientes y apoyar los esfuerzos de las especialidades de neumología y endocrinología.

Consecuente a lo señalado, el proyecto de investigación se plantea como objetivo general **evaluar si existe asociación entre la prevalencia de secuelas por COVID-19 y Diabetes Mellitus Tipo 2**. Y como objetivos específicos, medir la prevalencia de secuelas por COVID-19 en pacientes con diabetes; medir la prevalencia de secuelas por COVID-19 en pacientes sin diabetes y; comparar la frecuencia de prevalencia de secuelas por COVID-19 en diabéticos y no diabéticos con COVID-19.

Cómo los hallazgos demostraron que la DM es un factor relevante en el pronóstico del COVID-19, y que esto puede ser evidenciado en las secuelas postCOVID-19 presentadas por los pacientes. Ante ello se plantea como hipótesis alternativa que existe asociación entre Diabetes Mellitus y secuelas por COVID-19 en pacientes del Hospital Santa Rosa de Piura, 2021.

II. MARCO TEÓRICO

Dennis A¹⁹ en Reino Unido del 2021, llevó a cabo un estudio observacional de cohorte, donde evaluaron daño orgánico a mediano plazo en pacientes sintomáticos luego del síndrome post-COVID-19. Hubo 201 participantes, la evaluación fue a los 4 meses post-COVID-19 (IQR 110-162), mostrando un riesgo de mortalidad del 2% en pacientes con DM. El 60% tenían síndrome post-COVID-19 severo. Se evidenció que el 70% presentó deterioro al menos de un órgano y el 29% multiorgánico, como: pulmones (11%), corazón (26), páncreas (40%), entre otros; con una $p < 0.05$, lo cual se asoció con síndrome post-COVID-19 severo.

En el mismo año en China, Li G, et al²⁰ realizaron un estudio de seguimiento y evaluaron el perfil de colesterol y otros valores de laboratorio en pacientes dados de alta por COVID-19. El seguimiento fue por 3-6 meses en 107 pacientes con COVID-19 (59=leve; 48=grave/crítico); donde se observó mejoras del colesterol pero se evidenció en el 72%(44/61) lesiones residuales en las TC, compatible con fibrosis pulmonar.

Willi S, et al. en Suiza, realizaron una revisión sistemática²¹ con 31 artículos, para evaluar secuelas de COVID-19 a mediano y largo plazo. Las principales fueron: fatiga (39-73%); disnea (39-74%); disminución de calidad de vida (44-69%); alteración de la función pulmonar, incluyendo fibrosis (39-83%); miocarditis (3-26%); alteración neurológica (55%) y mayor incidencia de alteraciones mentales (5.8% vs 2.5-3.4% en los controles), disfunción olfativa y gustativa (33-36% de las personas evaluadas).

En el 2020 en Bangladesh, Akter F, et al²² hicieron un estudio transversal investigando las manifestaciones clínicas a largo plazo de pacientes con COVID-19 y diabetes. Se incluyeron 734 pacientes, el 19,8% (n=146) tenían diabetes y el 80,1% (n=588) no tenían diabetes. El requerimiento de insulina se triplicó durante la infección por SARS COV 2. En los pacientes con 4 semanas de alta, se encontró que los diabéticos (40%) presentaban niveles de dolor más altos ($P < 0.05$) que los no diabéticos (27.3%), además los diabéticos (41/146) recuperados mostraron problemas de movilidad ($P < 0,01$) que los no diabéticos (83/588). El 1,4%

desarrollaron nueva diabetes; y solo los pacientes con DM posterior al alta, desarrollaron síntomas como: malestar, dolor y alteraciones en el sueño ($P < 0,01$).

Asimismo, en Italia en el 2020, Carfi A²³ ejecuto un estudio transversal de una serie de casos. Participaron 143 pacientes, 10 del total tenían DM, el 72,7% tenían Neumonía intersticial; la estancia hospitalaria fue de 13,5 días. Los pacientes evaluados post 60 días del alta, 18 (12,6%) estaban libres de síntomas, el 32% tenían 1 o 2 síntomas y el 55% presentaron de 3 a más síntomas; el 44,1% mostraron empeoramiento de calidad de vida. Los síntomas que aún reportan la población, fueron: fatiga (53,1%), disnea (43,4%), dolor articular (27,3%) y torácico (21,7%).

En el mismo país, Peghin M, et al²⁴ en el 2021, llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo bidireccional, evaluando la prevalencia y los síntomas posteriores a 6 meses después de haber tenido COVID-19. Fueron 599 los pacientes evaluados; la prevalencia del sd post-COVID-19 fue del 40,2% (241/599) (IC del 95%: 0,36-0,44), de ellos, el 22,9% (137/241) tenían un síntoma, el 10,8% (65/241) dos síntomas y el 6,5% (39/241) mayor igual a 3 síntomas. La fatiga fue la más frecuente y persistente (78/599, 13,1%). Los trastornos neurológicos, disnea y fatiga mostraron significancia con la gravedad del inicio de la enfermedad ($p < 0,05$); y la anosmia y disgeusia en los COVID-19 leve ($p < 0,001$). Un total de 314/599 informaron al menos una comorbilidad, de ellos 15 fueron DM (6,2%) y 18 no DM (5,03%); no se evidencio ninguna asociación con las comorbilidades preexistentes.

En España, Romero A, et al²⁵ efectuaron un estudio observacional retrospectivo de seguimiento para identificar la frecuencia y los resultados asociados a las secuelas o síntomas persistentes posterior a los 6 meses de alta por COVID-19. Se incluyó una cohorte de 969 pacientes, 797 (82,2%) sobrevivieron, siendo esta la muestra. 509 (63,9%) refirieron alguna secuela, las más frecuentes fueron: salud mental (12,2%), neurológicas (20,8%), sistémicas (36,1%) y respiratorias (42,0%), todos con una asociación de ($P < 0,05$). El sexo femenino fue el más afectado por cefalea, y síntomas de salud mental. Los pacientes que regresaron a urgencias 160 (20,1%), y los síntomas que les hicieron retornar, fueron: fiebre persistente, clínica dermatológica, palpitaciones, dolor torácico y neumonía.

Por otro lado, en el 2021 en Reino Unido, Fahad M, et al²⁶ realizaron un metanálisis calculando las características del síndrome post covid en agudo y crónico. Se incluyeron 38 estudios, que demostraron que los síntomas más frecuentes en el estado agudo fueron: fatiga (0.37; IC95% 0.20-0.56, $I^2 = 98\%$), disnea (0.35; IC95% 0.16-0.562, $I^2 = 97\%$), y ansiedad (0.29; IC95% CI 0.19-0.40, $I^2 = 88\%$); y en el estado crónico los síntomas más prevalentes fueron: alteración del sueño (0.44; IC95% 0.08–0.85, $I^2 = 99\%$), disnea (0.39; IC95% 0.16–0.64, $I^2 = 99\%$), fatiga (0.48; IC95% 0.23–0.73, $I^2 = 100\%$).

En Colombia realizaron una revisión no sistemática en el 2021 por Camargo W, et al²⁷ para describir las secuelas neurológicas secundario al síndrome post covid. Se incluyeron 18 estudios de los cuales hubo 44 pacientes; las manifestaciones neurológicas observadas fueron: Anosmia, ageusia, cefalea, convulsiones, síndrome de guillain barre, accidente cerebrovascular y encefalopatía. De los 44/4 tuvieron DM; 2 hicieron ACV, un estado epiléptico y una encefalopatía.

El SARS-CoV-2 hoy en día se ha convertido en la mayor amenaza para la salud, puesto que sigue matando e infectando a millones de personas en todo el mundo, lo cual se asocia a una importante morbimortalidad a corto plazo, pero con desconocimiento sobre su impacto a mediano y largo plazo²⁸. Por lo general, el 81% de los casos son leves, sin embargo, el 14% hacen gravedad con infiltrados pulmonares >50% dentro de las 24h, y el 5% se tornan a un estado crítico, presentando desde insuficiencia respiratoria hasta disfunción multiorgánica²⁹. Aun cuando la mayoría logra sobrevivir, muchos experimentan síntomas que persisten meses después de la infección aguda por COVID-19, ya sean los síntomas iniciales o nuevos, y pueden durar hasta más de 6 meses; a estos se les denomina “secuelas posaguda de COVID-19 (PASC)”. Actualmente, se encuentran en estudio los factores de riesgo para hacer PASC y esto parte de comprender la enfermedad grave y las secuelas por COVID-19³⁰.

Si bien es cierto, generalmente para las enfermedades infecciosas está establecido que la hiperglucemia y el déficit control glucémico son factores de riesgo. Estudios han evidenciado que la hiperglucemia por estrés puede estar presente en pacientes con COVID-19, además de ser un factor de mal pronóstico independiente para la

enfermedad, ya sea si este tiene o no el antecedente de diabetes³¹. La hiperglucemia crónica puede comprometer la inmunidad e inducir a una coagulación anormal, disfunción endotelial e inflamación. Asimismo, la diabetes se asocia a este estado inflamatorio que favorece al síndrome de distrés respiratorio agudo³².

La evidencia reciente ha mostrado que el SARSCOV2 también produce daño al páncreas, y que esto sumado a la hiperglucemia empeora el curso de la enfermedad, e incluso inducir a diabetes en pacientes previamente no diabéticos³³. Por otro lado, los diabéticos tienen mayor riesgo a desarrollar formas graves y críticas de COVID-19, lo cual induce a una mayor tasa de admisión hospitalaria, sobre todo ingreso a UCI y/o uso de ventilación mecánica, con mayor mortalidad, a comparación de los no diabéticos³⁴. Este mal pronóstico de los diabéticos con COVID-19, se puede atribuir a la captación viral facilitada por la enzima convertidora de angiotensina 2 del receptor (ACE2), asociándose a mayor citocinas proinflamatorias presente en estos sujetos, lo que nos dirige a un estado hiperinflamatorio^{35, 36}.

En estos pacientes el control glucémico es relevante, ya que se están reportando secuelas sistémicas y pulmonares, estas incluyen principalmente tos crónica, fibrosis pulmonar, bronquiectasias y complicaciones vasculares; especialmente presentes en la gran mayoría de pacientes con diabetes no controlada y en casos de pacientes recuperados de COVID-19 que desarrollan cambios fibróticos en los pulmones y a la vez, algunos de ellos son dados de alta con oxigenoterapia. Esto debido a que los diabéticos con infección por SARS-COV-2 tienen mayor eliminación de hormonas hiperglucémicas, alterando la variabilidad de la glucosa y junto con los mediadores inflamatorios generan la lesión celular inducido por el virus, generando el daño pulmonar en COVID-19³⁷.

El síndrome post-COVID puede abarcar gran cantidad y variedad de síntomas que afecta a distintos sistemas, como: Autonómico (dolor de pecho, taquicardia, palpitations), respiratorio (dolor de garganta, tos, disnea, fatiga general), neurocognitivo (mareos, confusión, pérdida de atención), musculoesquelético (mialgias, artralgias), psicológico (insomnio, ansiedad, depresión, trastorno de

estrés postraumático) y otros síntomas generales (ageusia, anosmia, parosmia, erupciones cutáneas)³⁸. Igualmente, existen estudios que han demostrado lo común de la presencia de estas manifestaciones hasta 3 meses posterior al alta hospitalaria³⁹.

La incidencia de estos síntomas varía según la gravedad de la infección, por ejemplo, el síntoma post COVID más frecuente y de mayor duración, es la fatiga⁴⁰. Seguido por el síndrome neuropsiquiátrico post COVID, como: Trastornos del sueño y mentales, tales como ansiedad y depresión que afecta hasta un 40% de los pacientes con una duración de hasta 6 meses después del COVID-19, también está el trastorno de estrés postraumático y otras manifestaciones como falta de concentración, irritabilidad, déficit cognitivo, obsesión, compulsión, etc⁴¹. Además, se han notificado arritmias cardíacas y presión arterial alta que persiste después de la infección aguda, sobre todo asociada a diabetes no controlada⁴².

En cuanto a la patogenia del síndrome post covid, la evidencia sigue mencionando como principal culpable a la hiperinflamación, pero en este caso prolongada. En esta fase encontramos al PCR e IL-6 muy elevadas en pacientes con fatiga neuromuscular anormal en el periodo post-COVID; esto se debe a que la función neuronal se ve alterada por el aumento de citocinas, especialmente la IL-6 que tiene la capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica, contribuyendo a las complicaciones del SNC. Asimismo, la inflamación asociada a COVID-19 puede generar un deterioro alérgico del ácido gamma-aminobutírico (GABA), que posiblemente explica la fatiga neuromotora y cognitiva, además el estado de IL-6 hiperinflamatorio podría inducir a la disminución de los receptores GABA⁴³.

Cómo ya se mencionó anteriormente, la destrucción de células β -pancreáticas por la infección viral y el desencadenamiento de diabetes mellitus, también se puede explicar que el SARS-CoV-2 infecta y se replica en los islotes pancreáticos que en asociación con el déficit de insulina, explicaría el deterioro del control de la glucemia observado en los diabéticos con COVID-19 que suelen necesitar dosis altas de insulina y asimismo aumentar el riesgo de aparición de diabetes después del COVID-19⁴³.

Es por ello que una de las estrategias terapéuticas se debe dirigir al control de la glucosa y las comorbilidades, con la finalidad de disminuir incidencias de complicaciones, disminuyendo así la carga en el sistema sanitario, ya que la evidencia indica que los pacientes con diagnóstico previo de diabetes o hiperglucemia se asocian al riesgo de letalidad en comparación con los pacientes que cuentan con un control metabólico⁴⁴. Por lo tanto, este control es necesario para la recuperación de enfermedades infecciosas⁴⁵.

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

Tipo de investigación: Aplicado⁴⁶.

Diseño de investigación: Transversal analítico.

3.2. Variables y operacionalización

VARIABLE INDEPENDIENTE

Presencia de Diabetes Mellitus

VARIABLE DEPENDIENTE

Presencia de Secuelas post COVID-19

3.3. Población, muestra, muestreo, unidad de análisis

Población: Conformado por 918 pacientes sobrevivientes a COVID-19 atendidos en el Hospital Santa Rosa de Piura entre el periodo Octubre 2020 - Octubre 2021 y que cumplieron con los criterios planteados:

- Criterios de inclusión:
 1. Diagnóstico confirmado de COVID-19.
 2. Tener por lo menos 3 meses post alta.

- Criterios de exclusión: Tener uno o más de las siguientes condiciones:
 1. VIH/SIDA
 2. Tuberculosis activa durante su hospitalización
 3. Cáncer
 4. Pacientes con problemas de comunicación: ejemplo: sordera
 5. Alzheimer y otras demencias

Marco muestral: Del total de la población; 551 murieron, 88 no contestaron y 39 fueron números errados. Dándonos un marco muestral de 240 pacientes.

Muestra: Se decidió trabajar con todo el marco muestral. Por lo que se consideró un estudio censal para la población adscrita entre los meses de Octubre 2020 - Octubre 2021.

Unidad de análisis: Paciente con COVID-19 atendido en el referido centro de salud y ubicado por vía telefónica.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnicas: Entrevista

Instrumento de recolección de datos: Se elaboró un cuestionario para la recolección de datos clínicos.

Validez y confiabilidad del instrumento: Dicho instrumento fue validado por 6 profesionales de la salud (2 neumólogos, 1 neuroepidemiólogo, 1 internista, 1 médico de terapia física y rehabilitación y 1 infectólogo), a quienes se envió una versión preliminar, realizándose las modificaciones sugeridas (ANEXO 5)

3.5. Procedimiento

Se presentó el proyecto a la escuela de medicina de la Universidad César Vallejo para la autorización del jurado de investigación y luego la evaluación por el comité de ética; posterior a ello se solicitó el permiso a la unidad de docencia y capacitación del Hospital Santa Rosa de Piura, para acceder a las historias clínicas de los pacientes con COVID-19 atendidos en el periodo

Octubre 2020 - Julio 2021, con la finalidad de obtener datos clínicos, fechas de ingreso, tiempo del alta y sus números telefónicos.

Para recolectar los datos se realizó una llamada a cada paciente para solicitar su participación al estudio, y se usó un formato de consentimiento informado. (ANEXO 4). Antes de aplicar la encuesta se hizo un piloto en 10 pacientes en un hospital de menor complejidad para identificar si entendían el cuestionario y/o si el lenguaje era el adecuado, no se encontró alguna dificultad. En la respuesta a la llamada telefónica, solo se insistió hasta dos veces, de no haber respuesta se consideró a otro paciente de la lista.

A los pacientes que aceptaron participar, se les aplicó un cuestionario a través de una entrevista por llamada telefónica para la recolección de datos clínicos y que luego fueron analizados. El tiempo aproximado de la toma de datos fue de 10 minutos.

1.6. Método de análisis de datos

La elaboración de la base y limpieza de la misma se hizo en un software estadístico. Para las variables numéricas se determinó normalidad; en las que no hubo se determinó la mediana y los rangos intercuartílicos; las que fueron normal se determinó la media y la desviación estándar. Para las variables categóricas se describieron frecuencias, porcentajes y chi cuadrado para describir la significancia. Para establecer asociación entre variables categóricas, se determinó razones de prevalencia crudas y ajustadas con IC95%. Se utilizó el programa estadístico de informática.⁴⁸

3.7. Aspectos éticos

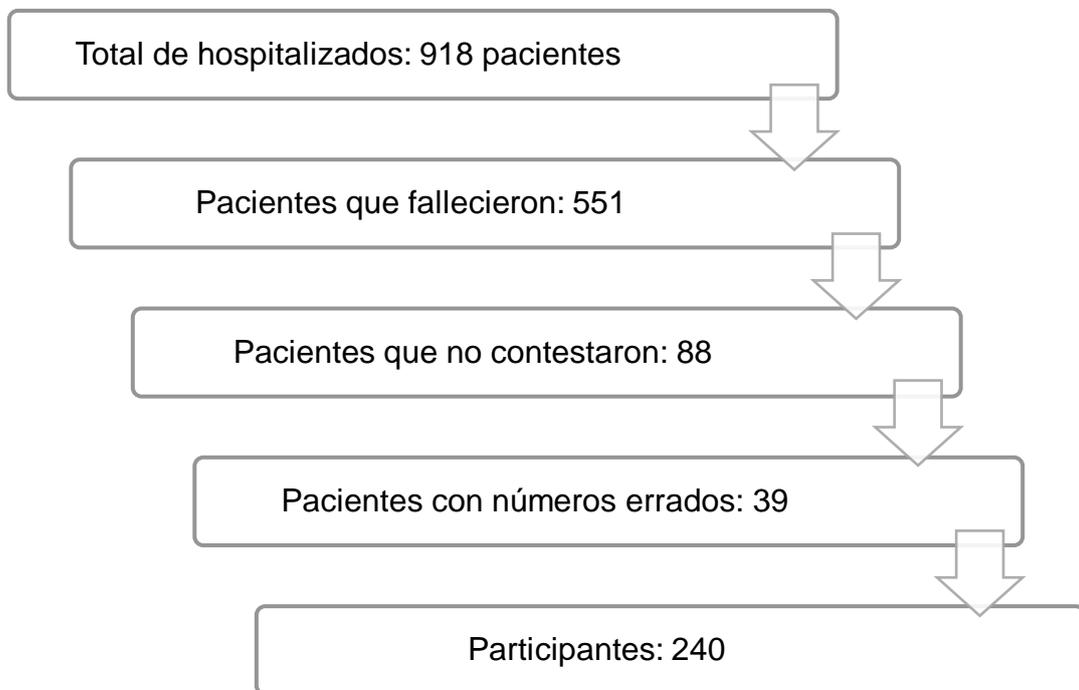
En este estudio se aplicó el principio 10 y 21 de la Declaración de Helsinki II, que señala la protección de la salud, vida y el respeto a la protección de la intimidad y dignidad de la persona. Para la identificación de los participantes, sólo se accedió al nombre para el contacto telefónico con el paciente. Se garantizó la privacidad del paciente no identificando su nombre en ningún momento, a todos se codificó y de esa forma se trabajarán los datos. Este código fue un número que empezó en 001 seguido por las iniciales del paciente. La base de datos fue guardada en la computadora personal del investigador y solo tuvieron acceso a ella, estos. Para compartir información, sólo se usó el correo institucional.

Asimismo, el proyecto fue evaluado por el comité de ética de la Universidad Cesar Vallejo y se contó con su permiso para el presente estudio. Para reservar la confidencialidad de los datos se hizo uso de un formato de consentimiento informado verbal, en el que se explicó que la participación es voluntaria, gratuita y que no hay pago por participar. A quienes se les encontró una importante secuela se les invitó acudir a una evaluación por el especialista idóneo ⁴⁹. Una copia del estudio fue entregada a la Unidad de investigación de la Universidad y al área de docencia e investigación del hospital.

IV. RESULTADOS

La población del presente estudio estuvo formada por 918 pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Santa Rosa de Piura; el proceso para hallar el marco muestral fue de acuerdo al número de pacientes a los que se tuvo acceso, porque 551 fallecieron, 88 no contestaron y 39 eran números errados, dando por resultado un total de 240 pacientes, siendo esta la muestra.

Gráfico 01: Selección de la muestra



En relación a las características de los pacientes, 125 fueron varones y 115 mujeres; la mediana de la edad fue de 57 años, la estancia hospitalaria de 9 días, y el tiempo entre el alta y la entrevista fue de 288 días (9 meses). **(Tabla 01)**

Como todo el grupo de estudio fueron pacientes hospitalizados, el nivel de severidad de COVID-19 parte desde moderado con el 51.25% (123/240); los pacientes que necesitaron intubación durante su hospitalización fue del 10.83% (26/240); y los pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus Tipo 2 fue del 23.75% (57/240). Otras características se hallan descritas en la **Tabla 01**.

TABLA 01: CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

	n	%	p
Sexo masculino	125	52.08%	0.51
Sexo femenino	115	47.92%	0.51
SEVERIDAD DE COVID-19			
Moderado	123	51.25%	0.001
Severo	95	38.58%	0.001
Critico	22	9.17%	0.001
DIABETES MELLITUS			
No diabéticos	183	76.25%	0.001
Diabéticos	57	23.75%	0.001
ANTECEDENTES DIAGNÓSTICOS			
Hipertensión arterial	48	20.00%	-
Enfermedad cardiaca	10	4.17%	-
Dislipidemia	25	10.42%	-
Accidente cerebrovascular	6	2.50%	-
Obesidad	22	9.17%	-
Asma/EPOC/Fibrosis Pulmonar	21	8.75%	-
TBC	5	2.08%	-
VIH	0	0%	-
	Mediana	RIC	
Edad	57 ^a	21	
Estancia hospitalaria	9d	11	
Tiempo entre alta y entrevista	288d	229.5	

A continuación, se describe la frecuencia de los tipos de secuelas por COVID-19 en diabéticos y no diabéticos, datos importantes a rescatar es que todos mostraron asociación moderada entre tipo de secuela y diabetes, excepto por las secuelas generales que tuvo una asociación fuerte (OR=3.04)⁵⁰; además todas mostraron significancia, menos las secuelas neuropsiquiaticas que mostraron una p=0.1. (Tabla 02)

TABLA 02: ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS SECUELAS SEGÚN SISTEMAS

	DIABÉTICOS	NO DIABÉTICOS	OR	IC95%	p	RPa
	N	N				
SECUELA NEUROLÓGICA	30	69	1.83	1.00 - 3.34	0.046	1.582
SECUELA NEUROPSIQUIATRICA	26	62	1.63	0.89 - 2.99	0.109	1.448
SECUELA RESPIRATORIA	42	99	2.37	1.23 - 4.58	0.008	1.965
SECUELA CARDIOVASCULAR	29	48	2.91	1.57 - 5.38	0.000	2.192
SECUELA MUSCULO ESQUELÉTICA	25	43	2.54	1.36 - 4.75	0.003	1.976
SÍNTOMAS GENERALES	45	101	3.04	1.51 - 6.13	0.001	2.414

Para la asociación entre Diabetes Mellitus y secuelas por COVID-19, se realizó el análisis bivariado en la presente tabla, aquí se recogieron los porcentajes, Odds Ratios, significancia, rango de prevalencias crudas, y su intervalo de confianza del 95%.

TABLA 03: ANÁLISIS BIVARIADO ENTRE SECUELAS POR COVID-19 Y DIABETES.

SECUELAS	SI DIABETES		NO DIABETES		TOTAL
	N	%	N	%	
SI SECUELAS	49	20.42%	125	52.08%	174
NO SECUELAS	8	3.33%	58	24.17%	66
TOTAL	57	23.75%	183	76.25%	240

$p=0.009$; $OR=2.84$; $IC.95\%=1.26 - 6.38$; $RPc=2.32$

En esta tabla se determina la asociación entre ambas variables, por el valor de la razón de chances (OR) que indica que la asociación es moderada⁵¹; y quiere decir que las secuelas por COVID-19 son 2.8 veces más frecuente en pacientes con Diabetes que en los no diabéticos, además de contar con la $RPc >1$ y una significancia mayor de $p > 0.05$, lo que muestra una asociación positiva. **(Tabla 03)**

V. DISCUSIÓN

La comprensión de la susceptibilidad variada de la enfermedad por SARS-COV2 y sus secuelas, suele estar un tanto limitada; hemos visto los millones de sobrevivientes que quedaron atrás, de los cuales gran mayoría se han recuperado, pero para muchos los síntomas aún persisten, ya sean los mismos de la enfermedad inicial o nuevos. Para poder entender el desarrollo de las secuelas post-agudas de COVID-19 (PASC), se están investigando los factores de riesgo a nivel mundial.⁵¹

Como se ha ido viendo, en el curso de la enfermedad, las personas tienden a presentarlas de diversas y complejas maneras, ante ello se ha podido demostrar que el origen varía de acuerdo a las características de los pacientes, lo cual esto puede hacer que una enfermedad se torne grave. Los datos obtenidos en nuestra investigación, mostro la mediana de edad de 57 años, estancia hospitalaria de 9 días, la mayoría fueron hombres (52%, 125/240), la mediana del tiempo entre el alta y la entrevista fue de 288 días (9 meses), y las comorbilidades de mayor frecuencia fueron: Diabetes Mellitus (24%), Hipertensión Arterial (20%), Dislipidemia (10%) y Obesidad (9%). De manera parecida, los resultados que arrojó Peghin M, et al²⁴, identifico la edad media de 53 años, estancia hospitalaria de 7 días, la mayoría fueron mujeres (53%), y las comorbilidades con mayor frecuencia fue la Hipertensión Arterial (23%) y Obesidad (16%). Por otra parte, en Bélgica, el estudio de Orioli L, et al³⁴ informo que las comorbilidades más frecuentes de los pacientes hospitalizados por COVID-19, fue: Hipertensión, Enfermedad Cardiovascular y Diabetes Mellitus. También está la cohorte de LaVergne, et al⁵¹, concluyendo que, a mayor edad, obesidad y sexo masculino, son los factores de riesgo de COVID-19 grave y fueron significativamente más propensos a sufrir PASC.

La literatura basada en estudios recientes, refiere que la prevalencia de diabetes y los niveles altos de glucemia, pueden tener una acción independiente en la morbimortalidad del COVID-19, puesto que se sabe, que los pacientes diabéticos ante una enfermedad viral, su recuperación es un tanto prolongada debido al compromiso del sistema inmunitario que tienen; y también está la capacidad del virus para desarrollarse y mantenerse en un ambiente de hiperglucemia, lo que le

confiere el puesto de vulnerabilidad a las personas con Diabetes Mellitus, desde el punto de vista de la enfermedad del COVID-19.

Otro hallazgo interesante de este estudio, a pesar de que no fue uno de los objetivos principales, fue la severidad de COVID-19 en los pacientes diabéticos y no diabéticos; se halló que la infección moderada en los diabéticos fue del 25% (14/57) versus en los no diabéticos que fue el 59%(109/183), en caso de la severa fue (56% vs 32%) y la infección crítica fue (19% vs 6%).

Todo esto nos indica la potencia de la Diabetes Mellitus como factor importante de severidad del curso de infección por SARS-COV2; así lo refleja estudios previos, como Shang L, et al ⁸ hallaron que los diabéticos con COVID-19 tenían mayor prevalencia en infección grave (21% frente a 11%, OR = 2.38, IC95%: 2.05-2.78) y mortalidad (28% frente a 13%, OR = 2.21, IC95%: 1.83-2.66), siendo ambos estadísticamente significativo ($p < 0,001$). De igual manera Kaminska H, et al ⁹ en Polonia, encontraron que la enfermedad grave en pacientes con DM frente a los pacientes sin DM fue del 35% vs 23% (OR = 1,43; IC95%: 0,82 - 2,50; P = 0,20), mientras que mortalidad fue del 21% vs 6% (OR = 2,39; IC95%: 1,65 - 3,64; P < 0,001). Esto nos demuestra que la diabetes mellitus se asocia con infección grave y mortalidad por COVID-19.

Por otro lado, este estudio sugiere la existencia de una amplia variedad de síntomas que pueden persistir fuera de la fase aguda del COVID-19; lo cual fue denominado como secuelas, cada uno de estos síntomas fue clasificado de acuerdo a los sistemas afectados. En el análisis bivariado (Tabla 02), se evidenció que los síntomas más frecuentes se hallaban en el tipo de secuelas sistémicas con el 52% (146/240) de la población, indicando una fuerte asociación (OR=3.04; RPa=2.414); seguido por las secuelas respiratorias (58.7%; 141/240), secuelas neurológicas (41.2%; 99/240), todas ellas estadísticamente significativo ($p < 0.05$), excepto por las secuelas neuropsiquiátricas (36.6%; 88/240; $p = 0.109$). Y las de menor frecuencia, pero con datos de asociación fueron: secuelas cardiovasculares (32%; 77/240) y musculoesquelética (28%, 68/240).

Asimismo, esta investigación se basó en múltiples y diferentes fuentes, muchas de ellas precisaron los síntomas frecuentes, no clasificándolo en ningún grupo; como lo hicieron Dennis A¹⁹, Willi S, et al.²¹, Carfi A²³ y Peghin M, et al²⁴, quienes concuerdan con sus resultados, mostrando que las secuelas más frecuentes fueron: fatiga, disnea, dolores musculares y/o articulares y trastornos neurológicos (anosmia/disgeusia) en pacientes con hasta al menos 6 meses posterior a su recuperación del COVID-19 y con diferentes grados de gravedad.

Estos síntomas no se alejan de los evidenciados en este estudio, puesto que la clasificación que se utilizó fueron los síntomas persistentes de acuerdo a los sistemas afectados, así como se menciona en una cohorte realizado en cuatro hospitales de España por Romero A, et al²⁵, quienes hallaron que las secuelas más frecuentes fueron: respiratorias (42%), dentro de ellas se encontraba la disnea; sistémicas (36%), estaba la fatiga; neurológicas (21%), estaba la anosmia o disgeusia; y salud mental (12%), se encontraba la ansiedad y alteraciones del sueño. De otra manera, en una revisión sistemática realizada por Fahad M, et al²⁶ en Reino Unido detallaron la prevalencia de secuelas en el síndrome postCOVID-19 agudo y crónico, en el agudo las secuelas informadas fueron: fatiga (37%; IC 95% 0,20-0,56, I²= 98%), disnea (35%; IC 95% 0,16-0,562, I²= 97%) y ansiedad (29%; IC 95% 0,19-0,40, I²= 88%); y en el crónico, se encontraron: Fatiga (48%; IC95% 0,23–0,73, I²= 100%), alteración del sueño (44%; IC95% 0,08–0,85, I²= 99 %) y la disnea (0,39; 95% CI 0,16–0,64, I² = 99%), todas ellas fueron las secuelas más prevalentes de dicho estudio.

Esta investigación se ha enfocado en el factor de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en las secuelas de COVID-19. En la Tabla 03 se determinó que la prevalencia de secuelas de COVID-19 en diabéticos fue del 85% (49/57); y para la asociación se evidenció la RPc=2.32, el OR=2.8 con IC95% (1.26 – 6.38), indicando que la fuerza de asociación es moderada, y con una p=0.009, siendo esto estadísticamente significativo

En otros estudios no se ha observado explícitamente datos de asociación, pero Akter, et al ²² en Bangladesh, determinó que los diabéticos presentaron más síntomas y de mayor gravedad posterior a las 4semanas del alta por COVID-19, en

comparación de los no diabéticos ($p < 0.01$). Asimismo, Raveendran y Misra⁵² en Omán, realizaron una búsqueda exhaustiva sobre el tema, confirmando la existencia de la relación bidireccional entre la Diabetes Mellitus Tipo 2 y las secuelas, además indica que la presencia de Diabetes influye en el Síndrome PostCovid-19. Por otro lado, en China, Li G, et al²⁰ observaron mejoras del colesterol en pacientes que tuvieron hasta 6 meses post-alta al COVID-19 ($p < 0.05$); pero en las imágenes de TC, evidenciaron que el 72% presentaron lesiones residuales compatible con fibrosis pulmonar durante el seguimiento a comparación al momento del ingreso.

Otro indicador de este estudio es el 72.5% de prevalencia de secuelas postCOVID-19 en la población en general, que fue mayor en comparación a la investigación en Italia realizada por Peghin M, et al²⁴ en el 2021, donde la prevalencia de secuelas post-COVID-19 fue del 40.2%; cabe resaltar que la diferencia de estos datos podría ser porque en nuestro estudio se seleccionó solo a pacientes con COVID-19 que requirieron hospitalización, excluyendo a los pacientes con COVID-19 leve; así como tenemos el estudio de Dennis A¹⁹ en Reino Unido, que estudió a pacientes hospitalizados y detectó que el 60% tenía síndrome postCOVID-19 severo y el 70% presentaba daño de uno o más órganos a los 4 meses posteriores al alta; de igual manera Carfi A²³ informo que gran parte de su población (87,4%) aun mostraban persistencia de síntomas.

Pese a la importancia de este trabajo, cabe mencionar una serie de limitaciones. Como este estudio se realizó en un solo centro, es posible que se introdujo un sesgo de selección; además, se ha basado en síntomas informados por el paciente, sin una valoración objetiva que nos ofrezca un sesgo de información. Asimismo, la metodología aplicada no logra captar la evolución de dichas secuelas, además no se hicieron distinciones entre secuelas post COVID-19 aguda y crónicas, es por ello que cualquier interpretación de los resultados de este estudio, debe tener en cuenta que las secuelas presentadas son de al menos 3 o más meses de alta. Sin embargo, se presenta como resultado el posible factor de riesgo (que es la Diabetes Mellitus) para secuelas post-COVID19, que sería bueno considerar en futuras investigaciones.

Por otro lado, no es posible confirmar que estas secuelas sean consecuencia de la COVID-19, ya que no se ha encontrado algún estudio que compare prevalencia de secuelas en pacientes que no tuvieron COVID-19; ante ello se intenta subestimar esta limitación, sugiriendo que se debe tener en cuenta la Diabetes mellitus como potente factor para secuelas postCOVID-19, durante el seguimiento del paciente y analizando su relación con posibles resultados negativos. Por último, la literatura sobre la asociación de diabetes mellitus tipo 2 y secuelas post COVID-19 sigue siendo un tanto limitado, puesto que faltan estudios sobre los predictores de secuelas post COVID-19, donde ahí si podríamos confirmar claramente que uno de ellos es la Diabetes Mellitus, por su fuerte asociación con la morbimortalidad de la infección por SARS-COV-2.

VI. CONCLUSIONES

- Hay asociación entre Diabetes Mellitus Tipo 2 y secuelas por COVID-19 ($p < 0.01$).
- La prevalencia de secuelas por COVID-19 en pacientes diabéticos, fue 17% más que en los pacientes no diabéticos.
- El tipo de secuelas más frecuente, fueron: fatiga, secuelas respiratorias y neurológicas.

VII. RECOMENDACIONES

- Fortalecer investigaciones sobre los factores de riesgo en diabéticos, para prevenir el desarrollo o la gravedad de las secuelas por COVID-19.
- Realizar estudios que se ajusten a factores de confusión, como los datos sobre el tratamiento y control de la diabetes, ya que esto puede variar en la prevalencia de secuelas por COVID-19.
- Enfatizar y vigilar el tratamiento de la diabetes de acuerdo al tipo de gravedad por COVID-19, para lograr un control glucémico y evitar los posibles efectos adversos de estos medicamentos.
- Se requiere más estudios clínicos, psicológicos y moleculares para comprender de mejor manera la relación entre secuelas por COVID-19 y la diabetes.

REFERENCIAS

1. Díaz F, Toro A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Artículo de revisión médica colombiana. 2020 Abr; 24 (3): 183-205. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/268/256>
2. Peacock TP, Penrice-Randal R, Hiscox JA, Barclay WS. SARS-CoV-2 one year on: evidence for ongoing viral adaptation. J Gen Virol. 2021 Apr;102(4):001584. doi: 10.1099/jgv.0.001584
3. COVID-19: número de muertes a nivel mundial por continente en 2022. Statista Research Department. 2022. [citado 23 de junio de 2022] Recuperado a partir de: <https://es.statista.com/estadisticas/1107719/covid19-numero-de-muertes-a-nivel-mundial-por-region/#statisticContainer>
4. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, 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 Sep; 98(1):115094. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094
5. Formiga F, Tarazona FJ. Diabetes y COVID-19 en el adulto mayor, simbiosis nociva. Revista Española de Geriatria y Gerontología. 2020 Nov; 55(6):315-316. doi: [10.1016/j.regg.2020.07.006](https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.07.006)
6. Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2019;36(1):26-36. doi:10.17843/rpmesp.2019.361.4027
7. Bellido V, Pérez A, Consequences of COVID-19 on people with diabetes, Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.), 2020 Jun; 67(6):355-356. Doi:[10.1016/j.endien.2020.04.008](https://doi.org/10.1016/j.endien.2020.04.008)
8. Shang L, Shao M, Guo Q, Shi J, Zhao Y, Xiaokereti J, Tang B. Diabetes Mellitus is Associated with Severe Infection and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Arch Med Res. 2020 Oct; 51(7):700-709. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.07.005

9. Kaminska H, Szarpak L, Kosior D, Wieczorek W, Szarpak A, Al-Jeabory M, et al. Impact of diabetes mellitus on in-hospital mortality in adult patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2021 Aug; 58(8):1101-1110. doi: 10.1007/s00592-021-01701-1
10. Torres-Tamayo M, Caracas-Portillo NA, Peña-Aparicio B, Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia AX, Martínez-Alvarado MR. Coronavirus infection in patients with diabetes. *Cardiovasc Metab Sci.* 2020; 31(3):235-246. doi:10.35366/93954
11. Kim MK, Jeon JH, Kim SW, Moon JS, Cho NH, Han E, et al. The Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Moderate-to-Severe Coronavirus Disease 2019 Infection and Diabetes in Daegu, South Korea. *Diabetes Metab J.* 2020 Aug; 44(4):602-613. doi: 10.4093/dmj.2020.0146
12. Yu B, Li C, Sun Y, Wang DW. Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2021 Jan 5;33(1):65-77.e2. doi: 10.1016/j.cmet.2020.11.014
13. Liao YH, Zheng JQ, Zheng CM, Lu KC, Chao YC. Novel Molecular Evidence Related to COVID-19 in Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2020 Dec 7;9(12):3962. doi: 10.3390/jcm9123962
14. Paz-Ibarra J. Manejo de la diabetes mellitus en tiempos de COVID-19. *Acta Med Peru.* 2020; 37(2):176-85. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.372.962>
15. Plasencia TM, Aguilera R, Almaguer LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev haban cienc méd [Internet].* 2020; 19(sUPL.): e3389. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3389>
16. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: COVID-19, complicaciones y secuelas. 12 de agosto de 2020, Washington, D.C. OPS/OMS. 2020. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52612/EpiUpdate12August2020_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y
17. Viswanathan V, Puvvula A, Jamthikar AD, Saba L, Johri AM, Kotsis V, et al. Bidirectional link between diabetes mellitus and coronavirus disease 2019

- leading to cardiovascular disease: A narrative review. *World J Diabetes*. 2021 Mar 15; 12(3):215-237. doi: 10.4239/wjd.v12.i3.215
18. Fernández A, Barisani JL, Guetta J, Bosio M, Chertcoff J, Marino J, et al. COVID-19. Su repercusión cardiovascular. Una revisión. *Rev Argent Cardiol* 2020; 88:253-274. Doi: <http://dx.doi.org/107775/rac.es.v88.i3.18230>
19. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021 Mar 30; 11(3):e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391
20. Li G, Du L, Cao X, Wei X, Jiang Y, Lin Y, et al. Follow-up study on serum cholesterol profiles and potential sequelae in recovered COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 Mar 24; 21(1):299. doi: 10.1186/s12879-021-05984-1
21. Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdiu D, Scaff C, et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review, *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2021; 40: 101995. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101995>.
22. Akter F, Mannan A, Mehedi H, Rob A, Ahmed S, Salauddin A, et al. Clinical characteristics and short term outcomes after recovery from COVID-19 in patients with and without diabetes in Bangladesh, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020; 14(6): 2031-2038. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.016>
23. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(6):603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603
24. Peghin M, Palese A, Veturini M, Curcio F, Isla M, Tascini C. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients, *Clinical Microbiology and Infection*, 2021; 27(10):1507-1513. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.033>
25. Romero-Duarte, Á., Rivera-Izquierdo, M., Guerrero-Fernández de Alba, I. et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med* 19, 129 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02003-7>

26. Fahad M, Iam K, Sounderajah V, Clarke J, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis, *EClinicalMedicine*, 2021; 36: 100899. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100899>
27. Camargo W, Lozada I, Escobar A, Navarro A, Moscote L, Pacheco A, et al. Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment, *Journal of Clinical Neuroscience*, 2021; 88: 219-225. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.04.001>.
28. Gianella P, Rigamonti E, Marando M, Tamburello A, Grazioli L, Argentieri G, et al. Clinical, radiological and functional outcomes in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: a prospective observational study. *BMC Pulm Med*. 2021 Apr 26;21(1):136. doi: 10.1186/s12890-021-01509-3.
29. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
30. LaVergne SM, Stromberg S, Baxter BA, Webb TL, Dutt TS, Berry K, et al. A longitudinal SARS-CoV-2 biorepository for COVID-19 survivors with and without post-acute sequelae. *BMC Infect Dis*. 2021 Jul 13; 21(1):677. doi: 10.1186/s12879-021-06359-2.
31. 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 (Lausanne)*. 2021 Mar 30; 12:640529. doi: 10.3389/fendo.2021.640529
32. Lima M, Carrera C, Madera M, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional, *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2021; 33 (3): 151-157. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>.
33. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 y diabetes mellitus: de la fisiopatología al manejo clínico. *Nat Rev Endocrinol* . 2021; 17 (1): 11-30. doi: 10.1038 / s41574-020-00435-4

34. Orioli L, Hermans MP, Thissen JP, Maiter D, Vandeleene B, Yombi JC. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020; 81(2-3):101-109. doi: 10.1016/j.ando.2020.05.001
35. Azar WS, Njeim R, Fares AH, Azar NS, Azar ST, Eid A, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020; 21(4):451-463. doi:10.1007/s11154-020-09573-6
36. Han M, Ma K, Wang X, Yan W, Wang H, You J, et al. Immunological Characteristics in Type 2 Diabetes Mellitus Among COVID-19 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:596518. doi:10.3389/fendo.2021.596518
37. Mrigpuri P, Sonal S, Spalgais S, Goel N, Menon B, Kumar R. Uncontrolled diabetes mellitus: A risk factor for post COVID fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis [Internet]*. 2021 Jan. 25 [cited 2021 Jul. 21];91(1). Disponible en: <https://monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/1607>
38. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(5):2621. doi:10.3390/ijerph18052621
39. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020; 81(6):e4-e6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029
40. Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD, Kamholz J. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci*. 2020;10(12):1012. doi:10.3390/brainsci10121012
41. Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J Neurol Sci*. 2020; 419:117179. doi: 10.1016/j.jns.2020.117179
42. Herman-Edelstein M, Guetta T, Barnea A, Waldman M, Ben-Dor N, Barac Y, et al. Expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human heart is associated with uncontrolled diabetes, obesity, and activation of the renin

- angiotensin system. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1):90. doi:10.1186/s12933-021-01275-w
43. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel).* 2021; 9(5):497. doi:10.3390/vaccines9050497
44. Abu-Farha M, Al-Mulla F, Thanaraj TA, Kavalakatt S, Ali H, Ghani M, et al. Impact of Diabetes in Patients Diagnosed With COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11:576818. doi:10.3389/fimmu.2020.576818
45. Corrao S, Pinelli K, Vacca M, Raspanti M, Argano C. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12:609470. doi:10.3389/fendo.2021.609470
46. Velasco V, Martinez V, Hernandez J, Huazano F, Nieves A. MUESTREO Y TAMAÑO DE MUESTRA Una guía práctica para personal de salud que realiza investigación. Primera edición virtual y en papel, e-libro.net, Buenos Aires. 2003. ISBN 987-9499-36-0
47. Taribagil P, Creer D, Tahir H. Síndrome de 'Long COVID'. *BMJ Case Rep.* 2021; 14 (4): e241485. Doi: 10.1136 / bcr-2020-241485
48. Hernández R, Fernández P Baptista C. Metodología de la investigación 5ª ed. Editorial Mac Graw Hill. 2010
49. Declaración de Helsinki de La Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2008 (Citado 23 de Octubre del 2020). Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
50. Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad de Chile. Epicentro. Medidas de asociación en epidemiología. Disponible en: https://ccp.ucr.ac.cr/cursos/epidistancia/contenido/3_epidemiologia.htm
51. LaVergne SM, Stromberg S, Baxter BA, Webb TL, Dutt TS, Berry K, et al. A longitudinal SARS-CoV-2 biorepository for COVID-19 survivors with and without post-acute sequelae. *BMC Infect Dis.* 2021 Jul 13; 21(1):677. doi: 10.1186/s12879-021-06359-2.
52. A.V. Raveendran, Anoop Misra, Post COVID-19 Syndrome (“Long COVID”) and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management, *Diabetes &*

Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2021; 15 (5):102235.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102235>.

ANEXOS

ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CUESTIONARIO EXPLORATORIO DE SECUELAS POST COVID-19

Edad: ____ Sexo: ____ Teléfono: _____ Nivel de instrucción: _____

Fecha de entrevista: _____ Fecha de alta del hospital: _____

ANTECEDENTES:

Diabetes: SI () NO ()

Otros: HTA (), Dislipidemia (), Enf cardíaca (), Fibrosis pulmonar (), TBC (), VIH (), DCV (), Migraña ()

Preguntas GENERALES:

1. ¿Cómo se encuentra su apetito?:
conservado () disminuido () aumentado ()
2. ¿Durante las noches tiene dificultades para dormir?: SI () NO ()
3. ¿A partir del covid-19, siente que le faltan las energías para hacer sus actividades diarias? SI () NO ()

Sistema NEUROLOGICO:

4. Durante la hospitalización por COVID-19, ¿tuvo el paciente algún problema neurológico? Ejemplo: Cefalea, vértigo, entre otros. SI () NO ()
5. Posterior al alta por COVID-19 ¿Tiene usted, alguna dificultad para mover alguna parte de su cuerpo, que antes del COVID no tenía?: SI () NO ()
En caso sea sí: ¿puede especificar que parte no puede mover?.....
6. Después del COVID-19 ¿Presenta o presento pérdida del olfato y/o gusto?: SI () NO ()
En caso sea sí: ¿puede especificar cuanto tiempo le duro, y si recupero la sensación total o parcialmente?.....

Sistema RESPIRATORIO:

7. ¿Usa usted en este momento oxígeno en su domicilio?: SI () NO ()
8. Cuando usted camina o hace sus actividades en el hogar: ¿se siente cansado o tiene dificultad para respirar? SI () NO ()
9. Luego del alta por COVID-19. ¿el médico le indicó inhaladores? SI () NO ()

Si la respuesta es SI, indique cuál de los siguientes:

- a. Salbutamol
- b. Bromuro de Ipratropio
- c. Salmeterol + fluticasona

d. Otros

¿Antes del COVID-19 usted usaba o ha usado estos medicamentos?
SI () NO ()

10. Después del alta de COVID-19. ¿Sufre episodios de tos persistente?
SI () NO ()

11. ¿El médico le indicó algo para su Tos? : SI () NO ()

Si la respuesta es SI, indique cuál de los siguientes:

- a. Dextrometofano
- b. Ambroxol
- c. Fluimucil
- d. Otros: (describalo)

Aparato CARDIOVASCULAR:

12. Después del COVID-19, ¿siente dolor de pecho constante? SI () NO ()

13. ¿Sufre usted de latidos cardiacos rápidos que antes del COVID-19 no sentía? SI () NO ()

14. Durante la hospitalización por COVID-19, ¿tuvo el paciente algún problema cardiaco? : SI () NO ()

Sistema MUSCULOESQUELETICO:

15. Luego de su alta de COVID-19, ¿Ha tenido episodios de dolores musculares y estos han sido frecuentes? SI () NO ()

¿En qué lugar?, podría nombrarlos: _____

16. ¿Ha tenido dolor de espalda baja y/o alta? SI () NO ()

17. ¿Alguna otra molestia muscular?, SI (), NO()

NEUROPSIQUIÁTRICOS:

18. ¿A partir del covid-19, actualmente tiene sentimientos de tristeza y desanimo? SI () NO ()

19. ¿A partir del covid-19, actualmente tiene sentimientos de ansiedad y de miedo a perder el control? SI () NO ()

20. Después del COVID-19, ¿Tiene dificultad para recordar las cosas?
SI () NO ()

Agradecemos mucho su participación.

ANEXO 2: MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala de medición	Tipo de variable	Unidad de medida
Diabetes Mellitus	Enfermedad crónica metabólica, caracterizada por hiperglucemia y por un déficit de insulina ya sea por resistencia o producción ⁶ .	Presencia del diagnóstico de DBT en historia clínica y/o afirmación por parte del paciente durante la llamada telefónica.	SI NO	Nominal	Categórica dicotómica	---

Secuelas	Persistencia de uno o más signos o síntomas, posterior a las 12 semanas del inicio de infección por SARS COV 2 ⁴⁸ .	Neurológica: 1. Hemiparesia 2. Cuadriparesia 3. Anosmia y/o Ageusia	SI NO	Nominal	Categórica dicotómica	---
		Respiratoria: 1. Disnea al reposo 2. Disnea al caminar en la casa. 3. Episodios repetidos de tos.	SI NO			
		Cardiovascular: 1. Dolor torácico 2. Palpitaciones	SI NO			
		Musculo esqueléticas: 1. Dolor muscular generalizado.	SI NO			

		Síntomas generales: Falta de apetito, problemas para dormir, sensación de falta de energía para hacer actividades, desanimo/animo depresivo.	SI NO			
--	--	--	----------	--	--	--