

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título: Influencia de la infección por SARS-COV2 en el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y diabetes mellitus de nueva aparición

Alumna: Bernabeu González de la Higuera, Itziar María

Tutor: Soler Torro, José Manuel

Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria

Curso: 2020-2021

ÍNDICE

1. Resumen (máximo 300 palabras) y palabras clave (o MESH) en castellano y en inglés.
2. Pregunta de investigación.
3. Pregunta en formato PICO.
4. Antecedentes y estado actual del tema.
5. Justificación del estudio.
6. Hipótesis.
7. Objetivos de la investigación.
8. Materiales y métodos.
 - Tipo de diseño y población diana.
 - Criterios de inclusión y exclusión.
 - Cálculo del tamaño de la muestra.
 - Método de muestreo y recogida de datos.
 - Variables: Definición de las variables, categorías, unidades.
 - Descripción de la intervención, si la hubiera.
 - Descripción del seguimiento, si lo hubiera.
 - Estrategia de análisis estadístico: test y procedimientos. Programa estadístico.
9. Aplicabilidad y utilidad de los resultados si se cumpliera la hipótesis.
10. Estrategia de búsqueda bibliográfica.
12. Limitaciones y posibles sesgos.
13. Posibles problemas éticos. Ley de protección de datos.
14. Calendario y cronograma previsto para el estudio.
15. Personal que participará en el estudio y cuál es su responsabilidad.
16. Instalaciones e instrumentación, si fuera necesario.
17. Presupuesto.
18. Bibliografía

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

1.1 Resumen

La COVID-19, infección provocada por el microorganismo SARS-COV2 y detectada en diciembre del año 2019, se caracteriza principalmente por ocasionar un cuadro respiratorio, sin descartar afectaciones a nivel de otros aparatos y sistemas. Algunos trabajos plantean la hipótesis de un posible efecto diabético de la infección, ya sea por afectación del páncreas exocrino o bien por alteraciones metabólicas secundarias a la infección.

El presente estudio plantea la posibilidad de que la infección por COVID-19 pueda provocar en los sujetos alteraciones en el metabolismo de la glucosa que puedan provocar diabetes mellitus de nueva aparición. Para ello, se diseña un proyecto observacional de cohortes, estableciendo dos grupos de pacientes, uno con antecedente de infección y otro sin el mismo, realizando determinaciones a los tres meses y a los seis meses del reclutamiento y estableciendo un contraste de hipótesis a fin de establecer diferencias entre ambos grupos.

Con este trabajo se pretende esclarecer cómo el virus afecta al organismo, abriendo paso a otros futuros proyectos de investigación. Si se corroborara la hipótesis, se podría plantear un diagnóstico precoz de diabetes mellitus en pacientes que han padecido infección por SARS-COV2, condicionando un inicio de tratamiento precoz a fin de prevenir complicaciones futuras.

1.2 Palabras clave (MeSH): Diabetes Mellitus, COVID-19, Coronavirus Infections / Infecciones por coronavirus.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los pacientes diagnosticados de infección por SARS-COV2 (COVID-19) presentan mayor incidencia de desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa que aquellas personas que no han padecido la infección?

3. PREGUNTA EN FORMATO PICO

Pacientes: pacientes diagnosticados de SARS-COV2

Intervención: no existe

Comparación: pacientes sin diagnóstico de SARS-COV2

Resultados: registro de niveles de glucosa capilar en ayudas en días aleatorios, sobrecarga oral de glucosa y muestras sanguíneas de glucosa y hemoglobina glicosilada a los tres meses y a los seis meses del diagnóstico de infección por SARS-COV2.

4. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) ha supuesto un antes y un después en la sociedad actual, tanto en el ámbito sanitario como económico y social. En diciembre de 2019, científicos chinos publican una serie de casos sobre pacientes que desarrollan neumonías bilaterales provocadas por un microorganismo desconocido, secuenciado apenas un mes después, al que se nombra como SARS-COV2, del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*, causante de la enfermedad denominada COVID-19^{1,2}.

SARS-COV2 afecta a numerosos aparatos y sistemas, siendo predominante el aparato respiratorio pero sin desmerecer otros tantos como sistema nervioso, endocrino o digestivo. Además, diversas condiciones y comorbilidades empeoran el pronóstico de la COVID-19 como son la edad avanzada, el ser varón, la obesidad, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) y presentar antecedentes de enfermedad cardiovascular, entre otras³⁻⁴.

La DM, en especial la de tipo 2, es otra pandemia de nuestros tiempos, estimándose su prevalencia en España en torno al 13.8% según el estudio Di@bet.es. Esta enfermedad empeora el pronóstico de la COVID-19, asociándose a mayores tasas de complicaciones y mortalidad⁵.

Se ha observado que la infección altera los niveles de glucemia en sangre⁶, sin haber podido todavía establecer las causas de esta relación ni cómo SARS-COV2 interviene en el metabolismo de la glucosa y si pudiera tener efecto diabetogénico.

Algunos trabajos intentan dilucidar la relación existente entre la COVID-19 y la diabetes mellitus ya que se sospecha que no solo existe una relación en términos de empeoramiento de pronóstico y mortalidad sino que impresiona que el vínculo entre ambas patologías es más complejo, postulando la posibilidad de que la infección pueda propiciar el desarrollo de transformaciones metabólicas, atendiendo a dos principales hipótesis⁷: como resultado de la respuesta inmunológica propiciada por la infección, o bien por afectación directa del virus a órganos metabólicos como el páncreas.

Por un lado, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ya diagnosticada, la COVID-19 produce una serie de alteraciones a nivel metabólico⁶ como son un mayor número de hiperglucemias, cetosis, cetoacidosis e hiperosmolaridad que precisan altas dosis de insulina⁸⁻¹⁰, habiéndose observado estos fenómenos además en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes mellitus^{8,10}, desconociendo si dichas alteraciones se prolongan en el tiempo o desaparecen cuando se resuelve la infección. Además, otros mecanismos celulares como el aumento de citoquinas inflamatorias y reactantes inflamatorias provocadas por la infección, puede generar alteraciones que afecten al metabolismo glucolipídico, propiciando el desarrollo de hiperglucemia.

Por otro lado, se ha planteado la hipótesis de que la infección por SARS-COV2 pueda ser el sustrato sobre el que se desarrolle diabetes mellitus de nueva aparición, dado que algunos trabajos¹¹⁻¹³ han objetivado nuevos diagnósticos durante la pandemia.

Uno de los principales argumentos que apoyan de esta teoría es la afectación del páncreas endocrino por la enfermedad. El virus emplea principalmente el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) como puerta de entrada a las células, donde actúa y replica¹²⁻¹⁵ al igual que SARS-COV1¹⁶.

En diversos estudios, se ha valorado mediante técnicas de biología molecular e inmunohistoquímica, la presencia de dicho receptor en diversos tejidos y el páncreas se estipula como uno de ellos^{17,18}. De igual modo, existe en la bibliografía trabajos que relacionan este hecho con otras infecciones virales como SARS-COV1¹⁶, citomegalovirus, rubeola, enterovirus o el virus de Epstein-Barr¹⁹, precisamente mediante la desdiferenciación de la célula beta-pancreática²⁰.

Concretamente, el trabajo de Muller et al.¹⁸ muestra que las células endopaneáticas expresan receptor de la ECA2, con diferentes isoformas, así como el receptor TMPRSS-2, también valorado como diana para el SARS-COV2. Además, este trabajo muestra la replicación viral in vitro gracias a la detección de la partícula viral (S) y la proteína de nucleocápside (N) tanto in vitro como en órganos de donante cadáver, objetivando diversos cambios celulares y transcripciones tras la acción de la infección, afectando a la integridad de la célula beta y provocando una peor respuesta a los niveles sanguíneos de glucosa. Además, la COVID-19 puede manifestarse como pancreatitis^{18,21} o bien alterar niveles enzimáticos²². Sin embargo, otros trabajos rebaten esta hipótesis, al no haber hallado receptores para ECA en las célula beta del endopáncreas, mientras que sí los han objetivado en células exopaneáticas, concretamente en el epitelio ductal^{23,24}.

En resumen, la posible relación entre la infección por SARS-COV2 y el desarrollo futuro de diabetes mellitus, está aún por dilucidar y son necesarios estudios para poder corroborar si las hipótesis establecidas son ciertas.

5. JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus constituye, al igual que la COVID-19, una pandemia en nuestro tiempo. Esta enfermedad constituye uno de los más importantes factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, provocando aumento de morbilidad global así como un gran gasto en recursos, tanto sanitarios como económicos. Su abordaje diagnóstico y el inicio de tratamiento precoz resulta fundamental a fin de prevenir las complicaciones asociadas en forma de eventos macrovasculares como cardiopatía isquemia y enfermedad cerebrovascular.

La importancia del presente trabajo radica en intentar esclarecer la posible relación entre la infección por SARS-COV2 con el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y el diagnóstico de diabetes mellitus, apoyando otros proyectos existentes sobre el tema actualmente como es el proyecto CoviDIAB, registro cuyo principal objetivo es establecer la existencia de nuevos diagnósticos de diabetes mellitus tras la infección así como estudiar el posible efecto diabetógeno del virus.

En este estudio, planteamos el seguimiento de pacientes que han padecido COVID-19 a lo largo de seis meses, realizando mediciones sobre metabolismo glucémico, a fin de detectar si, finalmente, la infección se relaciona con mayor incidencia de hiperglucemia, elevación de hemoglobina glicosilada, aumento de glucemia tras sobrecarga oral de glucosa, y poder corroborar si se cumplen criterios diagnósticos para diabetes mellitus.

6. HIPÓTESIS

La infección por SARS-COV2 provoca alteraciones en el metabolismo de la glucosa, ocasionando mayor riesgo de aparición de hiperglucemia, aumento de cifras de hemoglobina glicosilada, y diagnóstico de diabetes mellitus tras resolución de la infección.

7. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

El objetivo principal del presente trabajo es comparar la incidencia de diabetes mellitus en pacientes que han padecido infección por SARS-COV2 frente a aquellos que no han pasado la infección, determinando glucemia basal en ayunas, hemoglobina glicosilada y glucemia tras sobrecarga oral de glucosa, todo ello al tercer mes y a los seis meses del diagnóstico de infección.

Como objetivos secundarios, se pretende conocer, también de forma comparativa:

- Características basales de la muestra
- Desarrollo de evento cardiovascular mayor durante el seguimiento
- Necesidad de inicio de tratamiento antidiabético durante el seguimiento
- Antecedentes familiares de diabetes mellitus
- Necesidad de hospitalización o de corticoterapia por COVID-19

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Tipo de diseño y población diana

Se plantea un estudio observacional, sin intervención, de cohortes prospectivo cuya población diana son pacientes pertenecientes a un centro de salud.

Se realizó una búsqueda activa de pacientes que habían sido diagnosticados de COVID-19 durante el tiempo de reclutamiento del estudio, obteniendo un grupo control de pacientes con similares características demográficas pero que no habían sido diagnosticados de la infección.

8.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Usuarios con historia clínica activa
- Diagnóstico confirmado con test válido (test antígeno y/o PCR positivos) para SARS-COV2 para incluir en la cohorte de paciente con antecedente de COVID-19
- No presentar diagnóstico confirmado con test válido para SARS-COV2, ni presentar antecedente de aislamiento por contacto estrecho con caso confirmado para incluir en la cohorte de paciente sin antecedente de COVID-19.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus tipo 2.
- Diagnóstico previo de intolerancia a la glucosa o alteración de la glucosa en ayunas.
- Tratamiento hipoglucemiante activo.

8.3 Cálculo del tamaño de la muestra

Se empleará la calculadora de tamaño muestral GRANMO²⁵. Considerando que el objetivo principal del estudio es determinar si existen diferencias en la incidencia de diabetes entre los grupos (proporción de pacientes sanos que pasan a ser diabéticos), asumiendo un error alfa de 0.05, error beta 0.2, y presuponiendo como incidencia anual de diabetes del 6%, son necesarios 693 sujetos para detectar una diferencia igual o superior al 3%, estimando una tasa de pérdidas de seguimiento del 20%.

8.4 Método de muestreo y recogida de datos

Se realizará un muestreo aleatorizado, incluyendo en el grupo de casos todos aquellos pacientes que, durante el periodo de reclutamiento, son diagnosticados de COVID-19 y cumplen los criterios de inclusión, sin cumplir ningún criterio de exclusión.

Para componer el grupo control, conforme se realice el reclutamiento de los casos, empleando el programa Alumbra disponible en el sistema informático de la Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana, un paciente control para realizar un apareamiento 1 a 1. Cada investigador introducirá, dentro de los términos de búsqueda del programa Alumbra, el sexo, intervalo de edad y las patologías recogidas en las variables del cuaderno de datos para encontrar, dentro de su cupo de pacientes, otro paciente que tenga características similares para poder realizar el apareamiento, contactando telefónicamente con el mismo para informarle sobre si desea participar en la cohorte de controles del proyecto. Para el reclutamiento de los pacientes de la cohorte COVID-19, al diagnóstico de la infección, se informará de la posibilidad de participar en el estudio.

Se entregará una hoja de información sobre el proyecto (anexo 1) y el consentimiento informado (anexo 2) para leer previamente. Si el paciente acepta, firmará el consentimiento informado y se incluirá en la cohorte correspondiente (control o caso COVID-19). Se realizará una primera valoración, recopilando todas las variables establecidas en el cuaderno de recogida de datos (anexo 3).

Se citará al sujeto a los tres meses y a los seis meses del reclutamiento para realizar las determinaciones analíticas, rellenando la hoja de cumplimiento de datos.

Posteriormente, se emplearán empleará los datos recogidos en formato SPSS para realizar el análisis estadístico.

8.5 Variables: Definición de las variables, categorías y unidades

VARIABLES PRINCIPALES

- Variable independiente principal: antecedente de infección por SARS-COV 2, expresado en sí o no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Variable dependiente principal: Cumplir criterios diagnósticos de diabetes mellitus, (variable cualitativa nominal dicotómica) a los tres y a los seis meses del diagnóstico de infección por SARS-COV2.

VARIABLES SECUNDARIAS

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- Edad, expresada en años (variable cuantitativa discreta)
- Sexo, expresado en varón o mujer (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Peso, expresado en kilogramos (variable cuantitativa continua)
- Altura, expresada en centímetros (variable cuantitativa continua)
- Índice de masa corporal (IMC), calculado según la relación entre peso y talla, expresado en kg/cm² (variable cualitativa ordinal con cuatro categorías)
- Perímetro abdominal, expresado en centímetros (variable cuantitativa continua)

VARIABLES CLÍNICAS

- Necesidad de ingreso en hospitalización por SARS-COV2, expresado en sí o no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Necesidad de tratamiento con corticoides durante la infección por SARS-COV2, expresado en sí o no (variable cualitativa nominal dicotómica). Indicar principio activo, dosis y duración.
- Necesidad de inicio de tratamiento antidiabético durante el periodo de seguimiento del estudio, expresado en sí o no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Antecedentes familiares de diabetes mellitus de cualquier tipo, expresado en sí o no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- Diagnóstico de evento cardiovascular mayor (infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) durante el seguimiento, expresado en sí o no (variable cualitativa nominal dicotómica)

VARIABLES SOBRE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Determinación de analítica sanguínea realizada tras 8 horas de ayuno de glucemia basal, expresada en mg/dl (variable cuantitativa discreta) a los tres meses del diagnóstico de SARS-COV2.
- Determinación de analítica sanguínea realizada tras 8 horas de ayuno de glucemia basal, expresada en mg/dl (variable cuantitativa discreta) a los seis meses del diagnóstico de SARS-COV2.

- Determinación de glucemia a las 2 horas de test de sobrecarga oral con 75gr de glucosa expresada en mg/dl (variable cuantitativa discreta) a los tres meses del diagnóstico de SARS-COV2.
- Determinación de glucemia a las 2 horas de test de sobrecarga oral con 75gr de glucosa expresada en mg/dl (variable cuantitativa discreta) a los seis meses del diagnóstico de SARS-COV2.
- Cifras de hemoglobina glicosilada, expresadas en tanto por ciento (%) (variable cuantitativa discreta) a los tres meses del diagnóstico de SARS-COV2.
- Cifras de hemoglobina glicosilada, expresadas en tanto por ciento (%) (variable cuantitativa discreta) a los seis meses del diagnóstico de SARS-COV2.

8.6 Descripción de la intervención, si la hubiera

En el presente proyecto no se realizará intervención alguna.

8.7 Descripción del seguimiento, si lo hubiera

Tras el reclutamiento, se citará a los participantes a los tres y a los seis meses en el Centro de Salud para realizar dos analíticas sanguíneas con las variables a estudio.

8.8 Estrategia de análisis estadístico: test y procedimientos. Programa estadístico a utilizar.

Todos los datos recogidos serán procesados con el software IBM SPSS Statistics versión 27.0. En primer lugar, se realizará el análisis descriptivo de la muestra, incluyendo las características basales de la misma y los datos recogidos durante las visitas. En función del tipo de variable, cualitativa o cuantitativa, se utilizarán estadísticos estándar.

Posteriormente, se desarrollará la estadística inferencial con el análisis bivalente, realizando el contraste de hipótesis. Por un lado, se comparará la proporción de pacientes que desarrollan diabetes a los tres y a los seis meses en la cohorte control y en la cohorte COVID-19, empleando el test de Chi-cuadrado para comparar proporciones. Por otro lado, se compararán ambas cohortes con los niveles de glucemia basal, hemoglobina glicada y glucemia tras sobrecarga oral de glucosa empleando el test de la T de Student para comparación de medias.

Se establecerá un nivel de significación estadística del 5% para establecer si las diferencias entre ambos grupos son o no estadísticamente significativas con un 95% de confianza.

Finalmente, desarrollaremos un análisis multivariante para valorar el efecto del resto de variables, estableciendo como variable respuesta dicotómica el cumplir criterios diagnósticos de diabetes mellitus a los tres y a los seis meses, planteando una regresión logística con el resto de variables recogidas.

De igual modo, plantearemos una regresión lineal para los niveles de glucemia basal, hemoglobina glicada y glucemia tras sobrecarga oral de glucosa para comparar con el resto de variables recogidas. Agruparemos cada variable diagnóstica de diabetes mellitus en dos categorías para determinar si cumple niveles diagnósticos o no (glucemia basal < 126 mg/dl o ≥ 126 mg/dl (diagnóstico si presente en las dos determinaciones), hemoglobina glicosilada $< 6,5\%$ o $\geq 6,5\%$ diagnóstico si presente en las dos determinaciones) y glucemia a las 2 horas tras sobrecarga oral < 200 mg/d o ≥ 200 mg/dl (diagnóstico si presente en las dos determinaciones).

10. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS SI SE CUMPLIERA LA HIPÓTESIS

El presente trabajo plantea la hipótesis de que los pacientes que padecen infección por SARS-COV2 presentan alteraciones en el perfil glucémico y mayor probabilidad de desarrollo de diabetes mellitus por mecanismos aún no dilucidados, como se expone en la introducción.

El conocimiento de cómo la infección puede afectar al metabolismo de la glucosa plantea como ventaja principal el poder realizar un cribado de estas alteraciones en los pacientes, a fin de diagnosticarlas e iniciar un tratamiento de forma precoz, evitando la aparición de complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus.

Por otro lado, ayuda a seguir dilucidando cómo la infección afecta al organismo, ampliando su espectro de presentaciones y de posibles complicaciones a medio y largo plazo. Con el análisis de las variables complementarias, se podrán plantear futuras hipótesis y proyectos de investigación.

11. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la búsqueda bibliográfica, se han empleado los principales Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) o Medical Subject Headings (MeSH): Diabetes Mellitus (DeCS y MeSH), COVID-19 (MeSH) y Coronavirus Infections / Infecciones por coronavirus (DeCS)

Se ha realizado una primera búsqueda en PubMed y empleando ((diabetes mellitus[MeSH Terms]) AND (covid 19 [All Fields])), obteniendo más de 1500 publicaciones por lo que hemos acotado modificando el primer término y buscando ((new onset diabetes mellitus [All Fields]) AND (covid-19 [All Fields])) obteniendo 123 resultados, de los que se seleccionaron los que tienen más relevancia para el proyecto.

12. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS

El presente proyecto presenta diversas limitaciones, siendo algunas las de los estudios observacionales de cohortes como el tiempo de seguimiento necesario y la posibilidad de pérdidas por defunción o abandono del seguimiento.

Por otro lado, cualquier proceso infeccioso o inflamatorio puede elevar por sí mismo la glucemia debido a alteraciones a nivel molecular y endocrino, como la participación de citoquinas o la elevación refleja del cortisol. Además, tampoco está claro sí, en caso de corroborarse la hipótesis, el tipo de diabetes que se desarrollaría sería tipo 1 y precisaría de insulino terapia, tipo 2 o bien un subtipo desconocido. En relación a las posibles consecuencias de la infección por SARS-COV2, dado el poco tiempo de evolución de la enfermedad, no podemos establecer de forma sólida ni cómo es la afectación metabólica ni tampoco su implicación en la posible destrucción de célula beta-pancreática.

13. POSIBLES PROBLEMAS ÉTICOS. LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS

Este proyecto ha sido admitido a trámite por la Oficina de Investigación Responsable (OIR) de la Universidad Miguel Hernández de Elche a fecha 5 de junio de 2021, con código de Investigación Responsable (COIR) TFM.MPA.JMST.IMBGDLH.210605. Se solicitará la aprobación del proyecto de investigación al Comité de Ética de la Investigación del Área de Salud al que pertenezcan los Centros de Salud participantes.

Tras informar al paciente candidato a participar en el proyecto y resolver las dudas pertinentes, se solicitará el consentimiento informado por escrito para su inclusión en el estudio, respetando las normas internacionales para la realización de estudios epidemiológicos, según la Declaración de Helsinki y las Guías sobre Ética de Estudios Epidemiológicos.

El manejo de los datos de carácter personal de los participantes se ajustará a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre.

14. CALENDARIO Y CRONOGRAMA PREVISTO PARA EL ESTUDIO

El proyecto se llevará a cabo entre los meses de septiembre del 2021 y septiembre de 2022 (tabla 1). Durante el mes de septiembre, se presentará el trabajo al Comité de Ética de la Investigación del Área de Salud de los Centros de Salud participantes. Una vez aprobado, se iniciará el reclutamiento de los participantes, así como las valoraciones a los tres y a los seis meses, prolongando esta fase del trabajo entre los meses de octubre de 2021 y mayo de 2022. En junio de 2022 se revisará la base de datos para detectar datos perdidos y revisar posibles errores. En julio de 2022 se procederá al análisis de los mismos y a la obtención de resultados. En agosto y septiembre de 2022 se finalizará la redacción del proyecto.

Año	2021				2022								
	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Aprobación Comité de Ética	■												
Reclutar y recoger datos		■	■	■	■	■	■	■	■				
Revisión de la base de datos										■			
Análisis estadístico y revisión de resultados											■		
Redacción del proyecto												■	■

Tabla 1: cronograma del proyecto

15. PERSONAL PARTICIPANTE

El personal que va a participar en el presente proyecto es el personal sanitario del centro de salud que participe en el proyecto. Se nombrará a los investigadores principales, quienes actuarán como directores del trabajo y se encargarán de hacer cumplir el cronograma establecido.

Por un lado, médicos adjuntos y médicos internos residentes de Medicina Familiar y Comunitaria que desarrollen su actividad asistencial en el mismo serán los encargados de realizar el reclutamiento y rellenar los formularios con las variables del sujeto.

Por otro lado, el personal de enfermería y auxiliares se encargarán de realizar la recogida de datos antropométricos y de citar y extraer las analíticas sanguíneas.

Posteriormente, se asignará a tres miembros del equipo con conocimientos informáticos la tarea de registrar las variables en formato electrónico en la hoja de base de datos creada para tal fin. Finalmente, un miembro del equipo con conocimientos en manejo del software estadístico se encargará de realizar el análisis y de redactar los resultados. Finalmente, los investigadores principales elaborarán el documento final del estudio.

16. INSTALACIONES E INSTRUMENTACIÓN

La atención y el desarrollo del proyecto y de las visitas de control se realizará de forma habitual en el centro de Atención Primaria al que esté adscrito el participante, realizando las valoraciones en la consulta médica y la extracción de pruebas complementarias en los dispositivos de enfermería habituales. Se acordarán las visitas según el horario habitual del centro. Serán necesarias consultas con ordenador que dispongan de acceso a los programas informáticos de registro y consulta de historia clínica.

Como instrumentación, serán necesarios los cuadernos de recogida de datos y el material necesario para la extracción de analítica sanguínea, realización del test de sobrecarga oral de glucosa, peso, tallímetro y cinta métrica. Para el análisis de datos, serán necesarios ordenadores que dispongan del programa informático IBM SPSS Statistics versión 27.0.

17. PRESUPUESTO

Categoría	Total 1 año
1. Gastos personal	
Gastos personal	0 euros
2. Gastos material	
Medidas antropométricas (peso, talla, perímetro abdominal)	0 euros
Determinaciones analíticas y test de sobrecarga oral	0 euros
3. Equipamiento informático	
Licencia IBM SPSS Statistics versión 27.0	95.53 x 2 meses: 191.06 euros
4. Gastos de publicación	
Artículo Open Access	1500 x 2 artículos: 3000 euros
Coste total del proyecto	3191.06 euros

Tabla 2: presupuesto y coste total del proyecto

18. BIBLIOGRAFÍA

¹Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. NEJM [Internet]. 2020 [2021]; 382:727–33. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>

²Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med [Internet]. 2020 [2021]; 26:450–2. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>

³Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. Eur Respir J [Internet]. 2020 [2021]; 57(6). Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/03/17/13993003.00547-2020>

⁴Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet [Internet]. 2020 [2021]; 395:1054–62. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)

⁵Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev [Internet]. 2020 [2021]; 36 (7). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3319>

⁶Chen J, Wu C, Wang X, Yu J, Sun Z. The impact of COVID-19 on blood glucose: a systematic review and meta-analysis. Front. Endocrinol [Internet]. 2020 [2021]; 11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7570435/>

⁷Muniangi-Muhitu H, Akalestou E, Salem V, Misra S, Oliver NS, Rutter GA. Covid-19 and Diabetes: A Complex Bidirectional Relationship. Front. Endocrinol. [Internet]. 2020 [2021]; 11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7578412/>

⁸Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. [Internet]. 2020 [2021]; 22(10):1935-1941. Disponible en: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14057>

⁹Accili, D. Can COVID-19 cause diabetes?. *Nat Metab* [Internet]. 2021 [2021]; 3:123–125. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s42255-020-00339-7>

¹⁰Somasundaram N, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama P, Dissanayake H, Yogendranathan N, et al. The Impact of SARS-Cov-2 Virus Infection on the Endocrine System. *J Endocr Soc*. [Internet]. 2020 [2021]; 4(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337839/>

¹¹Ebekozien A, Noor N, Gallagher M P, Alonso G. Type 1 diabetes and COVID-19: preliminary findings from a multicenter surveillance study in the U.S. *Diabetes Care*. [Internet]. 2020 [2021]; 43(11):83–85. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/43/8/e83>

¹²Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. *Diabetes Care*. [Internet]. 2020 [2021]; 43(11):170-171. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/43/11/e170.long>

¹³Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. [Internet]. 2020 [2021]; 14(6):2211-2217. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7669477/>

¹⁴Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin–angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 [2021]; 15(4):166–9. Disponible en: [https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760\(04\)00056-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276004000566%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760(04)00056-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276004000566%3Fshowall%3Dtrue)

¹⁵Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically

proven protease inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020 [2021]; 181(2):271-280. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30229-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420302294%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30229-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420302294%3Fshowall%3Dtrue)

¹⁶Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* [Internet]. 2010 [2021]; 47(3): 193-199. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7088164/>

¹⁷Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* [Internet]. 2003 [2021]; 426:450–4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature02145>

¹⁸Müller JA, Grob R, Conzelmann C, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab* 3, 149–165 (2021). Müller JA, Grob R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* [Internet]. 2021 [2021]; 3(2):149-165. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s42255-021-00347-1>

¹⁹Petzold A, Solimena M, Knoch KP. Mechanisms of Beta Cell Dysfunction Associated With Viral Infection. *Curr Diab Rep.* [Internet]. 2015 [2021]; 15(10):73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26280364/>

²⁰Oshima M, Knoch KP, Diedisheim M, Petzold A, Cattan P, Bugliani M, et al. Virus-like infection induces human β cell dedifferentiation. *JCI Insight.* [Internet]. 2018 [2021]; 8(3):97732. Disponible en: <https://insight.jci.org/articles/view/97732>

²¹Akarsu C, Karabulut M, Aydin H, Sahbaz NA, Dural AC, Yegul D, et al. Association between Acute Pancreatitis and COVID-19: Could Pancreatitis Be the Missing Piece of the Puzzle about Increased Mortality Rates?. *J Invest Surg.* [Internet]. 2020 [2021]; 2:1-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33138658/>

²²Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.*

[Internet]. 2020 [2021]; 18(9):2128-2130. Disponible en: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(20\)30537-1/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(20)30537-1/fulltext)

²³Coate KC, Cha J, Shrestha S, Wang W, Gonçalves LM, Almaça J, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Factors ACE2 and TMPRSS2 Are Expressed in the Microvasculature and Ducts of Human Pancreas but Are Not Enriched in β Cells. Cell Metab. [Internet]. 2020 [2021]; 32(6):1028-1040. Disponible en: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(20\)30601-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS155041312030601X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(20)30601-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS155041312030601X%3Fshowall%3Dtrue)

²⁴Kusmartseva I, Wu W, Syed F, Van Der Heide V, Jorgensen M, Joseph P, et al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. Cell Metab. [Internet]. 2020 [2021];32(6):1041-1051. Disponible en: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(20\)30600-8?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413120306008%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(20)30600-8?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413120306008%3Fshowall%3Dtrue)

²⁵Calculadora de tamaño muestral GRANMO. [Internet]. Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders - Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, Spain. 2012 [junio 2021]. Disponible en: <https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>

ANEXOS

Anexo 1: Hoja de información para el paciente

Título: Influencia de la infección por SARS-COV2 en el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y diabetes mellitus de nueva aparición

En el Centro de Salud _____ se está realizando un estudio en el que se le invita a participar después de que haya leído la información que se le facilita en estas páginas, y haya consultado y aclarado todas las dudas.

El presente trabajo pretende esclarecer la posible relación entre la infección por SARS-COV2 con el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y el diagnóstico de diabetes mellitus. Para ello, planteamos el seguimiento de pacientes que han padecido COVID-19 a lo largo de seis meses, realizando mediciones sobre metabolismo glucémico, a fin de detectar si, finalmente, la infección se relaciona con mayor incidencia de hiperglucemia, elevación de hemoglobina glicosilada, aumento de glucemia tras sobrecarga oral de glucosa, y poder corroborar si se cumplen criterios diagnósticos para diabetes mellitus.

Beneficios y riesgos de la participación en el estudio

Usted será tratado según la práctica clínica habitual de su médico. No existen beneficios específicos relacionados con su participación, ni tampoco tendrá un riesgo adicional. El beneficio del estudio proviene de la obtención de datos que completarán el conocimiento de la enfermedad. Este hecho podrá ser usado por la comunidad científica y médica, para establecer nuevas investigaciones y medidas terapéuticas, que redundará, finalmente, en una mejora asistencial.

Carácter voluntario de la participación

Es usted quien tiene que decidir libremente si participar o no, y su médico no tomará partido respecto a la decisión que tome, ni juzgará la misma. Si decide participar en este estudio se le pedirá que firme un formulario de consentimiento escrito. Si elige abandonar el estudio después de decidir su participación (incluida la posibilidad de que sus datos se destruyan y no resulten analizados), no tendrá que explicar los motivos.

Su participación es de carácter voluntario y si decide retirarse del estudio no se alterará su relación con los médicos, ni se producirá ningún perjuicio en su seguimiento clínico ni en su tratamiento.

Confidencialidad de los datos personales

Toda la información relativa al paciente será tratada de forma estrictamente confidencial. El paciente sólo será identificado por un número. El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este ensayo se rige por la Ley Orgánica 15/1999. La confidencialidad de la información se ajustará al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de éstos (RGPD)

Los resultados obtenidos en este estudio se usarán para presentaciones o publicaciones científicas. En el caso de que los resultados de este estudio se publicasen, el nombre del paciente no será nunca mencionado.

Debe saber que este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético y que se realizará cumpliendo la legislación europea y española vigente para este tipo de estudios.

Persona de contacto

Durante todo el estudio podrá formular cualquier pregunta que tenga. Si tiene algún problema o más preguntas sobre el estudio, póngase en contacto con la persona indicada a continuación:

Nombre: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Anexo 2: Consentimiento informado

Título del estudio: Influencia de la infección por SARS-COV2 en el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y diabetes mellitus de nueva aparición

Yo, _____
(nombre y apellidos del paciente)

He recibido la información contenida en la hoja de información al paciente sobre el estudio titulado “Influencia de la infección por SARS-COV2 en el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y diabetes mellitus de nueva aparición”.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el doctor/a _____

Comprendo que mi decisión sobre la participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Entiendo que al acceder a participar en este estudio, consiento en la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de mis datos personales, con respeto del anonimato para fines de atención sanitaria y/o investigación médica.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Recibiré una copia firmada de la hoja de información y del consentimiento informado.

Nombre y apellidos del paciente (en mayúsculas)

Firma

Fecha

Nombre y apellidos del investigador (en mayúsculas)

Firma

Fecha

Usted debe conocer que tiene derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición al uso de sus datos, a la revocación de este consentimiento informado y los nuevos derechos del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD), en vigor desde el 25.05.2018, de limitación y portabilidad. Así mismo, usted tiene derecho de reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD).

Para revocar el presente consentimiento informado debe firmar y fechar a continuación.

Firma para revocación del consentimiento informado: _____

Fecha revocación consentimiento: ___/___/___

Anexo 3: Cuaderno de recogida de datos

Número identificación paciente:

Variables principales

1. ¿Antecedente de infección por SARS-COV2?
 - 0: no.
 - 1: sí.
2. ¿Cumple criterios diagnósticos de diabetes mellitus a los tres meses de inclusión en el estudio?
 - 0: no.
 - 1: sí.
 - 2: desconocido, pérdida de seguimiento.
3. ¿Cumple criterios diagnósticos de diabetes mellitus a los seis meses de inclusión en el estudio?
 - 0: no.
 - 1: sí.
 - 2: desconocido, pérdida de seguimiento.

Variables secundarias

Variables demográficas

4. Fecha de nacimiento (expresada como dd/mm/aaaa):
5. ¿Cuál es el sexo del paciente?
 - 0: varón.
 - 1: mujer.
6. ¿Cuál es el peso del paciente (formato: kilogramos) en el momento de inclusión en el estudio?

7. ¿Cuál es el índice de masa corporal del paciente en el momento de inclusión en el estudio?
- $IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$ (bajo peso/normopeso).
 - $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso).
 - $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad).
8. ¿Cuál es el perímetro abdominal del paciente (formato: centímetros) en el momento de inclusión en el estudio?

Variables clínicas

1. Si el paciente presentó infección por SARS-COV2, ¿precisó ingreso en hospitalización?
- 0: no.
 - 1: sí.
2. Necesidad de inicio de tratamiento antidiabético durante el periodo de seguimiento del estudio, expresado en sí o no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- 0: no.
 - 1: sí.
3. Si el paciente presentó infección por SARS-COV2, ¿precisó de tratamiento con corticoides?
- 0: no.
 - 1: sí.
4. ¿El paciente presenta antecedentes familiares de diabetes mellitus en el momento de la inclusión en el estudio?
- 0: no.
 - 1: sí.
5. Diagnóstico de evento cardiovascular mayor (infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) durante el seguimiento, expresado en sí o no (variable cualitativa nominal dicotómica)
- 0: no.
 - 1: sí.

Variables analíticas

A. A los 3 meses de la inclusión en el estudio

1. Glucemia basal (expresada en mg/dl).
 - < 126 mg/dl
 - \geq 126 mg/dl
2. Hemoglobina glicosilada (expresada en %).
 - < 6,5%
 - \geq 6,5 %
3. Glucemia a las 2 horas tras sobrecarga oral (expresada en mg/dl).
 - < 200 mg/dl
 - \geq 200 mg/dl

B. A los 6 meses de la inclusión en el estudio

1. Glucemia basal (expresada en mg/dl).
 - < 126 mg/dl
 - \geq 126 mg/dl
2. Hemoglobina glicosilada (expresada en %).
 - < 6,5%
 - \geq 6,5 %
3. Glucemia a las 2 horas tras sobrecarga oral (expresada en mg/dl).
 - < 200 mg/dl
 - \geq 200 mg/dl