



ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

Andrea
Valle Rodríguez

Tese de doutoramento

Alteración de distintos
biomarcadores glucémicos y
hematológicos en adultos con
infección por SARS-COV-2.
Estratificación del riesgo de
mortalidad en pacientes
hospitalizados

Santiago de Compostela, 2025

TESIS DOCTORAL

**ALTERACIÓN DE DISTINTOS BIOMARCADORES
GLUCÉMICOS Y HEMATOLÓGICOS EN ADULTOS
CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2.
ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MORTALIDAD
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS**

Autora

Andrea Valle Rodríguez

Director: Santiago Rodríguez-Segade Villamarín

Tutor/a: Manuel Pereiro Ferreiros

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA



AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, han participado varias personas leyendo, corrigiendo y apoyando tanto en los momentos de crisis como en los momentos de felicidad.

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Manuel Pereiro, mi tutor, por todo su apoyo a lo largo de estos años de trabajo.

Al Dr. Santiago Rodríguez-Segade, mi director, porque sin él no hubiese sido posible la realización de esta tesis. Gracias por acogerme en tu grupo de investigación y guiarme a lo largo de todo este tiempo. Por tu paciencia infinita, tus consejos, tu ayuda y tu apoyo siempre que lo he necesitado. Gracias por enseñarme a pensar diferente.

Gracias a todas las personas que se han cruzado en mi camino durante mi etapa de formación en el Hospital de Santiago de Compostela, a Javier, Ernesto, Patricia... En especial a mi compañera Aida, por estar a mi lado a cada paso del camino y no soltarme nunca.

A mi familia, sobre todo a mi madre, porque sin ella nada de lo que he conseguido en la vida hubiese sido posible ni hubiese tenido el mismo valor. Gracias por enseñarme lo que es la resiliencia, el trabajo y el amor. Por ser mi pilar fundamental y por apoyarme incondicionalmente.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:

La doctoranda Andrea Valle Rodríguez declara no tener ningún conflicto de intereses en relación con esta tesis doctoral.

LISTADO PUBLICACIONES:

Publicación 1: Valle A, Rodriguez J, Camiña F, Martínez-Olmos MA, Ortola JB, Rodriguez-Segade S. At-admission HbA_{1c} levels in hospitalized COVID-19 participants with and without known diabetes. *Clin Chim Acta*. 2022;532:188-192.

Año de publicación: 2022.

ISSN: 35660014

DOI: 10.1016/j.cca.2022.05.027

Factor de impacto del año de la publicación: 6.31

Filiación autora: *Andrea Valle Rodríguez*. Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España.

Filiación coautores: *Javier Rodríguez*. Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Santiago de Compostela, España.

Félix Camiña. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Santiago de Compostela, España.

Miguel Martínez-Olmos. Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España.

Juan Ortola. Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España.

Santiago Rodríguez-Segade. Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Santiago de Compostela, España.

Autorización para el uso de la publicación: This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons CC-BY](#) license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. You are not required to obtain permission to reuse this article.

Capítulos en los que se reproducen contenidos de la publicación: Introducción, Hipótesis y objetivos, Herramientas metodológicas, Resultados y Conclusiones.

Contribución de la doctoranda: Andrea Valle contribuyó en la concepción del estudio, en el desarrollo del análisis estadístico y en la escritura del manuscrito.

Publicación 2: Valle A, Rodriguez J, Camiña F, Rodriguez-Segade M, Ortola JB, Rodriguez-Segade S. The oxyhaemoglobin dissociation curve is generally left-shifted in COVID-19 patients at admission to hospital, and this is associated with lower mortality. *Br J Haematol*. 2022;199(3):332-338.

Año de publicación: 2022.

ISSN: 35971642

DOI: 10.1111/bjh.18431

Factor de impacto del año de la publicación: 8.615.

Filiación autora: *Andrea Valle Rodríguez*. Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España.

Filiación coautores: *Javier Rodríguez*. Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Santiago de Compostela, España.

Félix Camiña. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Santiago de Compostela, España.

Miguel Rodríguez-Segade. Grupo de Estructuras Mecánicas. Escuela Técnica Superior de Caminos Canales y Puertos, Universidad de A Coruña, España.

Juan Ortolá. Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España.

Santiago Rodríguez-Segade. Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Santiago de Compostela, España.

Autorización para el uso de la publicación: This Agreement between ANDREA VALLE RODRIGUEZ ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center. **License Number:** 5946581296154.

Capítulos en los que se reproducen contenidos de la publicación: Introducción, Hipótesis y objetivos, Herramientas metodológicas, Resultados y Conclusiones.

Contribución de la doctoranda: Andrea Valle contribuyó en la concepción del estudio, en el desarrollo del análisis estadístico y en la escritura del manuscrito.

RESUMEN:

En este estudio se analiza la relación entre las concentraciones de HbA_{1c}, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y la evolución clínica en pacientes hospitalizados por COVID-19. Se incluye una cohorte de más de 500 pacientes ingresados entre 2020 y 2022, comparando la incidencia y el pronóstico de la enfermedad en personas con y sin diabetes.

Los resultados muestran que un 76,4% de los pacientes sin diabetes conocida presentaron niveles elevados de HbA_{1c} al ingreso, aunque esta alteración no refleja un descontrol glucémico sostenido, ya que sólo el 24,4% tenía glucosa en ayunas alterada. En seguimientos posteriores, los niveles de HbA_{1c} se normalizaron en más del doble de los pacientes, indicando que los valores iniciales no predicen necesariamente la mortalidad hospitalaria.

En cuanto a la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, más del 80% de los pacientes presentaron un desplazamiento de la curva de disociación hacia la izquierda en el momento del ingreso hospitalario, disminuyendo a un 35% a partir del tercer día. Aquellos con un desplazamiento hacia la derecha inicial tuvieron una menor supervivencia, lo que subraya la importancia clínica de este parámetro.

Finalmente, nuestros resultados confirman que las personas con diabetes tienen un menor riesgo de infección por SARS-CoV-2 que aquellas sin diabetes, aunque presentaron tasas significativamente más altas de hospitalización, gravedad y mortalidad relacionadas con COVID-19.

Estos resultados refuerzan la necesidad de medidas preventivas dirigidas a pacientes con diabetes, especialmente en presencia de comorbilidades como la enfermedad renal crónica. Los hallazgos de este estudio contribuyen a una mejor estratificación del riesgo en pacientes hospitalizados por COVID-19 y abren nuevas vías de investigación para comprender las alteraciones metabólicas y fisiológicas asociadas a esta enfermedad.

ABREVIATURAS

- COVID-19:** Enfermedad por coronavirus 19.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
HR: Hazard Ratio.
HbA1c: Hemoglobina glicosilada.
OR: Odds Ratio.
SARS-CoV-2: Coronavirus de tipo 2.
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
P₅₀: Presión parcial de oxígeno necesaria para conseguir una saturación de la hemoglobina del 50%.
CHUS: Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela.
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.
RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.
FG: Glucosa en ayunas.
ADA: Asociación Americana de Diabetes.
O₂: Oxígeno.
AEGIS: A Estrada Glycation and Inflammation Study.
rRT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real.
DCCT: Diabetes Control and Complications Trials.
NGSP: US National Glycohemoglobin Standardization Program.
pCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono.
pO₂: Presión parcial de oxígeno.
p50s: p50 estandarizada.
p50i: p50 *in vivo*.
TELEA: Plataforma tecnológica de asistencia domiciliaria.
SpO₂: Saturación de oxígeno.
PaO₂/FiO₂: Relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.
SD: Desviación estándar.
P valor: Probabilidad de que se produzca el resultado observado.
IC: Intervalo de confianza.
IMC: Índice de masa corporal.
DC: Diabetes conocida.
IQR: Rango intercuartílico.
OMS: Organización mundial de la salud.
PD: Prediabetes.
D: Diabetes.
NG: Normogluceemia.
BGA: Gasometrías arteriales.
CHD: Enfermedad coronaria.
CKD: Enfermedad renal crónica.
Hb: Hemoglobina.
sO₂: Saturación de oxígeno.

ÍNDICE

1. INTRODUCCION	15
1.1 Antecedentes.....	15
1.2 Justificación razonada.....	18
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	23
2.1. HIPOTESIS 1ª:	23
2.1.1 Objetivo:.....	23
2.1.2 Publicación:.....	23
2.2 HIPOTESIS 2ª:	23
2.2.1 Objetivo 1º:	24
2.2.2 Objetivo 2º:	24
2.2.3 Publicación:.....	24
2.3 HIPOTESIS 3ª:	24
2.3.1 Objetivo 1º:	25
2.3.2 Objetivo 2º:	25
3. HERRAMIENTAS METODOLÓGICAS	29
3.1 Construcción de las cohortes de estudio	29
3.1.1 Población para el estudio de la HbA1c en el ingreso hospitalario	29
3.1.2 Poblaciones para el estudio de la curva de disociación de la oxihemoglobina	29
3.1.3 Población para el estudio de la afinidad de la oxihemoglobina post-tratamiento.....	30
3.1.4 Muestras poblacionales para el estudio epidemiológico	30
3.1.4.1 Población con diabetes	30
3.1.4.2 Población sin diabetes	30
3.2 Procedimientos de laboratorio.....	31
3.2.1 SARS-CoV-2	31
3.2.2 Hemoglobina glicada.....	31
3.2.3 Glucemia en ayunas	31
3.2.4 Filtración glomerular y perfil lipídico	31
3.2.5 Gasometría arterial.....	32
3.2.6 p50 estandarizada y p50 in vivo.....	32
3.3 Desenlaces clínicos estudiados	32

3.4 Procedimientos estadísticos.....	33
3.4.1 Análisis descriptivos.....	33
3.4.2 Análisis comparativos	33
3.4.3 Análisis multivariantes	34
4. RESULTADOS	37
4.1 Pacientes hospitalizados por COVID-19: Niveles de HbA _{1c} en el ingreso	37
4.2 Curva de disociación de la oxihemoglobina en pacientes hospitalizados por COVID-19.	43
4.3 Prevalencia de infección por SARS-CoV-2 y tasas de hospitalización en una muestra representativa de gente con diabetes	52
5. DISCUSIÓN	61
5.1 HbA _{1c} en pacientes hospitalizados por COVID-19	61
5.2 Afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en la infección por SARS-CoV-2	62
5.3 Riesgo de infección por SARS-CoV-2 y tasas de hospitalización en gente con diabetes	64
6. CONCLUSIONES	71
6.1 Conclusión 1: Alteraciones en la HbA _{1c} en pacientes con COVID-19 sin diabetes conocida.	71
6.2 Conclusión 2: Variaciones en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en pacientes con COVID-19.....	71
6.3 Conclusión 3: Asociación entre diabetes y COVID-19.....	72
7. BIBLIOGRAFÍA	75
ANEXO I. DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA.....	65
ANEXO II. ÍNDICE DE FIGURAS	91
ANEXO III. ÍNDICE DE TABLAS.....	95

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

1.1 Antecedentes

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha emergido como una grave amenaza para la salud pública a nivel mundial, caracterizada por su rápida propagación y su capacidad para desencadenar una amplia gama de manifestaciones clínicas, desde formas asintomáticas hasta cuadros graves de neumonía con insuficiencia respiratoria aguda^{1,2}. Desde su designación como emergencia sanitaria pública de interés internacional por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 30 de enero de 2020, seguida de su clasificación como pandemia global, la COVID-19 ha tenido un impacto sin precedentes en la salud y la economía mundiales^{1,2}.

El vínculo entre la COVID-19 y la diabetes ha sido objeto de una creciente atención debido a su asociación con desenlaces clínicos adversos. Investigaciones recientes han destacado la influencia significativa de la diabetes en la mortalidad relacionada con la COVID-19, particularmente en el contexto de grandes estudios poblacionales. Entre estos, destaca el estudio realizado en el Reino Unido, que analizó las asociaciones entre la diabetes tipo 1 y tipo 2 y la mortalidad relacionada con la COVID-19 en una muestra representativa de toda la población inglesa³. Este estudio robusto utilizó datos de registros médicos electrónicos y estableció asociaciones mediante análisis ajustados que controlaban múltiples factores de confusión.

Los hallazgos clave de este estudio revelaron que los pacientes con diabetes tipo 2 presentan un riesgo significativamente elevado de mortalidad por COVID-19 en comparación con la población sin diabetes. Específicamente, los pacientes con diabetes tipo 2 y niveles de HbA1c inferiores al 7,5% mostraron una Hazard Ratio (HR) ajustada de 1,31, mientras que aquellos con niveles de HbA1c iguales o superiores al 7,5% alcanzaron una HR de 1,95. Esto subraya la importancia del control glucémico en la mitigación del riesgo de complicaciones graves y mortalidad. En el caso de la diabetes tipo 1, el estudio reportó que el riesgo relativo de mortalidad fue incluso más alto, con una odds ratio (OR) ajustada de 3,51, en contraste con la OR de 2,03 para la diabetes tipo 2, en comparación con individuos no diabéticos⁴. Estos datos destacan que ambas formas de diabetes son factores de riesgo críticos, pero con diferencias en el grado de vulnerabilidad frente a la COVID-19.

Además de estas observaciones generales, también se examinaron subgrupos específicos para identificar factores adicionales que podrían modificar el riesgo⁴. Por ejemplo, se documentó que la combinación de diabetes con otras comorbilidades como la obesidad, la insuficiencia renal crónica y las enfermedades cardiovasculares aumentaba aún más la probabilidad de desenlaces adversos. La interacción entre el control glucémico y otros determinantes como la edad, el sexo y el origen étnico también fue evaluada, destacando que los hombres y los individuos de origen étnico no blanco tenían un riesgo desproporcionadamente alto de mortalidad asociada a la COVID-19.

Una de las contribuciones más relevantes de este trabajo radica en su capacidad para resaltar el papel potencialmente bidireccional de la diabetes en la patogenia y el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2. Por un lado, los niveles de glucosa en sangre persistentemente elevados pueden favorecer un estado inflamatorio crónico, disfunción inmunitaria y estrés oxidativo, que exacerban el curso de la enfermedad. Por otro lado, la infección viral en sí misma puede contribuir al deterioro del control glucémico, creando un círculo vicioso que agrava el pronóstico clínico. Por tanto, el estudio de Barron et al.⁴ proporciona evidencia contundente de que la diabetes, tanto tipo 1 como tipo 2, es un factor independiente de riesgo de mortalidad por COVID-19. Estos resultados subrayan la necesidad de estrategias específicas para la gestión de pacientes diabéticos durante la pandemia, priorizando el control estricto de la glucosa y la identificación temprana de factores de riesgo adicionales para mejorar los desenlaces clínicos en esta población vulnerable.

La identificación de factores de riesgo adicionales que influyen en los resultados clínicos de la COVID-19 en pacientes diabéticos ha sido objeto de investigación activa. Se ha observado que el sexo masculino, la edad avanzada, la insuficiencia renal, el origen étnico no blanco y las comorbilidades como los accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca previos, están asociados con un mayor riesgo de mortalidad en esta población⁵. Además, la severidad de la hiperglucemia, medida por los niveles de HbA1c, ha demostrado ser un factor predictor importante de mortalidad relacionada con la COVID-19, con una mayor mortalidad observada en aquellos con niveles más altos de HbA1c⁵. Los niveles elevados de glucosa en sangre podrían ser un indicador de una diabetes mal controlada, aunque también es posible que los niveles elevados de glucosa en sangre en el ingreso sean debidos a la infección por COVID-19, lo que reflejaría una hiperglucemia por estrés. Un análisis aleatorizado sugiere que los rasgos glucémicos y la diabetes tipo 2 per se no parecen aumentar el riesgo de gravedad de la COVID-19⁶.

La infección por SARS-CoV-2 da lugar a múltiples insuficiencias orgánicas, siendo los pulmones el órgano primario afectado en la mayoría de los casos. El proceso viral patológico, caracterizado por la inflamación y el daño tisular, se inicia en los pulmones y progresa hasta desencadenar el síndrome de dificultad respiratoria aguda, una complicación grave asociada con altos índices de mortalidad. Este deterioro de la función pulmonar reduce significativamente la capacidad de que se produzca el intercambio gaseoso, lo que lleva a una disminución de la captación en los alveolos y provoca hipoxemia severa, un hallazgo común en pacientes hospitalizados con COVID-19. Estudios iniciales, como el realizado en Wuhan, China, identificaron que la hipoxemia era uno de los marcadores más frecuentes de gravedad clínica, con tasas de mortalidad particularmente altas en aquellos que requerían soporte ventilatorio invasivo⁷.

Del mismo modo, datos de Italia, provenientes de una cohorte de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCIs), corroboraron que la hipoxemia grave era un predictor clave de desenlaces adversos, y su manejo constituyó uno de los principales desafíos clínicos en las fases iniciales de la pandemia. En esta cohorte, más del 88% de los pacientes requirieron ventilación mecánica debido a una insuficiencia respiratoria refractaria a los métodos convencionales de oxigenación suplementaria⁸.

Además de los efectos directos en la oxigenación, la fisiopatología de la COVID-19 parece involucrar alteraciones en el transporte de oxígeno en la sangre. Estas alteraciones incluyen cambios en la curva de disociación de la oxihemoglobina, que representa la relación entre la presión parcial de oxígeno y la saturación de oxígeno en la hemoglobina.

Se ha sugerido que, en algunos pacientes con COVID-19, podría haber un aumento compensatorio en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, lo que podría facilitar la captación de oxígeno en los pulmones, pero a expensas de una liberación menos eficiente en los tejidos periféricos⁹. Este fenómeno, aunque intrigante, ha sido motivo de debate en la literatura, ya que los estudios han reportado resultados contradictorios dependiendo de los métodos utilizados, las características de los pacientes incluidos y los grupos control empleados para comparación.

En el análisis de Böning et al.⁹ se destaca que, aunque algunos pacientes mostraron un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación, lo que indica una mayor afinidad por el oxígeno, esta no fue una característica uniforme en todos los casos. Las diferencias observadas pueden deberse a la heterogeneidad en las respuestas fisiológicas individuales, el estado inflamatorio sistémico, y el daño endotelial inducido por la infección viral. Por lo tanto, sigue siendo crucial profundizar en la comprensión de los mecanismos moleculares y bioquímicos que regulan estas alteraciones en la oxigenación, ya que tienen implicaciones directas para el manejo clínico y la optimización de las estrategias terapéuticas.

En resumen, la hipoxemia en la COVID-19 es el resultado de una compleja interacción entre el daño pulmonar directo, los efectos inflamatorios sistémicos y posibles alteraciones en las propiedades funcionales de la hemoglobina. Abordar estas complejidades no solo es clave para mejorar los resultados clínicos en pacientes críticos, sino también para desarrollar intervenciones dirigidas que puedan mitigar el impacto de esta enfermedad en el transporte y la utilización del oxígeno.

La pandemia de COVID-19 también ha sido acompañada por un aumento significativo en la incidencia de diabetes de nueva aparición, lo que plantea interrogantes sobre los mecanismos subyacentes y las implicaciones a largo plazo de esta asociación. Estudios epidemiológicos han documentado un aumento en el riesgo de diabetes entre los individuos diagnosticados con COVID-19, con posibles explicaciones que incluyen la presencia de diabetes no diagnosticada previamente, hiperglucemia inducida por estrés, y efectos directos o indirectos del SARS-CoV-2 en las células beta pancreáticas¹⁰. La persistencia y el pronóstico de la diabetes de nueva aparición después de la infección por COVID-19 continúan siendo áreas de investigación activa, con datos limitados sobre el seguimiento a largo plazo de estos pacientes¹⁰. En un estudio de 1902 personas ingresadas con COVID-19, el 31,2% tenía diabetes preexistente y el 13% tenía diabetes de nueva aparición, que era más común en pacientes más jóvenes y menos frecuente en aquellos de etnia blanca no hispana¹¹. De los supervivientes con diabetes de nueva aparición, el 56,3% continuó teniendo diabetes y el 40,6% retrocedió a normoglucemia o prediabetes, y dos no pudieron ser clasificados en una mediana de seguimiento de 323 días¹¹.

Se ha indicado que la prevalencia agrupada de diabetes entre pacientes con COVID-19 fue del 11,5 %, según una revisión sistemática y metaanálisis de 18 estudios llevada a cabo por Singh et al¹². Esta investigación no solo confirmó la alta prevalencia de diabetes como una comorbilidad entre los pacientes diagnosticados con COVID-19, sino que también evidenció su fuerte asociación con desenlaces clínicos adversos. En particular, los pacientes con diabetes tenían un riesgo significativamente elevado de desarrollar formas graves de COVID-19 en comparación con aquellos sin esta condición. El estudio señaló que la diabetes actúa como un factor de riesgo independiente para complicaciones graves, incluyendo hospitalización prolongada, necesidad de soporte ventilatorio, ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCIs) y mortalidad¹². Este hallazgo destaca la

importancia de incluir a las personas con diabetes dentro de los grupos prioritarios para la monitorización y la intervención clínica durante la pandemia.

Por otro lado, y a pesar del aumento del riesgo de complicaciones graves y mortalidad en pacientes con diabetes infectados por SARS-CoV-2, no se ha identificado evidencia consistente que sugiera una mayor tasa de infección por el virus en personas con diabetes en comparación con la población general. Una revisión exhaustiva realizada por Hartmann-Boyce et al.¹³, que sintetizó los resultados de múltiples revisiones sistemáticas, confirmó que no existe un aumento estadísticamente significativo en la susceptibilidad inicial de las personas con diabetes a contraer la infección. Este análisis resaltó que, aunque los individuos con diabetes son más propensos a experimentar desenlaces clínicos desfavorables tras la infección, su probabilidad de contraer SARS-CoV-2 no es intrínsecamente mayor que la de personas sin diabetes¹³.

Estos hallazgos subrayan la importancia de distinguir entre la vulnerabilidad a la infección y la susceptibilidad a complicaciones graves. En el caso de las personas con diabetes, los riesgos asociados con la COVID-19 se centran en el agravamiento de los síntomas y el pronóstico una vez infectados, en lugar de un riesgo elevado de infección inicial. Este panorama sugiere que el impacto de la diabetes en el curso clínico de la COVID-19 podría estar más relacionado con los efectos metabólicos y sistémicos de la enfermedad subyacente que con un aumento en la exposición o en la infectividad del SARS-CoV-2. Además, los datos disponibles enfatizan la necesidad de un control metabólico estricto en personas con diabetes, tanto para prevenir complicaciones graves como para mitigar los efectos inflamatorios e inmunológicos exacerbados que podrían contribuir al desarrollo de formas graves de COVID-19. Estudios adicionales son necesarios para comprender mejor los mecanismos subyacentes que modulan estas relaciones, con el fin de orientar intervenciones terapéuticas y estrategias de prevención dirigidas a esta población de alto riesgo.

1.2 Justificación razonada

De lo anteriormente expuesto, se deduce que la relación entre la diabetes y la COVID-19 representa un área de investigación crítica y compleja que requiere una comprensión más profunda de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Además, es esencial una evaluación exhaustiva de las estrategias de prevención y tratamiento específicamente dirigidas a esta población vulnerable.

La pandemia de COVID-19 ha puesto de manifiesto la importancia de identificar factores de riesgo que puedan influir en la gravedad y los desenlaces clínicos. En este contexto, la diabetes emerge como una condición de alta relevancia debido a su asociación con complicaciones severas y mayor mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. Estudios previos, como los realizados en Wuhan, China, y en el marco del estudio CORONADO¹⁴, han demostrado que la presencia de diabetes, junto con un control glucémico deficiente, se asocia significativamente con un peor pronóstico. Por ejemplo, Shi et al.¹⁵ y Cariou et al.¹⁴ observaron que las comorbilidades asociadas a la diabetes, como la obesidad, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares, contribuyen a un aumento de la mortalidad en pacientes con COVID-19, resaltando la necesidad de un abordaje integral en esta población.

Este trabajo de tesis doctoral se ha focalizado en el estudio de la infección por SARS-CoV-2 en la diabetes, centrándose en dos aspectos etiopatogénicos controvertidos o poco comprendidos y abordando interrogantes fundamentales en tres ejes principales:

1º) Alteraciones de la hemoglobina glicada en personas sin diabetes al ingreso hospitalario por COVID-19 y su asociación con el desenlace clínico: este tema resulta crucial dado que, aunque la HbA1c es un biomarcador ampliamente utilizado para evaluar el control glucémico crónico, su posible alteración en personas no diabéticas durante una infección aguda como la COVID-19 puede aportar información valiosa sobre los efectos metabólicos del virus.

2º) Alteración de la curva de disociación de la oxihemoglobina en pacientes hospitalizados por COVID-19 y su impacto en el desenlace clínico: esta línea de investigación busca dilucidar cómo el SARS-CoV-2 afecta los mecanismos de transporte y liberación de oxígeno, lo que podría tener implicaciones importantes en la gestión clínica y en la comprensión de la fisiopatología de la hipoxia en estos pacientes.

3º) Evaluación del riesgo de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con diabetes: aunque la literatura ha documentado ampliamente la mayor prevalencia de diabetes entre los casos graves de COVID-19, el riesgo intrínseco de infección en personas con diabetes sigue siendo objeto de debate, siendo esencial para delinear políticas de prevención eficaces.

La prevalencia de diabetes entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 es significativamente alta, como lo demuestran Bradley et al.¹⁶ en su metaanálisis, quienes reportaron que la diabetes estuvo presente en una proporción considerable de los casos graves y fatales. Sin embargo, mientras que se ha investigado extensamente el impacto de la diabetes en los desenlaces de la COVID-19, existe una notable carencia de datos sólidos sobre la prevalencia y las implicaciones de la infección por SARS-CoV-2 en personas previamente diagnosticadas con diabetes. Este vacío de conocimiento resalta la importancia de estudios que evalúen esta relación bidireccional, integrando tanto perspectivas epidemiológicas como mecanismos fisiopatológicos.

Por tanto, el tema central de esta tesis no solo busca avanzar en la comprensión de estas relaciones, sino también proporcionar evidencia que informe la práctica clínica y las políticas de salud pública. El análisis de biomarcadores bioquímicos, como la hemoglobina A1c y la glucosa en sangre, junto con indicadores hematológicos, como la oxihemoglobina, resulta esencial para optimizar las estrategias de intervención dirigidas a reducir la carga de morbilidad y mortalidad asociadas a la COVID-19 en la población diabética.

Finalmente, este trabajo no solo pretende cuantificar el impacto de la diabetes en la pandemia de COVID-19, sino también abordar preguntas aún sin resolver sobre la prevalencia de la COVID-19 en personas con diabetes. Este enfoque integral no solo aporta coherencia al conjunto de la tesis, sino que también contribuye a llenar un vacío crítico en la literatura existente, facilitando una mejor preparación y respuesta ante futuros desafíos de salud pública.

2. HIPOTESIS Y OBJETIVO

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPOTESIS 1ª: *El aumento de la HbA_{1c} en el ingreso hospitalario por COVID-19, no refleja necesariamente un aumento en los niveles de glucemia y necesariamente no es un predictor de un peor desenlace clínico.*

La mayoría de la literatura existente asume que la hiperglucemia en el momento del ingreso aumenta el riesgo de un desenlace adverso, y que la realización de un control glucémico estrecho mejora significativamente el pronóstico de estos pacientes^{17,18}. Es en este contexto, la utilidad de la HbA_{1c} en el momento de la admisión en el hospital, ya que la HbA_{1c} sirve como una medida de la glucemia media durante los 2-3 meses anteriores. Sin embargo, la interpretación de la HbA_{1c} en el momento de la admisión en el manejo de los pacientes con COVID-19 es incierto, ya que algunos estudios muestran una asociación entre la HbA_{1c} y el progreso de la enfermedad, mientras que otros no la encuentran¹⁹⁻²¹.

Además, nuestro interés en el estudio de los marcadores glucémicos (entre ellos la HbA_{1c}) en el momento de la admisión, se debe a que existen pocos estudios que hayan medido la hemoglobina glicada en todos los pacientes (en lugar de sólo en aquellos pacientes diabéticos) y por otra parte, la mayoría de estos estudios son bastante pequeños en cuanto a tamaño muestral, y, en general los datos referentes a la determinación de HbA_{1c} se extraen de la historia clínica y medidos mucho antes del ingreso en el hospital por COVID-19^{5,22-24}.

2.1.1 Objetivo: *Determinar el impacto de la HbA_{1c}, medida en el momento del ingreso hospitalario, sobre el desenlace clínico (días de ingreso, necesidad de UCI y mortalidad), en una amplia muestra de participantes hospitalizados por COVID, obtenidos consecutivamente.*

2.1.2 Publicación: Los datos referentes a este estudio son:

Revista: *Clinica Chimica Acta* 532 (2022);188-192

Título: *At-admission HbA_{1c} levels in hospitalized COVID-19 participantes with and without known diabetes.*

Autores: **Andrea Valle**, Javier Rodriguez, Félix Camiña. Miguel A Martinez-Olmos. Juan B Ortola, Santiago Rodriguez-Segade

Factor de impacto año publicación: 6.31

2.2 HIPOTESIS 2ª: *La curva de disociación de la oxihemoglobina en pacientes con COVID-19 se encuentra en general desviada hacia la izquierda en el momento del ingreso hospitalario.*

La infección con SARS-CoV-2 da lugar a múltiples insuficiencias orgánicas. Así, el proceso viral patológico se inicia en los pulmones, dando lugar a la enfermedad respiratoria aguda y comprometiendo la función respiratoria. Consecuentemente existe

una menor captación de oxígeno en los pulmones, que conduce a hipoxemia^{7,8}. En principio, es de esperar que existan efectos compensatorios en el transporte de oxígeno, lo que produciría un aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno⁹.

La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno se determina mediante la curva de disociación del oxígeno y su P_{50} , que es el valor de la presión arterial de oxígeno que existe en el momento en que el 50% de la hemoglobina esté saturada de oxígeno. Un aumento de la afinidad se observa como un desplazamiento a la izquierda de la curva de disociación y, por lo tanto, como una disminución del valor de la P_{50} ²⁵.

Sin embargo, los resultados encontrados son contradictorios²⁶⁻³³. Las diferencias pueden deberse a varios factores: muestras muy reducidas de pacientes, inclusión de pacientes que reciben tratamiento que puede alterar la curva de disociación (terapia con oxígeno, broncodilatadores, terapia con líquidos, corticoides, cuidado intensivo, etc), obtención de múltiples muestras del mismo paciente en diferentes momentos del ingreso hospitalario, etc.

2.2.1 Objetivo 1°: *Determinar la evolución de la p_{50} en un subgrupo de pacientes, desde el momento del ingreso hospitalario, al objeto de evaluar si existen cambios significativos en la curva de disociación.*

2.2.2 Objetivo 2°: *Evaluar si existe desviación hacia la izquierda en la curva de disociación de la oxihemoglobina y su impacto sobre el desenlace clínico en pacientes ingresados por COVID-19.*

2.2.3 Publicación: Los datos referentes a este estudio son:

Revista: *British Journal of Haematology* 199(3) (2022);332-338

Título: *The oxyhaemoglobin dissociation curve is generally left-shifted in COVID-19 patients at admission to hospital, and this is associated with lower mortality.*

Autores: **Andrea Valle**, Javier Rodríguez, Félix Camiña, Miguel Rodríguez-Segade, Juan B Ortolá, Santiago Rodríguez-Segade

Factor de impacto año publicación: 8.615

2.3 HIPOTESIS 3ª: *La probabilidad de contraer la infección por SARS-CoV-2 en gente con diabetes, es similar a la existente en la población general.*

Debido a la falta de estudios que sean representativos de la población y se hallan realizado de forma generalizada, hace que los datos sean insuficientes para concluir si la diabetes predispone o no a la infección por SARS-CoV-2^{13,34-38}. Los datos sobre la prevalencia de diabetes en casos de COVID-19 sintomáticos/hospitalizados son heterogéneos, pero, en general, sugieren que las personas con diabetes están sobrerrepresentadas, particularmente en cohortes hospitalizadas. La heterogeneidad puede deberse en parte a la edad de la muestra, ya que las cohortes de mayor edad tienen una mayor prevalencia de diabetes y multimorbilidad; con la ubicación geográfica, ya que existen algunos indicios de estimaciones más bajas de prevalencia de diabetes en pacientes hospitalizados con COVID en Asia en comparación con fuera de Asia; y la heterogeneidad también

puede estar influida por la gravedad de la COVID-19, ya que las estimaciones más elevadas se encuentran en las cohortes de COVID-19 grave. Hay algunos datos de comparaciones indirectas que indican que, las personas con diabetes, una vez que están clínicamente enfermas con COVID-19, tienen más probabilidades de ser hospitalizadas; lo que es consistente con algunos estudios que sugieren que las personas con diabetes están sobrerrepresentadas en las cohortes hospitalizadas.

2.3.1 Objetivo 1º: *Evaluar en dos cohortes basadas en la población, una muestra representativa de gente con diabetes y otra de gente sin diabetes de la misma área geográfica, la prevalencia de infección por SARS-Cov-2 desde el inicio de la pandemia hasta finales de 2022.*

2.3.2 Objetivo 2º: *Determinar las tasas de hospitalización y mortalidad debidas al COVID-19 en ambas muestras poblacionales.*

3. HERRAMIENTAS METODOLÓGICAS

3. HERRAMIENTAS METODOLÓGICAS

3.1 Construcción de las cohortes de estudio

3.1.1 Población para el estudio de la HbA1c en el ingreso hospitalario

Entre 3145 pacientes con infección por SARS-CoV-2, procedentes del complejo hospitalario de Santiago de Compostela (CHUS) y confirmada por PCR en muestras respiratorias y detectadas a través de métodos RT-PCR, se seleccionaron 618 pacientes que fueron ingresados en el hospital y que se les midió la HbA_{1c}. De estos se excluyeron 103; 39 por pérdida de datos y 64 por llevar más de 3 días en el momento del ingreso con corticoides, lo cual podría afectar a las determinaciones de HbA_{1c}. De los 515 pacientes incluidos en el análisis, 159 tienen diabetes conocida y 356 sin diabetes conocida.

Retrospectivamente, se recogieron datos de sus historias clínicas en relación con la HbA_{1c}, glucosa en ayunas (FG), administración de corticoesteroides al ingreso, complicaciones y desenlaces clínicos (alta o muerte) mientras estaban ingresados. Las comorbilidades incluyen hipertensión, enfermedad arterio-coronaria, cáncer, enfermedad renal crónica asociada con un estado de insuficiencia renal de 3-5 (estimado a partir de la velocidad de filtración glomerular <60 ml/min/1.73 m², utilizando para ello la ecuación de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²) y estado de la diabetes. Siguiendo los criterios de la American Diabetes Association (ADA), nosotros definimos prediabetes como un nivel de FG de 100-125 mg/dL y/o una HbA_{1c} de 5.7 a 6.4%, y diabetes como una HbA_{1c} $\geq 6.5\%$, nivel de FG ≥ 126 mg/dL o utilización actual de fármacos antidiabéticos. La normogluceemia estuvo indicada por valores de HbA_{1c} y FG por debajo de los puntos de corte de prediabetes. La “diabetes conocida” fue reconocida cuando: en la historia clínica del participante aparece el diagnóstico de diabetes, bien si el paciente indica que es diabético o está tratado con fármacos antidiabéticos.

3.1.2 Poblaciones para el estudio de la curva de disociación de la oxihemoglobina

Entre marzo de 2020 y noviembre de 2021, 667 pacientes positivos para SARS-CoV-2 necesitaron hospitalización. Se excluyeron 150 pacientes (15 con menos de 18 años, 52 con gases en sangre venosa, 31 con problemas técnicos como burbujas de aire, 20 con menos de un día de hospitalización, 10 que ingresaron directamente en la UCI y 22 con oxigenoterapia previa al ingreso). Con lo cual se incluyeron en el estudio 517 pacientes, de estos 442 fueron ingresados en planta y 75 necesitaron tratamiento en UCI. Los pacientes han de cumplir los siguientes criterios adicionales: a) edad > 18 años, b) análisis de gases sanguíneos realizados en el momento del ingreso, antes de cualquier tratamiento

o de ser transferidos a la UCI y 3) el desenlace clínico (alta o fallecimiento) se alcanzó antes de finalizar el estudio.

Retrospectivamente se recogieron datos de sus historias clínicas en relación con sus características demográficas, comorbilidades, complicaciones y desenlace clínico (alta o fallecimiento mientras estaba hospitalizado).

Al objeto de tener una población control, también se estudió un grupo de 314 pacientes que fueron ingresados por problemas respiratorios pero que fueron negativos para SARS-CoV-2 (neumonía, asma, síndrome de distrés respiratorio secundario a otras etiologías, etc). Estos pacientes se seleccionaron sincrónicamente con el grupo con COVID-19, y tienen más de 18 años de edad y disponen de una gasometría al ingreso antes de iniciar cualquier tratamiento.

3.1.3 Población para el estudio de la afinidad de la oxihemoglobina post-tratamiento

Para estudiar el cambio de afinidad de la hemoglobina por el O₂, una vez iniciado el tratamiento se estudió un subgrupo de 33 pacientes con determinaciones de gases sanguíneos a los 3, 6, 9, 12, 15 y 18 días después de la gasometría inicial realizada en el momento del ingreso hospitalario.

3.1.4 Muestras poblacionales para el estudio epidemiológico

3.1.4.1 Población con diabetes

Dentro del área poblacional del CHUS que atiende a la mayoría de los pacientes con diabetes, la muestra se seleccionó de acuerdo al siguiente esquema: en la segunda mitad del año 2019 (previamente al inicio de la pandemia por COVID-19), escogimos los pacientes con determinaciones de HbA1c efectuadas en la primera semana de cada mes. A partir de este conjunto, seleccionamos los individuos que fueron: 1) mayores de 18 años, 2) que no estuvieran diagnosticados con pre-diabetes, normoglucemia o diabetes gestacional y 3) que tengan un diagnóstico documentado de diabetes de tipo 1 o de tipo 2.

Del conjunto total de 11101 determinaciones, 8442 se correspondían con personas sin diabetes (3325 con prediabetes, 4862 con normoglucemia, 85 diabetes gestacional y 170 con diagnósticos no confirmados) y 2659 se corresponden con personas con un diagnóstico documentado de diabetes. De este conjunto, se excluyeron 69 con menos de 18 años, 109 con pérdida de datos de comorbilidades, 243 con determinaciones de HbA1c repetidas, 275 sin pruebas de COVID-19 durante el periodo del estudio y 22 perdidos para el seguimiento. En total los individuos incluidos en el estudio fueron 1941.

3.1.4.2 Población sin diabetes

Para obtener una muestra al azar de la población sin diabetes y que formasen parte de la misma área geográfica, utilizamos los participantes en el estudio AEGIS (A Estrada Glycation and Inflammation Study). Este estudio epidemiológico implica a 1516 adultos mayores de 18 años y cuyo objetivo principal es explorar las asociaciones entre

varias pruebas de glucemia e inflamación y el riesgo de progresión a diabetes y enfermedad cardiovascular; para una información detallada del diseño del estudio y su infraestructura ver la referencia ³⁹. De estas 1516 personas, nosotros seleccionamos para el presente estudio aquellos que estaban vivos el 1 de enero de 2020, no se han diagnosticado de diabetes y no estaban tomando ninguna medicación antidiabética, lo que hace un total de 1239 personas.

3.2 Procedimientos de laboratorio

Todos los análisis fueron realizados el día de la obtención de la muestra en el laboratorio de Análisis Clínicos del Complejo Hospitalario de la Universidad de Santiago de Compostela (CHUS).

3.2.1 SARS-CoV-2

La presencia de SARS-CoV-2 en las muestras respiratorias se detectó mediante métodos de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR).

3.2.2 Hemoglobina glicada

La HbA_{1c} se determinó por cromatografía líquida de alta resolución en el analizador Arkray Adams HA-8180T de Menarini Diagnostics. Todos los valores de HbA_{1c} fueron convertidos a unidades alineadas con el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), de acuerdo con el US National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)⁴⁰.

3.2.3 Glucemia en ayunas

La glucosa plasmática en ayunas se determinó a través del método de la hexoquinasa en un autoanalizador Advia 2400 de Siemens Healthcare Diagnostics. Con el objeto de limitar la distorsión debida a un ayuno insuficiente (al menos 8 horas en el momento del ingreso), a los participantes con valores anormales se les atribuyó el nivel más bajo de glucosa en sangre matinal observado durante los primeros 3 días de hospitalización.

3.2.4 Filtración glomerular y perfil lipídico

Otros parámetros de laboratorio, que no fueron centrales en este estudio, pero necesarios para la evaluación de las comorbilidades de los pacientes, tales como la tasa de filtración glomerular y el perfil lipídico fueron determinados en el autoanalizador Advia 2400.

3.2.5 Gasometría arterial

Los análisis de gases sanguíneos fueron realizados utilizando un analizador RAPIDPoint 500 de Siemens Healthcare Diagnostics (Barcelona). En este sistema, la presión parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), la presión parcial de oxígeno ($p\text{O}_2$) y el pH fueron determinados con medidas electroquímicas; la saturación de oxígeno de la hemoglobina, la carboxihemoglobina, la metahemoglobina y la hemoglobina total a través de un espectrofotómetro de longitud de onda múltiple; finalmente, la desoxihemoglobina, el contenido de oxígeno y el exceso de bases fueron parámetros calculados.

3.2.6 p50 estandarizada y p50 in vivo

El valor de la $p\text{O}_2$ para un 50% de saturación de O_2 de la hemoglobina (p50), se calculó a través de dos vías. Una como p50 estandarizado (p50s), donde el valor se calcula para una temperatura sanguínea de 37°C , un pH sanguíneo de 7.40, una $p\text{CO}_2$ de 40 mmHg y una carboxihemoglobina $<2\%$ ^{41,42}. La segunda como p50 *in vivo* (p50i), es decir, la p50 para el pH de la sangre, temperatura, $p\text{CO}_2$ y niveles de carboxihemoglobina del paciente. Ambas ecuaciones fueron utilizadas como indican Vogel et al²⁷.

Siguiendo las recomendaciones del fabricante del RapidPoint 500 para el cálculo de la p50, los gases sanguíneos con saturaciones $\geq 97\%$ no fueron utilizadas para este estudio. El valor normal de p50 para sangre humana es de aproximadamente 27 mmHg⁴³.

3.3 Desenlaces clínicos estudiados

El resultado principal del estudio epidemiológico, indicado en la hipótesis 3^a, fue evaluar la prevalencia de la infección por SARS-CoV-2, identificada por PCR. Las pruebas de PCR exhaustivas para SARS-CoV-2 cubrieron prácticamente a toda la población del sistema de salud pública durante el período de estudio, así, durante este tiempo y según los datos de la Consellería de Salud de la Comunidad Autónoma de Galicia, se realizó un promedio de 1.4 Pruebas PCR por habitante⁴⁴. A través de los registros electrónicos de salud, tuvimos acceso completo a los datos de los pacientes, incluidos los pacientes hospitalizados, los pacientes ambulatorios de atención primaria y los pacientes de urgencias. Los casos de COVID-19 se confirmaron sobre la base de resultados positivos de la prueba de PCR durante el período de estudio de tres años, y se realizaron múltiples pruebas a la mayoría de los participantes entre 2020 y 2022. Además, de acuerdo con las directrices del Ministerio de Salud, las personas con posible exposición a los casos positivos se les realizó la prueba PCR⁴⁵ y fueron monitoreados a través de la plataforma TELEA⁴⁶.

Los desenlaces clínicos estudiados, incluyen 1) la proporción de pacientes diagnosticados con COVID-19 que requirieron hospitalización dentro de los 14 días posteriores a una prueba positiva en comparación con aquellos que recibieron atención ambulatoria, 2) el porcentaje de prevalencia de pacientes hospitalizados con enfermedad grave, definida como una saturación de oxígeno (SpO_2) $<94\%$ con aire ambiente al nivel del mar, una relación entre presión arterial de oxígeno y oxígeno inspirado ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <300 mmHg, una frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min, o infiltrados pulmonares $>50\%$, y 3) muertes relacionadas con COVID-19, definidas como aquellas

en las que COVID-19 fue la causa subyacente o contribuyente. Todos los resultados, incluidos los casos confirmados de COVID-19, las hospitalizaciones, los casos graves y las muertes relacionadas con la COVID-19, se registraron hasta el 30 de noviembre de 2022.

3.4 Procedimientos estadísticos

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa informático SPSS versión 28.

3.4.1 Análisis descriptivos

Se calcularon estadísticas descriptivas para todas las variables, con media \pm SD o mediana y rango intercuartílico para las variables continuas, y número y porcentaje del total para las variables categóricas y enteras. A todas las variables se les comprobó la normalidad.

3.4.2 Análisis comparativos

Las características iniciales de los sujetos con diabetes conocida y sin diabetes conocida se compararon utilizando la prueba t de Student para variables continuas (un valor de P de dos colas $\leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo) y la prueba de χ^2 de Pearson para variables categóricas o la prueba U de Mann-Whitney para variables no paramétricas.

Para investigar las discrepancias observadas entre las distribuciones de glucosa en ayunas y HbA_{1c} entre los participantes sin diabetes conocida, se utilizaron para comparar pruebas de χ^2 para cada rango de estado de diabetes asignado por HbA_{1c} y para cada rango asignado por glucosa en ayunas. De esta forma se compararon las proporciones de participantes sin diabetes conocida en ese rango en el momento del ingreso y a los 3-6 meses después del alta. Asimismo, se realizaron análisis univariados para comparar subgrupos por rango de HbA_{1c} de los participantes sin diabetes conocida en relación a las características demográficas, comorbilidades no relacionadas con diabetes conocida, glucosa en ayunas y desenlace clínico.

Las comparaciones de los componentes de los gases sanguíneos al ingreso y durante el período de estudio, o bien entre pacientes con y sin COVID-19, así como las características y desenlaces clínicos según si los pacientes tenían niveles de p50 <27 o ≥ 27 mmHg, se realizaron mediante la prueba de la t de Student para las variables continuas y la prueba de χ^2 de Pearson para las variables categóricas. El coeficiente de correlación de Spearman se empleó para examinar la asociación entre la p50 y la hemoglobina

Las características basales de los pacientes con COVID-19 con diabetes mellitus se compararon con aquellos sin diabetes utilizando las pruebas de χ^2 y la prueba exacta de Fisher para datos categóricos y la t de Student para variables numéricas. La prueba t de Student y la prueba de χ^2 de Pearson, también se utilizaron para comparar los subgrupos de pacientes hospitalizados y no hospitalizados de las poblaciones para el estudio epidemiológico, en relación con la prevalencia de comorbilidades y también para

comparar los pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con insulina o con metformina, para esta comparación se excluyeron los pacientes que utilizaban ambos hipoglucemiantes.

3.4.3 Análisis multivariantes

En el estudio de la HbA_{1c}, para evaluar las asociaciones de los distintos factores previos al ingreso con la mortalidad hospitalaria, se realizaron análisis de regresión logística con la muerte como variable de desenlace clínico. En estos análisis de regresión logística multivariable se utilizaron todas las variables como predictores simultáneamente (edad, sexo, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo actual o anterior, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedad coronaria, cáncer, glucosa plasmática en ayunas y HbA_{1c}). Las odds ratio de los análisis multivariantes se presentan junto con sus intervalos de confianza del 95%.

En el estudio de la disociación de la oxihemoglobina, se utilizó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier a los 30 días desde el ingreso para los subgrupos COVID-19 definidos por el valor de la p50 en el momento del ingreso (<27 o \geq 27 mmHg); se utilizó la prueba Log-rank para comparar las distribuciones de supervivencia. Las asociaciones de los atributos previos al ingreso con la muerte hospitalaria se estudiaron mediante análisis de regresión logística con muerte como variable dependiente. Las variables con una probabilidad <0.1 en el análisis univariante y varios factores potencialmente confundidores se introdujeron en un análisis multivariante al objeto de identificar los predictores independientes. En el análisis multivariante de regresión logística multivariante, se utilizó la eliminación hacia atrás (OR, umbral de eliminación $p > 0.1$), para determinar los predictores de muerte, incluidos la edad, el sexo, la hipertensión, la dislipidemia, el tabaquismo actual o anterior, la obesidad, la enfermedad renal crónica, la enfermedad coronaria, el cáncer y la p50 (p50i en un análisis y p50s en otro). Las odds ratio se informó con sus ICs al 95%.

En el estudio epidemiológico, se realizaron análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre las características de los sujetos antes del ingreso, con la infección y hospitalización que tienen lugar en ambas poblaciones. El análisis de regresión logística multivariado, con eliminación hacia atrás, se utilizó para identificar los predictores de infección y hospitalización, se incluyeron la edad, el sexo, el IMC, la hipertensión, la dislipidemia, el tabaquismo actual o antiguo, la enfermedad renal crónica, la enfermedad cardio-coronaria y el cáncer. Se construyeron modelos de regresión logística para comparar los dos grupos en relación con los desenlaces secundarios (hospitalización, enfermedad severa y muerte), haciendo ajustes por la edad y el sexo. Las odds ratios se presentaron con el 95% de los ICs.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Pacientes hospitalizados por COVID-19: Niveles de HbA_{1c} en el ingreso

En el período de estudio, 3145 participantes fueron positivos para SARS-CoV-2 en el laboratorio (**Figura 1**), de estos un 19.7% necesitaron hospitalización. De los 618 sujetos hospitalizados, se excluyeron 103 participantes, bien sea por no tener niveles actuales de HbA_{1c} o bien porque los niveles de HbA_{1c} eran de pacientes que llevaban más de 3 días con tratamiento con esteroides. De los 515 participantes finales del estudio, 413 (80.2%) están a tratamiento con esteroides desde hace menos de 1 día.

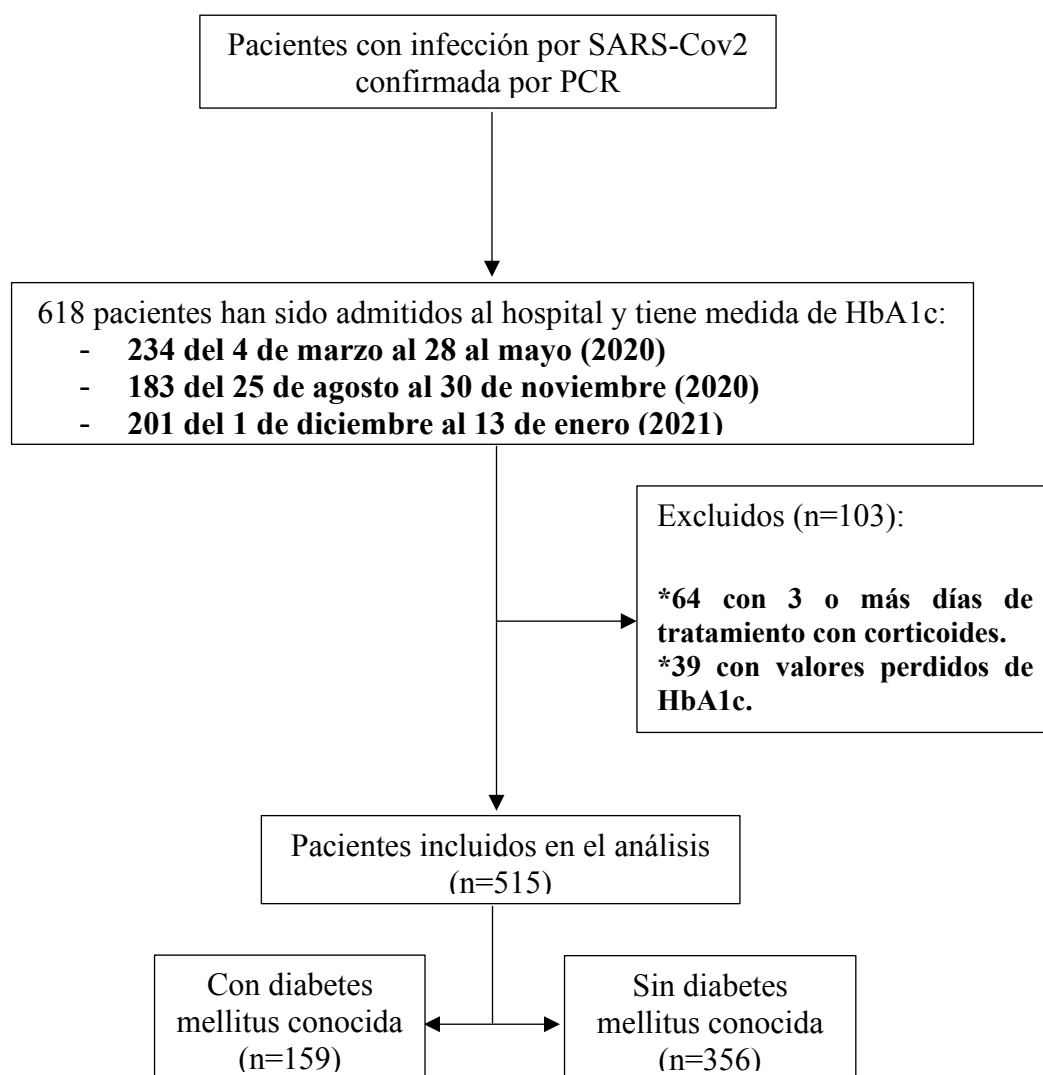


Figura 1 - Diagrama de flujo del estudio de la población.

La gran mayoría de los participantes eran blancos (98.8%). La mayor parte de los participantes (440 (85.4%)) presentan al menos una comorbilidad. La diabetes conocida (DC) se observó en 159 casos (30.9%). La media (SD) de comorbilidades distintas de la DC fue de 4.1 (1.3) en el grupo con DC frente a 1,8 (1,4) en los participantes sin DC (diferencia, 2.2; IC 95%, 2.0-2.5; $p < 0.001$). Más de la mitad de todos los participantes (57.4%) tuvieron una exposición conocida a alguien con COVID-19. La Tabla 1 resume las características demográficas y clínicas basales. Aunque los participantes con DC, además de tener más comorbilidades no relacionadas con la DC que los participantes sin DC, fueron significativamente mayores, los grupos con DC y sin DC tenían proporciones similares de participantes mayores de 60 años. Sorprendentemente, aunque el tercer cuartil de la distribución de la glucosa en ayunas de los participantes sin DC, 5.5 mmol/L, se encuentra en el rango normoglucémico, la totalidad de su rango intercuartílico de HbA1c, 39-44 mmol/mol (5.7-6.2%), se encuentra en el rango prediabético.

Tabla 1- Características demográficas y clínicas y desenlaces de los participantes hospitalizados por COVID-19.

Características	Total (n=515)	Con diabetes conocida (n=159)	Sin diabetes conocida (n=356)	P valor
Características demográficas				
Edad (años)	70.4 ± 14.6	74.5 ± 10.8	68.6 ± 15.7	<0.001
>60 años	384 (74.6)	106 (66.8)	246 (69.1)	0.30
Mujeres	254 (49.3)	87 (54.7)	167 (46.9)	0.05
Raza blanca	509 (98.8)	157 (98.7)	352 (98.9)	0.84
Comorbilidades aparte de la diabetes				
Hipertensión	293 (56.9)	126 (79.2)	167 (46.9)	<0.001
Dislipemia	263 (51.1)	115 (72.3)	148 (41.6)	<0.001
Enfermedad renal crónica	74 (14.1)	39 (24.7)	35 (9.8)	<0.001
Enfermedad arterial crónica	66 (12.8)	29 (18.2)	37 (10.4)	0.007
Cáncer	57 (11.1)	24 (15.1)	33 (9.5)	0.03
Fumador actual o pasado	143 (27.8)	51 (32.1)	92 (25.8)	0.07
IMC (kg/m ²)	30.1 ± 5.3	31.7 ± 5.8	29.4 ± 4.8	<0.001
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	242 (47.0)	100 (62.9)	142 (39.9)	<0.001
Obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m ²)	21 (4.1)	12 (7.8)	9 (2.5)	0.001
Características glucémicas basales				
HbA1c %	6.1 (5.8-6.7)	7.0 (6.5-7.9)	5.9 (5.7-6.2)	<0.001
HbA1c (mmol/mol)	43 (40-50)	53 (48-63)	41 (39-44)	<0.001
Glucosa plasmática en ayunas (mmol/L)	5.3 (4.8-6.5)	7.7 (5.6-9.8)	5.1 (4.7-5.5)	<0.001
Desenlaces				
Duración de la estancia (días)	10 (7-17)	11 (8-20)	10 (7-16)	0.10
Ingreso en UCI	60 (11.7)	22 (13.8)	38 (10.7)	0.16
Mortalidad	70 (13.6)	36 (22.6)	34 (9.6)	<0.001

Los datos están expresados como *n* (%) o medias ± SD o medianas (IQR). *P* valor se utiliza para la comparación entre grupos con y sin diabetes conocida.

La **tabla 2** muestra el estado glucémico de 215 participantes sin DC (66.8% de los supervivientes) de los que se disponía de datos de glucosa en ayunas y HbA1c no sólo en el momento del ingreso hospitalario, sino también 3-6 meses después del alta. Al ingreso, solo el 20.9% de estos participantes tenía una HbA1c <39 mmol/mol (5.7%), pero 3-6 meses después del alta, el 47.4% sí la tenían ($p < 0.0001$). Sin embargo, no se observó la misma diferencia en la proporción de participantes con una glucosa en ayunas normogluucémica (75.8% al ingreso frente al 68.4% 3-6 meses después del alta; $P = 0.09$). En consecuencia, sólo el 39.1% de estos participantes tenían el mismo estado glucémico según ambos criterios de umbral de la ADA al ingreso, mientras que el 62.9% lo tenían 3-6 meses después del alta.

Tabla 2- Estatus glucémico de 215 participantes con COVID-19 sin diabetes conocida según los criterios del ADA, en el momento de la admisión hospitalaria y 3-6 meses tras el alta.

Criterios	Admisión hospitalaria	3-6 meses tras alta	P valor
HbA1c			
<5.7 % (39 mmol/mol) (normogluucemia)	45 (20.9)	102 (47.4)	<0.001
5.7-6.4 % (39-47 mmol/mol) (prediabetes)	148 (68.8)	98 (45.6)	<0.001
≥ 6.5 % (48 mmol/mol) (diabetes)	22 (10.2)	15 (7.0)	0.24
Glucosa plasmática en ayunas (mmol/L)			
< 5.6 (normogluucemia)	163 (75.8)	147 (68.4)	0.09
5.6-6.9 (prediabetes)	40 (18.6)	56 (26.0)	0.07
≥ 7.0 (diabetes)	12 (5.6)	12 (5.6)	1
Participantes que cumplen ambos criterios			
Normal	43 (20.0)	90 (41.9)	<0.001
Prediabetes	31 (14.4)	38 (17.7)	0.35
Diabetes	10 (4.7)	7 (3.3)	0.46

Los datos están como n (%).

Se observan resultados similares si se comparan los datos al ingreso de todos los participantes sin DC ($n = 356$) con los datos posteriores al alta de los 215 estudiados (**Tabla suplementaria 1**).

Tabla suplementaria 1- Estatus glucémico de los pacientes con COVID-19 sin diabetes conocida, en el momento de la admisión hospitalaria y 3-6 meses tras el alta, según los criterios del ADA.

Criterios	Admisión hospitalaria (n=356)	3-6 meses post-alta (n=215)	P valor
HbA1c			
< 5.7 % (39 mmol/mol) <i>Normoglucemia</i>	84 (23.6)	102 (47.7)	<0.001
5.7-6.4 % (39-47 mmol/mol) <i>Prediabetes</i>	236 (66.3)	98 (45.6)	<0.001
≥ 6.5 % (48 mmol/mol) <i>Diabetes</i>	36 (10.1)	15 (7.0)	0.21
Glucosa plasmática en ayunas (mmol/L)			
< 5.6 <i>Normoglucemia</i>	269 (75.6)	147 (68.4)	0.061
5.9 - 6.9 <i>Prediabetes</i>	68 (19.1)	56 (26.0)	0.053
≥ 7.0 <i>Diabetes</i>	19 (5.3)	12 (5.6)	0.88
Pacientes que cumplen ambos criterios			
<i>Normoglucemia</i>	75 (21.1)	90 (41.9)	<0.001
<i>Prediabetes</i>	48 (13.5)	38 (17.7)	0.17
<i>Diabetes</i>	16 (4.4)	7 (3.3)	0.14

Los datos están como n (%).

Los resultados con los criterios umbral definidos por la OMS (**Tabla suplementaria 2**) son numéricamente diferentes, pero cualitativamente iguales (o incluso más marcados) que los obtenidos con los criterios de la ADA (**Tabla 2**).

Tabla suplementaria 2- Estatus glucémico de los 215 participantes con COVID-19 sin diabetes conocida según los criterios de OMS, en el momento de la admisión en el hospital y 3-6 meses tras el alta.

Criterios	En la admisión	3-6 meses post-alta	P valor
HbA1c			
< 6.0% (42 mmol/mol). <i>Normoglucemia</i>	103 (47.9)	164 (76.3)	<0.001
5.7 - 6.4 % (42-47 mmol/mol). <i>Prediabetes</i>	90 (41.9)	37 (17.2)	<0.001
≥ 6.5 % (48 mmol/mol). <i>Diabetes</i>	22 (10.2)	14 (6.5)	0.27
Glucosa plasmática en ayunas (mmol/L)			
< 6.1. <i>Normoglucemia</i>	188 (87.4)	180 (83.7)	0.28
6.1 - 6.9. <i>Prediabetes</i>	15 (7.0)	23 (10.7)	0.18
≥ 7.0. <i>Diabetes</i>	12 (5.6)	12 (5.6)	1
Participantes que cumplen ambos criterios			
<i>Normoglucemia</i>	99 (46.0)	150 (69.8)	<0.001
<i>Prediabetes</i>	6 (2.8)	7 (3.3)	0.76
<i>Diabetes</i>	10 (4.7)	7 (3.3)	0.46

Los datos están como n (%).

En el momento del ingreso, aproximadamente dos tercios de los participantes sin DC, el 66.3%, tenían prediabetes (PD) según sus niveles de HbA1c. Los análisis univariantes indicaron que los participantes con PD tenían más probabilidades que los que presentaban normoglucesmia (NG) de ser mayores de 60 años y de padecer dislipidemia (42.8 frente a 31.0%, $p = 0.03$) y obesidad (40.0 frente a 28.8%, $p = 0.03$), pero menos probabilidades de sufrir enfermedad renal crónica (6.8 frente a 14.3%, $p = 0.02$) (**Tabla 3**). Los participantes en el rango diabético (D) tenían más probabilidades que los participantes NG de ser mayores de 60 años (75 vs 56%, $P = 0.03$) y de padecer hipertensión (66.7 vs 40.5%, $P = 0.004$), dislipidemia (58.3 vs 31.0%, $P = 0.003$) y obesidad (63.6 vs 28.8%, $P < 0.001$).

Tabla 3- Comparación univariable de participantes con COVID-19 sin diabetes mellitus conocida en tres grupos definidos por el valor de HbA1c en el momento de la admisión.

Características	HbA1c, mmol/mol (%)				
	< 39 (5.7) (n=84)	39-47 (5.7-6.4) (n=236)	P valor _a	≥ 48 (6.5) (n=36)	P valor _a
Mujeres	37 (44.0)	112 (47.5)	0.29	18 (50.0)	0.27
Edad (años)	65.0 ± 20.6	69.2 ± 13.5	0.04	73.2 ± 14.5	0.03
>60 años	47 (56.0)	172 (72.9)	0.002	27 (75.0)	0.03
Hipertensión	34 (40.5)	109 (46.2)	0.18	24 (66.7)	0.004
Dislipemia	26 (31.0)	101 (42.8)	0.03	21 (58.3)	0.003
Enfermedad renal crónica	12 (14.3)	16 (6.8)	0.02	7 (19.4)	0.24
Enfermedad arterial crónica	9 (10.7)	22 (9.3)	0.35	6 (16.7)	0.18
Cáncer	7 (8.3)	23 (9.7)	0.35	3 (8.3)	0.50
Tabaquismo actual o pasado	26 (31.0)	53 (22.5)	0.06	13 (36.1)	0.29
IMC (kg/m ²)	28.6 ± 5.8	29.2 ± 4.2	0.26	31.9 ± 5.4	0.006
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	24 (28.8)	94 (40.0)	0.03	23 (63.6)	<0.001
Obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m ²)	2 (2.7)	3 (1.4)	0.22	2 (6.1)	0.18
PG (mmol/L)	5.0 (4.4-5.3)	5.1 (4.7-5.5)	0.02	6.9 (5.7-10.7)	<0.001
Desenlaces					
Duración estancia (días)	10 (6-20)	9 (6-15)	0.16	14 (7-21)	0.37
Ingreso UCI	11 (13.1)	22 (9.3)	0.15	5 (13.9)	0.45
Mortalidad	12 (14.3)	13 (5.5)	0.005	9 (25.0)	0.08

Los datos están expresados como n (%) o media ± SD o mediana (IQR). ICU, unidad de cuidados intensivos. _a= para comparación con el grupo con una HbA1c <39 mmol/mol (5.7%), normoglucesmia.

Durante el periodo de estudio se produjeron 70 muertes en todo el grupo de estudio (13.6%). En el análisis univariante, el riesgo de muerte fue 2.8 veces mayor entre los participantes con DC que entre los participantes sin DC (IC 95%, 1.7-4.6). Sin embargo, en el grupo sin DC, la tasa de mortalidad entre los participantes con HbA1c en el rango de PD fue 2.6 veces menor que la del subgrupo NG, 14.3%, así como 4.5 veces menor que la del subgrupo D, 25% (**Tabla 3**). No hubo diferencias significativas entre los subgrupos NG, PD y D del grupo sin DC en cuanto a la duración de la hospitalización [mediana de 10 días (rango 1-62) en todo el grupo sin DC] o la proporción que requirió cuidados en UCI (10.7% en todo el grupo sin DC) (**Tabla 3**).

La **tabla 4** muestra los resultados de los análisis multivariantes de los factores asociados a la mortalidad por COVID-19 en los grupos con y sin DC. En el grupo con DC, la edad (OR 1.05; IC del 95%: 1.00-1.11; $p = 0.04$), el cáncer (OR 9.18; IC del 95%: 2.82-29.93; $p < 0.001$) y la enfermedad renal crónica (OR 5.02; IC del 95%: 1.99-12.66; $p = 0.001$) fueron predictores independientes significativos de mortalidad, pero no hubo asociación significativa con la PG o la HbA1c. En el grupo sin DC, la edad (OR 1.12; IC del 95%: 1.07-1.18; $p < 0.001$) y la FPG (OR 2.06; IC del 95%: 1.45-2.92; $p < 0.001$) se asociaron significativamente con una mayor mortalidad, pero la HbA1c se asoció de forma independiente e inversamente proporcional con la mortalidad (OR 0.27; IC del 95%: 0.12-0.63; $p = 0.002$).

Tabla 4- Análisis multivariante de factores asociados con la muerte por COVID-19.

Variables	Participantes con diabetes mellitus conocida (n=159)		Participantes sin diabetes mellitus conocida (n=356)	
	OR (95% IC)	P valor	OR (95% IC)	P valor
Edad (años)	1.05 (1.00-1.10)	0.04	1.12 (1.07-1.18)	<0.001
Sexo (mujer vs hombre)	0.53 (0.20-1.36)	0.18	0.62 (0.25-1.52)	0.30
Hipertensión	1.35 (0.38-4.79)	0.64	1.09 (0.40-3.01)	0.86
Dislipemia	1.90 (0.64-5.66)	0.25	0.94 (0.39-2.30)	0.89
Enfermedad arterial coronaria	1.12 (0.39-3.26)	0.84	2.26 (0.76-6.73)	0.14
Tabaquismo activo o pasado	1.07 (0.41-2.79)	0.89	2.20 (0.79-6.14)	0.13
Cáncer	9.18 (2.82-29.93)	<0.001	2.31 (0.77-6.91)	0.13
Obesidad _a	1.42 (0.54-3.73)	0.47	0.72 (0.26-1.98)	0.52
Enfermedad renal crónica	5.02 (1.99-12.66)	0.001	1.59 (0.56-4.49)	0.39
PG (mmol/L)	1.13 (0.98-1.31)	0.09	2.06 (1.45-2.92)	<0.001
HbA1c (%)	0.74 (0.49-1.12)	0.16	0.27 (0.12-0.63)	0.002

^aLa obesidad se define como tener un índice de masa corporal superior a 30. PG=Glucosa plasmática en ayunas.

4.2 Curva de disociación de la oxihemoglobina en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Durante el periodo de estudio, 667 pacientes que dieron positivo en la prueba del SARS-CoV-2 requirieron hospitalización. Tras excluir a 150 pacientes por las siguientes razones: 15 tenían menos de 18 años, en 52 casos la muestra fue sangre venosa, en 31 pacientes hubo problemas técnicos, en 20 casos la hospitalización fue menor a 24 horas, 10 pacientes se ingresaron directamente en la UCI y en 22 casos los pacientes venían con oxígeno en el momento del ingreso (**Figura Suplementaria 1**), lo que supone que en el estudio se incluyeron 517 pacientes.

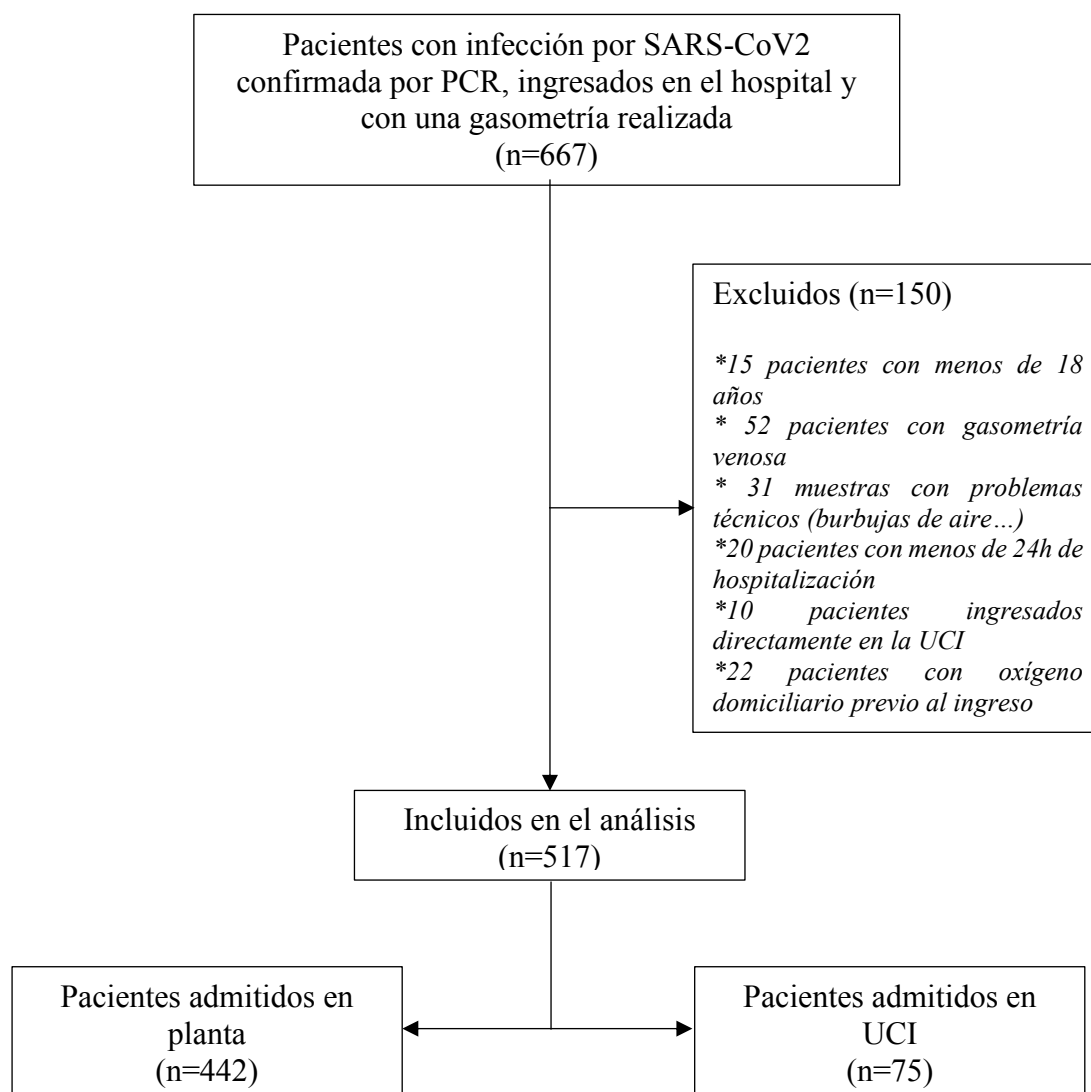


Figura Suplementaria 1 - Diagrama de flujo de la población a estudio.

Tabla 5- Características demográficas y clínicas y desenlaces de los pacientes hospitalizados con COVID-19.

Características	p50i en el momento de la admisión			P valor
	Total (n=517)	<27 (n=441)	≥27 (n=76)	
<i>Demográficos</i>				
Edad (años)	70 ± 14	70 ± 14	72 ± 15	0.22
> 60 años	387 (74.9)	327 (74.4)	60 (78.9)	0.37
Mujeres	253 (48.9)	215 (48.8)	38 (50.0)	0.84
Contenido de oxígeno (ml/dl)	16.6 ± 2.7	17.0 ± 2.5	14.7 ± 3.0	<0.001
<i>Comorbilidades</i>				
Hipertensión	287 (55.5)	232 (52.6)	55 (72.4)	0.001
Dislipemia	257 (49.7)	220 (49.9)	37 (48.7)	0.85
Enfermedad renal crónica	66 (12.8)	44 (10.0)	22 (28.9)	<0.001
Enfermedad arterial coronaria	54 (10.4)	41 (9.3)	13 (7.1)	0.04
Cáncer	54 (10.4)	46 (10.4)	8 (10.5)	0.98
Tabaquismo activo o crónico	132 (25.5)	114 (25.9)	18 (23.7)	0.69
IMC (kg/m ²)	246 (47.6)	200 (45.4)	45 (59.7)	0.025
Diabetes	128 (24.8)	99 (22.4)	29 (38.2)	0.003
<i>Desenlaces</i>				
Duración de la estancia (días)	10 (7-17)	10 (7-17)	11 (8-21)	0.059
Mortalidad	75 (14.5)	57 (12.9)	18 (23.7)	0.014

Los datos son n (%) o media (IQR). P valor se usa para la comparación entre grupos con p50i < 27 o ≥ 27 mmHg.

En la **Tabla 5** se muestran sus características. El 85.3% tienen un valor de p50i al ingreso inferior a 27 mmHg. En comparación con estos pacientes de p50i bajo, los que presentaban valores de p50i ≥ 27 mmHg, presentaban más más comorbilidades (3 frente a 2, p < 0.001), con prevalencias más elevadas de 2.9 para la enfermedad renal crónica, 1.8 para la enfermedad arterial coronaria, 1.7 para la diabetes, 1.4 para la hipertensión y 1.3 para la obesidad (p < 0.05 en todos los casos). En aquellos con p50i < 27 mmHg el contenido medio de oxígeno arterial fue mayor que en aquellos con p50i ≥ 27 mmHg, 17.2 (15.7-18.7) ml/dL frente a 15.2 (13.0-16.6) ml/dL (p < 0.001).

La anemia aumenta significativamente tanto la p50i como la p50s (p < 0.001 en ambos casos; **Tabla Suplementaria 3**), en consonancia con lo cual la hemoglobina correlaciona inversamente tanto con la p50i (r = 0.309, p < 0.001) como con la p50s (r = 0.217, p < 0.001).

Tabla suplementaria 3 - Efecto de la anemia en pacientes con COVID-19.

	Con anemia Hemoglobina <12 g/dL (n= 126)	Sin anemia Hemoglobina ≥12 g/dL (n= 391)	P valor*
p50 (mmHg)			
<i>In vivo</i>	26.0 (25.2-27.4)	25.4 (24.7-26.2)	<0.001
<27	39 (31.0)	37 (9.5)	<0.001
<i>Estandarizada</i>	26.7 (25.9-27.5)	26.1 (25.5-26.8)	<0.001
<27	51 (40.5)	74 (18.8)	<0.001

Los datos son n (%) o media (IQR). P valor se usa para la comparación entre grupos con y sin anemia.

Se selecciono un subgrupo compuesto por 112 pacientes COVID-19 con una media de 42 BGA por paciente (3250 BGA posteriores al ingreso, lo que supone 29 gasometrías por paciente, una vez que se descartaron 1339 BGA, ya que tenían una saturación de Hb >97%). En esta muestra, el 83.9% de las mismas en el momento del ingreso tenían valores de p50i <27 mmHg, frente al 35.4% de las 3250 muestras posteriores al ingreso.

La evolución de la p50 se siguió con mayor detalle en un grupo de 33 pacientes en los que se obtuvieron datos de BGA cada 3 días entre el día 0 (ingreso) y el día 18 (**Figura 2**).

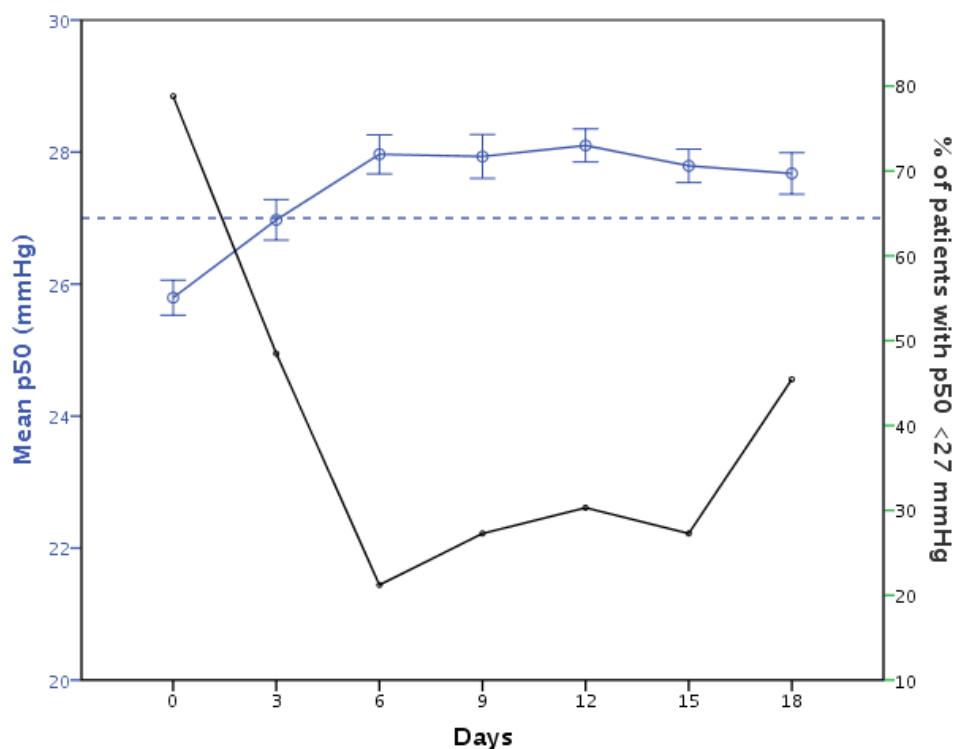


Figura 2 - Evolución temporal de la p50i media en 33 pacientes con COVID-19 desde el ingreso hasta el día 18. Los datos de la p50i se presentan como media y error estándar (línea azul y círculos) y el porcentaje de pacientes con p50i <27 mmHg (línea negra). La línea de puntos representa el valor p50 normal convencional (27 mmHg).

En el momento del ingreso, el 78.8% de estos 33 pacientes tenían una p50i <27 mmHg, en comparación con el 21.2% a los 6 días o el 45.5% a los 18 días desde del ingreso. En todos los momentos posteriores al ingreso, la media de p50i fue significativamente mayor, y el porcentaje de pacientes con p50i <27 mmHg significativamente menor que en el momento del ingreso ($p < 0.001$ para todas las comparaciones realizadas con los datos correlativos en el momento del ingreso).

La **figura Suplementaria 2** muestra la diferencia entre el día 0 y el día 6 para cada uno de los 33 pacientes.

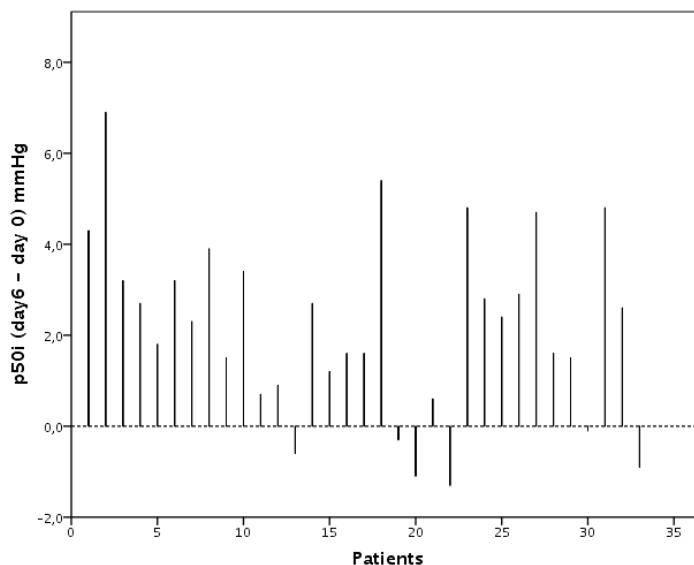


Figura Suplementaria 2 - Diferencia entre el día 0 y el día 6 para la p50i en los 33 pacientes con BGAs realizados cada 3 días durante 18 días.

Tendencias similares a las anteriores, se observan con respecto a los distintos tiempos de seguimiento utilizando más o menos pacientes. Por otra parte, los cambios correspondientes para la p50s fueron menos pronunciados, pero las tendencias fueron las mismas.

Para examinar si las características de las BGA antes del tratamiento y en el momento del ingreso en los pacientes con COVID-19 difieren de las de otros pacientes con patología pulmonar, las comparamos con las de un grupo de pacientes con otros problemas respiratorios, pero sin COVID-19 (**Tabla suplementaria 4**).

Tabla suplementaria 4 - Diagnósticos en el grupo sin COVID-19.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con exacerbación	96
Exacerbación de asma	93
Neumonía adquirida en la comunidad	58
Neumotórax	37
Síndrome respiratorio agudo severo	16
Bronquiectasias	8
Exacerbación de la enfermedad pulmonar intersticial	6
Total	314

El grupo COVID-19 presentó mayores prevalencias de hipoxemia (73.3% frente a 57.3%, $p < 0.001$), hipocapnia (59.4% frente a 35.7%, $p < 0.001$), hipoxemia e hipocapnia combinadas (59.4% frente a 27.8%, $p < 0.001$) y alcalosis (53.4% frente a 30.9%) (**Tabla 6**).

Tabla 6 - Características de los gases sanguíneos de los pacientes con problemas respiratorios por COVID-19 y no COVID en el momento del ingreso.

Características	COVID-19 (n=517)	No COVID-19 (n=314)	P valor*
Edad (años)	70 ± 14	72 ± 18	0.06
Mujeres	253 (48.9)	145 (46.2)	0.44
Variables de los gases sanguíneos			
PO ₂ (mmHg)	62.8 ± 11.9	67.0 ± 14.5	<0.001
PCO ₂ (mmHg)	34.6 ± 6.4	38.9 ± 8.7	<0.001
pH	7.45 ± 0.05	7.42 ± 0.06	<0.001
Hemoglobina (g/dL)	13.0 ± 1.8	13.0 ± 2.3	0.80
Saturación oxígeno (%)	90.0 ± 6.4	90.8 ± 7.2	0.78
Oxihemoglobina (%)	90.0 ± 6.4	89.3 ± 8.5	0.16
Contenido oxígeno (ml/dL)	16.6 ± 2.7	16.7 ± 3.2	0.97
Carboxihemoglobina (%)	0.5 (0.3 - 1.0)	1.0 (0.6 - 1.6)	<0.001
Metahemoglobina (%)	0.3 (0.2 - 0.4)	0.2 (0.1 - 0.3)	<0.001
Desoxihemoglobina (%)	7.1 (5.5 - 10.0)	6.9 (4.7 - 10.7)	0.12
Exceso de bases (mmol/L)	0.0 (-1.4 - 1.7)	0.0 (-2.0 - 1.9)	0.91
p50 (mmHg)			
In vivo	25.7 ± 1.4	27.1 ± 2.8	<0.001
< 27	441 (85.3)	180 (57.3)	<0.001
Estandarizada	26.3 ± 1.2	26.8 ± 2.9	<0.001
< 27	393 (76.0)	188 (59.9)	<0.001

Los datos son n (%) o media (IQR). P valor se usa para la comparación entre grupos con y sin COVID.19.

No hubo diferencias en el contenido total de oxígeno entre los dos grupos, pero el grupo COVID-19 tuvo una mediana de p50i y p50s significativamente más baja que el grupo no COVID, y el porcentaje de pacientes con p50 < 27 mmHg fue significativamente mayor en el grupo COVID-19 (85.3% frente a 57.3% para p50i, 76.0% frente a 59.9% para p50s; p < 0.001 en ambos casos).

La **Figura Suplementaria 3** muestra el mayor desplazamiento hacia la izquierda en la distribución de los valores de p50i en pacientes con COVID-19.

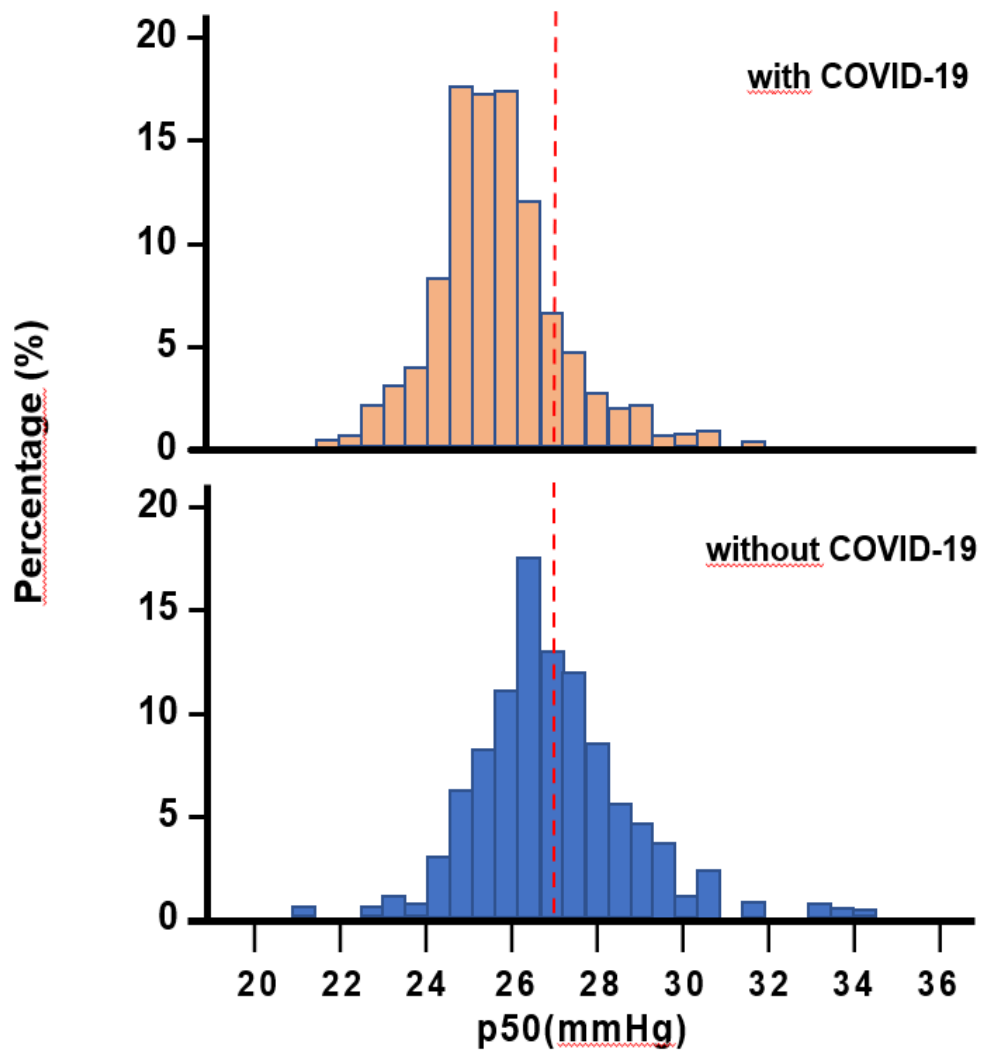


Figura Suplementaria 3 - Distribución de los valores de p50i al ingreso en pacientes con y sin COVID-19. La línea discontinua a 27 mmHg indica el valor normal convencional.

La **Tabla 7** muestra los resultados de los análisis univariados y multivariados de los factores asociados con la mortalidad por COVID19.

Tabla 7 - Análisis univariado y multivariado de factores asociados con la muerte por COVID-19.

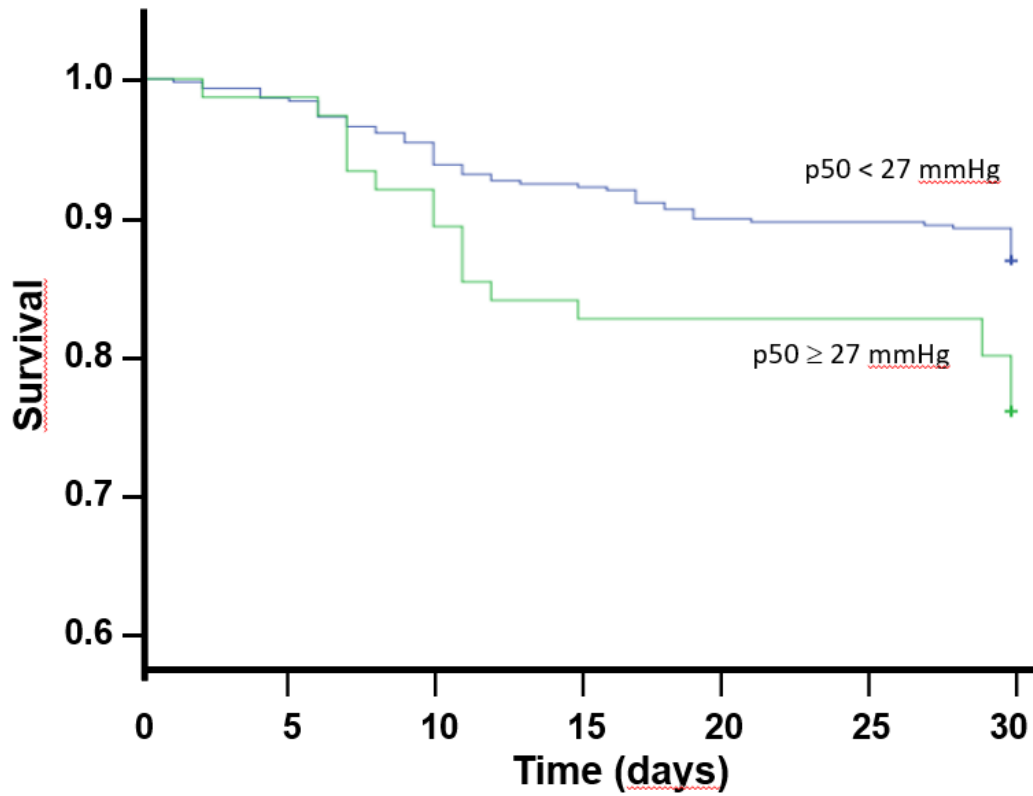
Variables	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR (95% CI)	P valor	OR (95% CI)	P valor
Edad (años)	1.09 (1.06 - 1.12)	<0.001	1.08 (1.05 - 1.12)	<0.001
Sexo (hombre vs mujer)	1.70 (0.91 - 2.45)	0.063		
Hipertensión	4.02 (2.09 - 7.73)	<0.001		
Dislipemia	1.46 (0.81 - 2.82)	0.54		
Enfermedad arterial coronaria	2.56 (1.29 - 5.10)	0.007		
Enfermedad renal crónica	4.43 (2.42 - 8.12)	<0.001	2.83 (1.47 - 5.44)	0.002
Fumador activo o pasado	1.27 (0.71 - 2.26)	0.42		
Cáncer	2.89 (1.47 - 5.68)	0.002	2.39 (1.14 - 5.01)	0.020
Diabetes	1.66 (0.87 - 3.14)	0.17		
Obesidad ^a	1.30 (0.76 - 2.24)	0.34		
p50s (mmHg)	1.27 (1.03 - 1.58)	0.028	1.29 (1.02 - 1.63)	0.035

^aLa obesidad se define como tener un índice de masa corporal superior a 30.

La edad, la enfermedad renal crónica, el cáncer y la p50s fueron predictores independientes significativos de mortalidad. Con la p50i la significación es ligeramente menor que con la p50s (OR 1.23; IC 95%: 0.98-1.44; p = 0.063 para la p50i; OR 1.28; IC 95%: 1.01-1.63; p = 0.042 para la p50s).

Las curvas de Kaplan- Meier de supervivencia a 30 días de los pacientes COVID-19 estratificadas por nivel de p50i muestran una probabilidad de supervivencia significativamente mayor entre los pacientes con una p50i al ingreso <27 mmHg (**Figura 3**; log-rank test p = 0.012), además la tasa de mortalidad en este grupo, 12.9%, fue menor que entre los pacientes con p50i al ingreso ≥27 mmHg (23.7%, p = 0.014).

Figura 3 - El análisis de Kaplan-Meier muestra una supervivencia durante la hospitalización de 517 pacientes con COVID-19, estratificados por los niveles de p50 que presentaban en la admisión hospitalaria (log-rank test $p = 0.012$).

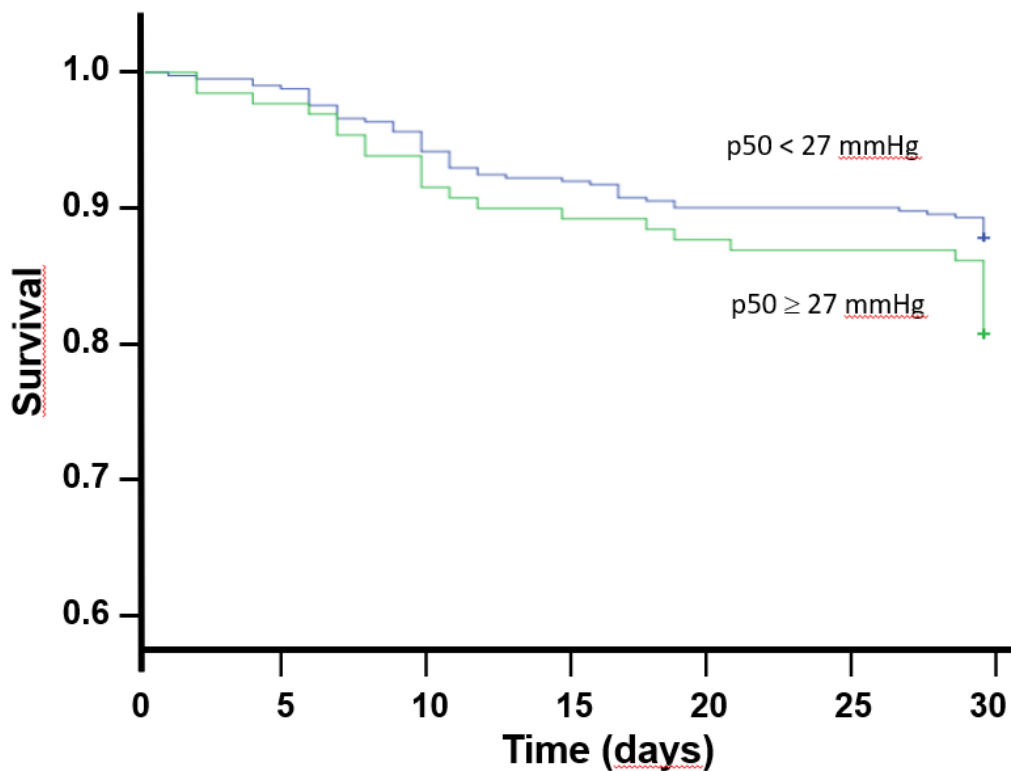


Número de pacientes en riesgo:

$p50 < 27$	441	435	421	40	397	396	394
$p50 \geq 27$	76	75	70	64	63	62	60

Resultados similares se obtienen con respecto a la p50s (**figura suplementaria 4**; log-rank test $p = 0.045$).

Figura Suplementaria 4 - El análisis de Kaplan-Meier muestra la supervivencia de los pacientes con COVID-19 durante la hospitalización, estratificados por los valores de p50s en el momento de la admisión (log-rank test P= 0.045).



Número de pacientes en riesgo:

p50 <27	393	388	375	361	352	351	349
p50 ≥27	124	121	116	111	108	107	104

4.3 Prevalencia de infección por SARS-CoV-2 y tasas de hospitalización en una muestra representativa de gente con diabetes

Se incluyó en el análisis un total de 1941 individuos con diabetes (**Figura 4**), y un grupo control del estudio AEGIS de 1239 individuos sin diabetes que era representativo de la comunidad de la misma zona geográfica (**Figura 5**).

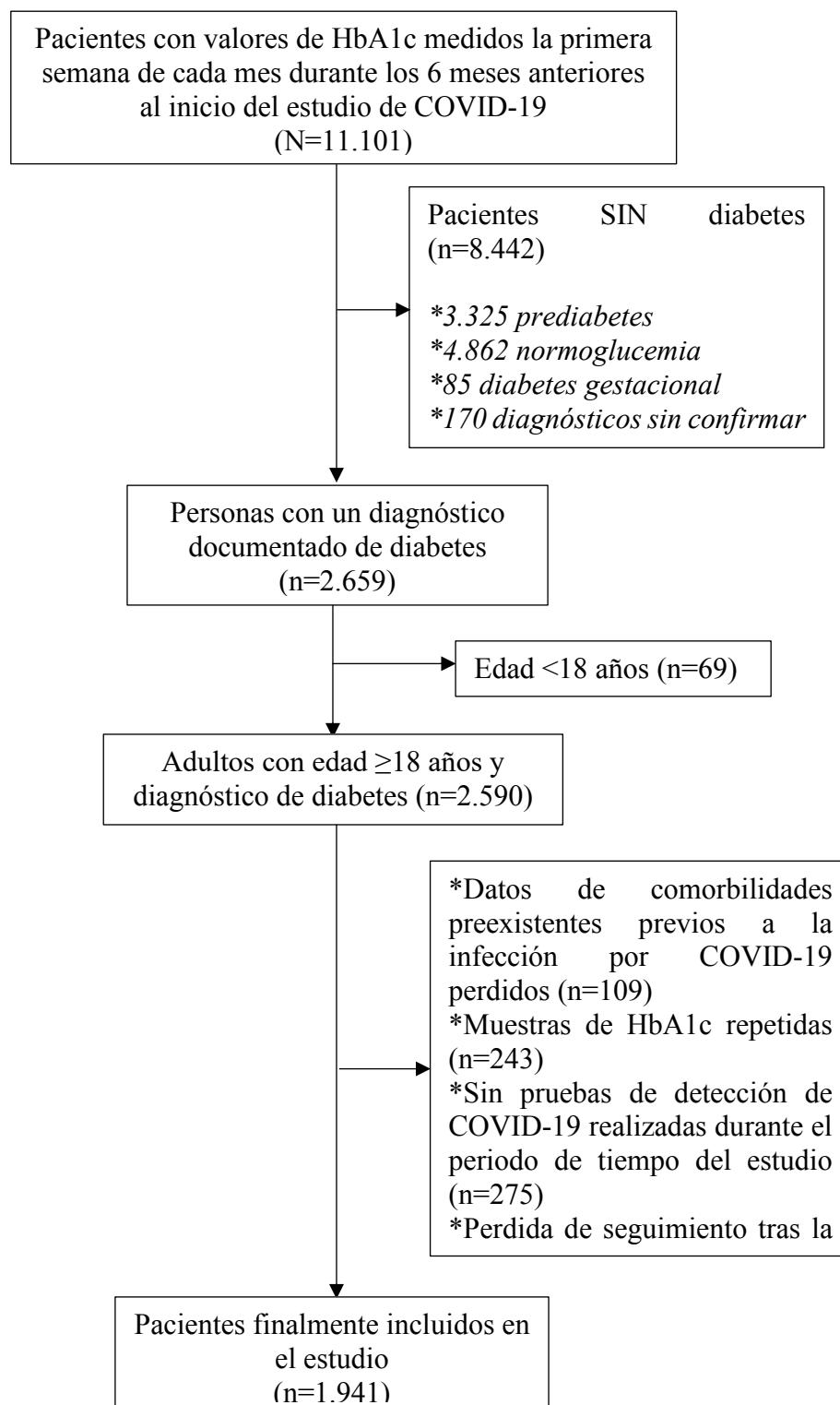


Figura 4 - Diagrama de flujo del proceso de selección del grupo de pacientes con diabetes.

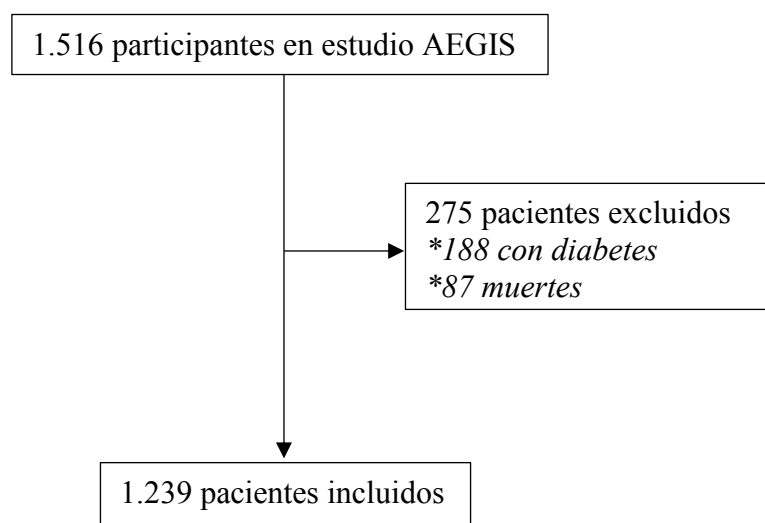


Figura 5 - Participantes sin diabetes del estudio AEGIS.

En la **Tabla 8** se presentan las características demográficas y clínicas de los dos grupos, así como de aquellos participantes de cada grupo a los que se diagnosticó COVID-19. El grupo de personas con diabetes tenía más edad que el grupo control (edad media \pm SD: 69 ± 15 años frente a 56 ± 17 años) y proporcionalmente tenía menos mujeres (46.8% frente a 57.3%) ($P < 0.001$ en ambos casos). La tasa de casos confirmados de COVID-19 fue mayor en el grupo sin diabetes que entre las PCD, tanto para todo el periodo de estudio (24.5% frente a 18.5%, $p < 0.0001$) como para cada año del estudio (2.7% frente a 2.3%, $p = 0.485$ para 2020; 6.4% frente a 3.7%, $p < 0.01$ para 2021; 15.9% frente a 12.1%, $p = 0.002$ para 2022). En el grupo de PCD, el 64.9% de los casos de COVID-19 se diagnosticaron en 2022, y en el grupo sin diabetes, el 65.4%. Curiosamente, la prevalencia de COVID-19 entre los individuos con diabetes tipo 1 ($n = 304$, edad media 46 ± 14 años) fue del 24.7%, similar a la del grupo sin diabetes y superior a la de los individuos con diabetes de tipo 2 ($n = 1637$, edad media 73 ± 11 años), que fue del 17.4% ($p < 0.001$). También se encontró una menor prevalencia de COVID-19 entre las PCD que entre los individuos sin diabetes de los subgrupos definidos por sexo, hipertensión, antecedentes de consumo de tabaco, enfermedad coronaria, cáncer, peso normal, sobrepeso y enfermedad renal crónica (**Tabla 8**).

Tabla 8- Características basales de los participantes con y sin diabetes, y los subgrupos correspondientes de los participantes que contrajeron COVID-19.

	Con diabetes		Sin diabetes		P valor*
	Total	COVID-19	Total	COVID-19	
Total	1941 (100)	359 (18.5)	1239 (100)	304 (24.5)	<0.0001
<i>Sexo</i>					
Hombres	1032 (53.2)	172 (16.7)	529 (42.7)	122 (23.1)	0.0022
Mujeres	909 (46.8)	187 (20.6)	710 (57.3)	182 (25.6)	0.0173
<i>Edad (años)</i>					
< 40	117 (6.0)	31 (26.5)	241 (19.5)	74 (30.7)	0.413
40-49	122 (6.3)	32 (26.2)	227 (18.3)	59 (26.0)	0.968
50-59	192 (9.9)	44 (22.9)	265 (21.4)	62 (23.4)	0.901
60-69	408 (21.0)	73 (17.9)	183 (14.8)	45 (24.6)	0.060
70-79	613 (31.6)	101 (16.5)	190 (15.3)	34 (17.9)	0.652
≥ 80	489 (25.2)	78 (16.0)	133 (10.7)	30 (22.6)	0.075
<i>Índice de masa corporal (kg/m²)</i>					
< 25	323 (16.6)	65 (20.1)	388 (31.3)	111 (28.6)	0.0089
25-29.9	653 (33.6)	113 (17.3)	485 (39.1)	112 (23.1)	0.0151
≥ 30	965 (49.7)	181 (18.8)	366 (29.5)	81 (22.1)	0.177
Tabaquismo actual o pasado	292 (15.0)	43 (14.7)	644 (52.0)	149 (23.1)	0.0032
<i>Comorbilidades preexistentes</i>					
Hipertensión	1299 (66.9)	231 (17.8)	268 (21.6)	63 (23.5)	0.0296
Dislipemia	1434 (73.9)	258 (18.0)	305 (24.6)	63 (20.7)	0.269
Enfermedad coronaria	150 (7.7)	22 (14.7)	47 (3.8)	15 (31.9)	0.0085
Cáncer	112 (5.8)	13 (11.6)	162 (13.1)	36 (22.2)	0.0243
Enfermedad renal crónica	484 (24.9)	79 (16.3)	70 (5.6)	19 (27.1)	0.0268

Los datos son n (%). *P valor se usa para la comparación entre grupos infectados con COVID-19.

Los resultados de la regresión logística multivariante para la infección por COVID-19 y la hospitalización en individuos con y sin diabetes se presentan en la **Tabla 9**. Estos resultados se muestran como odds ratios (OR) y su IC del 95%. Entre las PCD, el sexo masculino se asocia con una mayor probabilidad de infección (OR 1.305; IC 95% 1.031-1.652), pero no en el grupo sin diabetes. Después de ajustar por edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, hipertensión, hiperlipidemia, cáncer, cardiopatía coronaria y enfermedad renal crónica, la edad se asocia con una disminución de las probabilidades de COVID-19 tanto entre las PCD (OR 0.986; IC 95% 0.979-0.994) como entre los no diabéticos (OR 0.989; IC 95% 0.981-0.997). Para la hospitalización por COVID-19, el análisis multivariante muestra asociaciones significativas con la edad (OR 1.024; IC 95% 1.002-1.047) y la enfermedad renal crónica (OR 2.364; IC 95% 1.369-4.082) entre las PCD, pero sólo con la edad (OR 1.074; IC 95% 1.032-1.116) entre las personas sin diabetes.

Tabla 9 - Análisis multivariante de factores asociados con la infección por COVID-19 y con la hospitalización relacionada con COVID-19 entre los participantes con y sin diabetes.

	Con diabetes		Sin diabetes	
	Infección	Hospitalización	Infección	Hospitalización
	OR (95% CI)*	OR (95% CI)*	OR (95% CI)*	OR (95% CI)*
Edad (años)	0.986 (0.979-0.994)	1.024 (1.002-1.047)	0.989 (0.981-0.997)	1.074 (1.032-1.116)
Sexo (hombres vs mujeres)	1.305 (1.031-1.652)			
Enfermedad renal crónica		2.364 (1.369-4.082)		

*Las variables incluidas y descartadas en los modelos de regresión son: sexo, edad, índice de masa corporal, hipertensión, tabaquismo, enfermedad coronaria, cáncer y enfermedad renal crónica.

Para evaluar si los pacientes con comorbilidades presentan un mayor riesgo de hospitalización por COVID-19, se compararon las prevalencias de diferentes comorbilidades en pacientes hospitalizados por COVID-19 (en lo sucesivo, pacientes "hospitalizados por COVID") con los no-hospitalizados, tanto en el grupo de personas con diabetes como en el de personas sin diabetes. En personas con diabetes, la hipertensión (83%) y la enfermedad renal crónica (48%) fueron significativamente más frecuentes en los pacientes hospitalizados con COVID que en los no hospitalizados, mientras que, en personas sin diabetes, la obesidad (60%), la cardiopatía coronaria (20%) y la hiperlipidemia (46.7%) fueron más frecuentes en los pacientes hospitalizados con COVID que en los no hospitalizados (**Tabla suplementaria 5**).

Tabla suplementaria 5 - Prevalencia de las comorbilidades entre los participantes con y sin diabetes que fueron hospitalizados con COVID-19 y entre sus homólogos no hospitalizados.

Comorbilidades	Con diabetes		P valor	Sin diabetes		P valor
	No hospitalizados (n=1881)	Hospitalizados (n=60)		No hospitalizados (n=1224)	Hospitalizados (n=15)	
Obesidad	930 (49.5)	34 (56.7)	0.272	357 (29.2)	9 (60.0)	0.009
CHD	144 (7.7)	6 (10.0)	0.512	44 (3.6)	3 (20.0)	0.001
Cáncer	110 (5.9)	2 (3.3)	0.397	160 (13.1)	2 (13.3)	0.982
Tabaquismo	284 (15.1)	8 (13.3)	0.701	635 (51.9)	9 (60.0)	0.533
Hiperlipidemia	1386 (73.7)	47 (78.3)	0.425	298 (24.3)	7 (46.7)	0.045
Hipertensión	1248 (66.4)	50 (83.3)	0.006	263 (21.5)	5 (33.3)	0.270
CKD	455 (24.2)	29 (48.3)	<0.001	68 (5.6)	2 (13.3)	0.201

Los datos son presentados como n (%). CHD, enfermedad coronaria; CKD, enfermedad renal crónica.

En las PCD y con COVID-19 confirmada existen tasas más elevadas tanto de hospitalización con COVID-19 (16.7% frente a 4.9%, $p < 0.0001$), como de COVID-19 grave (11.1% frente a 4.2%, $p = 0.001$) y de muerte (4.7% frente a 1.0%, $p = 0.0054$) que

entre sujetos sin diabetes y con COVID-19, tanto si se considera todo el periodo de estudio como en cada año del estudio por separado (**Tabla 10**). Entre las PCD y COVID-19 estas tasas de resultados fueron significativamente mayores en 2020 que en 2022: 37.7% frente a 9.8% ($p < 0.0001$) para hospitalización con COVID-19, 28.3% frente a 4.3% ($p < 0.0001$) para COVID-19 grave, y 15.1% frente a 2.6% ($p = 0.0001$) para muerte relacionada con COVID. En los análisis no ajustados, la diabetes se asoció con una menor probabilidad de infección por COVID-19 (OR 0.70; IC del 95%: 0.59-0.83).

Tabla 10 - Ratios de infección entre los participantes con y sin diabetes y las ratios de desenlace entre aquellos que contrajeron COVID-19.

Desenlaces	Con diabetes (n=1941)	Sin diabetes (n=1239)	OR sin ajustar OR (95% CI)	P valor	OR ajustada ^a OR (95% CI)	P valor
Infectados	359 (18.5)	304 (24.5)	0.70 (0.59-0.83)	<0.0001	0.82 (0.68-0.99)	0.040
Hospitalizados ^b	60 (16.7)	15 (4.9)	3.87 (2.15-6.96)	<0.0001	2.43 (1.32-4.48)	0.005
COVID-19 severo ^b	40 (11.1)	13 (4.2)	2.81 (1.47-5.35)	0.002	1.63 (0.83-3.20)	0.157
Muertes ^b	17 (4.7)	3 (1.0)	4.99 (1.45-17.2)	0.011	2.79 (0.79-9.84)	0.110

Los datos se presentan como n(%). ^a Modelo de regresión logística multivariante ajustado por edad y sexo. ^b Porcentajes relativos al número de pacientes infectados.

Sin embargo, entre los individuos con COVID-19, la diabetes se asoció con mayores probabilidades de hospitalización por COVID-19 (OR 3.87; IC 95%: 2.15-6.96), COVID-19 grave (OR 2.81; IC 95%: 1.47-5.35) y muerte relacionada con COVID (OR 4.99; IC 95%: 1.45-17.2) (**Tabla 10**). Después de ajustar por edad y sexo, la diabetes seguía asociándose a una menor probabilidad de COVID-19 (OR 0.82; IC 95%: 0.68-0.99), pero entre los individuos con COVID-19 sólo se asociaba a una mayor probabilidad de hospitalización por COVID-19 (OR 2.43; IC 95%: 1.32-4.48) (**Tabla 10**). Si adicionalmente se ajusta por las otras comorbilidades se obtienen resultados similares. En particular, no se encontró ninguna asociación significativa ni con la COVID-19 grave ni con la muerte relacionada con la COVID.

La prevalencia de COVID-19 entre los pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con insulina fue muy similar a la de los tratados con metformina. Sin embargo, entre los pacientes con diabetes tipo 2 diagnosticados de COVID-19, el tratamiento con metformina se asoció a tasas significativamente menores de hospitalización por COVID-19 (12.8% frente a 26.2%, $p=0,044$) y de muerte relacionada con COVID (3.4% frente a 11.9%, $p = 0.041$) (**Tabla suplementaria 10**).

Tabla suplementaria 10 - Ratios de infección de pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con insulina y tratados con metformina, y las ratios de desenlace entre aquellos que contrajeron COVID-19.

Desenlace	Insulina (n=232)	Metformina (n=650)	P valor
Infectados	42 (18.1)	117 (18.0)	0.973
Hospitalizados	11 (26.2)	15 (12.8)	0.044
Graves	6 (14.3)	10 (8.5)	0.283
Muertes	5 (11.9)	4 (3.4)	0.041

Los datos se presentan como n(%)

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1 HbA_{1c} en pacientes hospitalizados por COVID-19

Esta investigación se centró en los participantes con resultado de PCR positivo para el SARS-CoV-2 y que ingresaron en un único hospital (CHUS) desde marzo de 2020 y antes del inicio de la vacunación general. La prevalencia de diabetes conocida en esta cohorte fue del 30.9% (mayor que la notificada anteriormente para Europa, pero similar a los datos de EE.UU^{22,38,47,48}), y un 7% adicional cumplía los criterios de la ADA para la diabetes de tipo 2.

En consonancia con los resultados de estudios previos^{47,49-51}, hemos encontrado que los participantes con diabetes conocida tenían 2.4 veces más de probabilidades de morir que los participantes sin diabetes, y mediante análisis multivariado, identificamos como factores de riesgo independientes para los participantes con diabetes conocida; la edad, el cáncer y la enfermedad renal crónica. Asimismo, no hubo asociación significativa con la glucosa en ayunas, HbA_{1c}, sexo, hipertensión, enfermedad coronaria, tabaquismo y obesidad.

Sin embargo, estos resultados se refieren a participantes sin diabetes conocida, que no habían estado recibiendo ningún tipo de tratamiento hipoglucemiante, e identificamos como factores de riesgo positivos para mortalidad solo la edad y la glucemia en ayunas y, sorprendentemente, la HbA_{1c} al ingreso surge como un factor de riesgo negativo. En concreto, los participantes no diabéticos con niveles de HbA_{1c} en el ingreso en rango de prediabetes (66.3% de los participantes no diabéticos) presentan una tasa de mortalidad significativamente menor que aquellos que tenían niveles normales de HbA_{1c}, así como con respecto a los que tenían niveles de HbA_{1c} en rango de diabetes. Por otra parte, a los 3-6 meses desde el alta, este subgrupo "prediabético" sólo representa el 45.6% de los 215 participantes con datos de seguimiento (66.8% de los supervivientes). Sin embargo, la proporción de participantes sin diabetes conocida que tenían niveles de HbA_{1c} en rango normoglucémico aumenta desde un 23.6% al ingreso a un 47.4% a los 3-6 meses del alta ($p < 0.001$ en ambos casos). Por el contrario, las proporciones de participantes sin diabetes conocida con glucosa en ayunas en rangos normoglucémico y prediabético no cambiaron significativamente (y el cambio que se produjo fue en la dirección opuesta a la observada para los subgrupos definidos por HbA_{1c}).

Estos resultados cuestionan la idea de que la elevación de la HbA_{1c} en el momento del ingreso de los participantes en el estudio COVID-19: 1) se deba necesariamente a un aumento de los niveles de glucosa en sangre y 2) sea necesariamente un factor predictivo de una evolución desfavorable. Entre las personas con diabetes, la relevancia de la HbA_{1c} para los malos resultados ha sido cuestionada anteriormente por estudios que no encontraron ninguna asociación entre ellos^{14,20,52,53}. En este contexto (diabetes), en el que puede asumirse que una HbA_{1c} elevada se debe probablemente, al menos en gran parte, a la hiperglucemia, cuestionar su relevancia para el resultado equivale a cuestionar si la bien documentada asociación estadística de la diabetes con un mal resultado se debe

directamente a la hiperglucemia o refleja concomitantes metabólicos o complicaciones clínicas de la diabetes; pero también es posible que la hiperglucemia de estos participantes se deba en parte al estrés metabólico debido a la COVID-19⁵². En el presente estudio, observamos que la glucosa en ayunas es un factor predictivo de mortalidad entre los participantes no diabéticos, aunque sigue siendo una cuestión abierta si se trata simplemente de un marcador de estrés metabólico.

En cuanto a la relación entre un nivel elevado de HbA_{1c} y la glucemia (punto 1 anterior), nuestros resultados sugieren que los elevados niveles de HbA_{1c} que se observan en una gran proporción de participantes con COVID-19 pueden deberse a un efecto directo o indirecto de la infección por SARS-CoV-2 sobre la hemoglobina, más que a una hiperglucemia de *novo* o, en los participantes con diabetes, a un empeoramiento del control glucémico. Aunque se ha propuesto como posible causa de la hipoxia⁵³, la interacción entre el virus y la hemoglobina a través de ACE2, CD147, CD26 y otros receptores localizados en los eritrocitos y/o los precursores de las células sanguíneas, es concebible que los cambios conformacionales en la hemoglobina debidos a la unión del virus⁵⁴ puedan promover la glicación sin conducir a un mal resultado. También hay que tener en cuenta que normalmente una parte de la población presenta niveles de HbA_{1c} más elevados que los que generalmente se considera que corresponden a su glucemia⁵⁵.

En esta investigación, tres cuartas partes de los participantes sin diabetes conocida presentaron al ingreso niveles normales de glucosa en ayunas. El hecho de que en algunos estudios^{17,47} se hayan indicado niveles considerablemente más elevados puede deberse a que no garantizaron un ayuno de 8 horas, posiblemente por la dificultad de obtener estas muestras. Los estudios en los que se garantizó el período de ayuno de 8 horas han comunicado resultados similares a los nuestros^{56,57}, no sólo en cuanto a los porcentajes de personas con diferentes estados glucémicos, sino también en cuanto a que la glucemia en ayunas en el momento del ingreso fue un factor predictivo independiente de la mortalidad en los participantes sin diabetes conocida.

Los principales puntos fuertes de este estudio son los siguientes; primero, a diferencia de la mayoría de los estudios existentes sobre el impacto de la HbA_{1c} en el resultado de la COVID-19, en nuestro estudio sólo se admitieron participantes cuyo nivel de HbA_{1c} se determinó en el momento del ingreso hospitalario antes del inicio de la vacunación general. Segundo, la HbA_{1c} se determinó en todos los casos por el mismo método y en el mismo laboratorio y el día en que se obtuvo la muestra. Nuestro trabajo también presenta limitaciones. Dado que la determinación de la HbA_{1c} tras el alta sólo fue solicitada por los clínicos en el 67% de los participantes sin diabetes conocida (y, naturalmente, no en aquellos que fallecieron), por lo que puede haberse producido un sesgo debido a que se haya dado prioridad a estos participantes para la realización de las pruebas por razones que desconocemos. Otra limitación consiste en que los datos proceden predominantemente de españoles caucásicos, lo que puede limitar la extrapolación a otras poblaciones.

5.2 Afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en la infección por SARS-CoV-2

En este estudio observacional de una extensa muestra de pacientes hospitalizados por COVID-19 encontramos que la afinidad Hb-O₂ en el momento del ingreso hospitalario es, en general, notablemente superior a lo normal, pero cambia a una afinidad inferior a

lo normal tras unos días de tratamiento. Es importante observar que los pacientes que presentaban este aumento de la afinidad Hb-O₂ tienden a tener menos comorbilidades y una mayor probabilidad de supervivencia que los que no la presentaban. En concreto, una mayor p50s fue un factor independiente de predicción de muerte.

La detección de la afinidad Hb-O₂ en el momento del ingreso hospitalario de los pacientes con COVID-19 presenta la ventaja, con respecto a determinaciones posteriores, de que cualquier alteración debida al virus no habrá experimentado la acción del tratamiento hospitalario y, posiblemente, una menor reducción de la viabilidad viral, que, por lo que se sabe, no supera los 20 días desde el inicio de los síntomas y suele ser de 15 días en pacientes críticos e inmunodeprimidos⁵.

Los estudios previos de afinidad Hb-O₂ en pacientes con COVID-19 han utilizado determinaciones de gases sanguíneos en distintos momentos después del ingreso, pero en su mayoría no antes del tratamiento²⁶⁻³². En nuestro estudio hemos encontrado que, después de la admisión hospitalaria, la mayoría de los componentes de las gasometrías (pO₂, pCO₂, pH, sO₂, p50i, p50s) cambian significativamente respecto a los valores medidos al ingreso. En particular, el grupo de 33 pacientes que evaluamos regularmente durante 18 días mostró un aumento de más de 2 mmHg en la media de p50i. Otros autores que han examinado la diferencia entre las primeras y posteriores gasometrías^{27,29}, pueden haber obtenido resultados sesgados debido a la reducción progresiva del grupo de estudio por fallecimiento o alta.

En los pacientes con problemas respiratorios, pero sin COVID-19, al igual que los del grupo con COVID-19, las muestras de gases sanguíneos se valoraron utilizando sangre arterial obtenida en el momento del ingreso hospitalario, y se descartaron aquellas con SO₂ >97%. En estas condiciones, encontramos que los pacientes con COVID-19 tenían un pH más alto y una pCO₂ más baja, en consonancia con lo cual sus valores de p50 eran más bajos, mientras que Vogel et al.²⁷ indican valores de p50 más bajos en asociación con un pH más bajo y una pCO₂ más alta.

Cuando hay anemia frecuentemente la p50 aumenta debido a la estimulación de la síntesis de 2,3-bifosfoglicerato, por lo que se ha criticado⁹ que esto no haya ocurrido en los grupos COVID-19 que estaban anémicos en comparación con sus grupos de control^{26,27}. En nuestra investigación no encontramos diferencias en la concentración de Hb entre los grupos con y sin COVID-19, sin embargo, los pacientes con COVID-19 y con anemia tenían p50i y p50s significativamente mayores que los pacientes COVID-19 sin anemia, en consonancia con lo cual hay una correlación inversa significativa entre la p50 y la hemoglobina en el grupo total de pacientes COVID-19. Contrariamente, Gille et al.²⁹ no hallaron tal correlación.

En los casos con COVID-19, la captación de oxígeno se ve restringida, por lo que cabría esperar que pudiese ser útil un aumento de la afinidad Hb-O₂^{9,58}. Nuestros resultados muestran que, en nuestro estudio, los pacientes con COVID-19 y que tenían la curva de disociación de la hemoglobina desplazada a la izquierda en el momento del ingreso presentaban una tasa de mortalidad inferior a la de los otros pacientes sin este desplazamiento. Por lo tanto, nuestros resultados podrían considerarse un apoyo al uso de tratamientos que aumentan la afinidad Hb-O₂, como el 5-hidroximetil- 2- furfural, que lo hace uniéndose a la valina 1α de la molécula de hemoglobina⁵⁹.

Por otra parte, los valores de $p50$ más bajos que se observan en la mayoría de nuestros pacientes COVID-19 al ingreso probablemente sean atribuibles a la alcalosis respiratoria (un descenso de la pCO_2) como consecuencia de la taquipnea y la hiperpnea causadas por la hipoxemia. Por lo tanto, también es posible que lo que estos valores indiquen sea el mantenimiento de la capacidad de hiperventilación, y que la causa de esta capacidad conservada (tal vez la presencia de relativamente pocas comorbilidades, o una alteración relativamente leve del pulmón) sea lo que dé lugar a un mejor pronóstico.

El aumento de la afinidad Hb-O₂ explica las saturaciones de oxígeno relativamente bien conservadas a pO_2 muy baja⁶⁰. De este modo, en nuestros pacientes con COVID-19, el contenido de oxígeno en sangre fue similar al observado en el grupo sin COVID-19. Sin embargo, aunque la ausencia de receptores ACE2 en la superficie de los glóbulos rojos debería prevenir en principio que el SARS-CoV-2 entrara en estas células y contactara con la Hb, varios estudios experimentales han hallado indicios de daño en los glóbulos rojos debido a la interacción entre el virus y la hemoglobina^{54,61-64}. Si la alteración observada en la afinidad Hb-O₂ en pacientes con COVID-19 es un efecto directo o indirecto del virus sobre la Hb sigue siendo una cuestión abierta.

Una limitación de este estudio es que no disponíamos de un grupo verdaderamente normal con el que comparar los valores $p50$, ya que las curvas de disociación de la oxihemoglobina de nuestro grupo sin COVID también pueden haberse desviado de la normalidad, aunque menos que los del grupo COVID-19. Otra limitación es que durante el estudio aparecieron diversas variantes de SARS-CoV-2, por lo que es posible que no todos nuestros pacientes hayan respondido exactamente al mismo virus. El aspecto más positivo de esta investigación es la utilización sistemática de muestras de gases sanguíneos obtenidas en el momento del ingreso, cuando no están afectadas por los tratamientos hospitalarios.

5.3 Riesgo de infección por SARS-CoV-2 y tasas de hospitalización en gente con diabetes

Este estudio es el primero que se realiza en muestras representativas de individuos con y sin diabetes para evaluar la prevalencia de infección por SARS-CoV-2 y la hospitalización por COVID-19 a lo largo de toda la pandemia hasta finales de 2022. La prevalencia de COVID-19 en el grupo control de nuestro estudio, 24.5%, fue similar a la comunicada para toda la Comunidad Autónoma de Galicia hasta el 30 de noviembre de 2022, 25.4%⁴⁴, siendo la ligera diferencia atribuible a que el grupo control no incluía a las personas con diabetes. En el año 2022 encontramos las tasas más elevadas de COVID-19 confirmado, en torno al 65% en ambos grupos.

Según nuestros resultados, la prevalencia de la infección por SARS-CoV-2 es menor entre las personas con diabetes que entre las que no la padecen. Tras ajustar por edad y sexo, la diabetes se asoció, con una reducción significativa del riesgo de infección confirmada (OR 0.82). Sin embargo, una vez infectadas, las tasas de hospitalización por COVID-19, COVID-19 grave y muerte relacionada con COVID fueron significativa y sustancialmente mayores entre las personas con diabetes que entre las que no la tenían. Los análisis de subgrupos no revelaron diferencias significativas en la prevalencia de infección por SARS-CoV-2 entre los diabéticos y no diabéticos definidos por grupo de edad, obesidad o dislipidemia. Las principales diferencias entre los grupos con y sin

diabetes fueron que en el primero, pero no en el segundo, tras ajustar por todos los demás factores, el sexo masculino fue un factor de riesgo de infección y la enfermedad renal crónica un factor de riesgo de hospitalización.

La edad es un factor explicativo importante: tanto en el grupo de personas con diabetes como en el de personas sin diabetes, la prevalencia de COVID-19 confirmada disminuye con el aumento de la edad, sin embargo, la tasa de hospitalización por COVID-19 aumenta. El descenso de la tasa de infección con la edad está en consonancia con el hecho de que esta tasa es significativamente mayor entre los pacientes con diabetes tipo 1 (24.7%, muy similar a la del grupo sin diabetes) que entre los pacientes con diabetes tipo 2 (17.4%), ya que los pacientes con diabetes tipo 1 eran de media 26 años más jóvenes que los pacientes con diabetes tipo 2 y sólo 10 años más jóvenes que los pacientes sin diabetes. Tanto el descenso de la tasa de infección con la edad como el hecho de que sea más baja entre las personas con diabetes que en el grupo sin diabetes probablemente sea atribuible a la adopción de medidas preventivas más rigurosas y/o a una menor exposición por parte de las personas con diabetes y de más edad.

Como se ha señalado anteriormente, la tasa de hospitalización fue mayor entre los pacientes diabéticos con COVID-19 que entre los pacientes no diabéticos con COVID-19 (16.7% frente a 4.9%, $p < 0.001$), a pesar de que las tasas de infección en los grupos con y sin diabetes mostraron la relación opuesta. Estos resultados concuerdan con una revisión de 2020¹³ que informó de tasas más elevadas de diabetes entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 (8%; IC del 95%: 5-10%, 13 estudios) que entre los pacientes no hospitalizados por COVID-19 (4%; IC del 95%: 1-7%, 3 estudios). Sin embargo, hay que ser prudentes a la hora de interpretar estos últimos resultados debido a varias deficiencias metodológicas de la revisión⁶⁵.

La edad fue el único factor asociado a la hospitalización en ambos grupos. La enfermedad renal crónica mostró una asociación significativa con la hospitalización entre las personas con diabetes (OR ajustada 2.4), por otra parte, los pacientes diabéticos hospitalizados tenían una mayor prevalencia de enfermedad renal crónica (48%), y de hipertensión (83%), que los pacientes diabéticos no hospitalizados. Estos hallazgos concuerdan con varios informes que relacionan la enfermedad renal crónica con una mayor gravedad y muerte por enfermedad por COVID 19⁶⁶⁻⁶⁸.

Un metaanálisis exhaustivo de 729 estudios reveló una clara asociación entre la diabetes y la gravedad de la COVID-19⁶⁷. Nuestros hallazgos concuerdan con ello, ya que indican que entre los individuos con diabetes que se infectaron, el 16.7% fueron hospitalizados, el 11.1% experimentaron COVID-19 grave y el 4.7% murieron por COVID-19, frente a unas tasas del 4.9%, 4.2% y 1.0%, respectivamente entre los pacientes infectados sin diabetes; y en nuestro estudio, tras ajustar por edad y sexo, los pacientes con COVID-19 que tenían diabetes corrían mayor riesgo de hospitalización que los que no tenían diabetes (OR 2.43). Aunque las diferencias entre grupos en las tasas de COVID-19 grave y muerte relacionada con COVID no alcanzaron significación estadística. Estos resultados son compatibles con la conclusión de otros estudios^{36,67,69,70} de que las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de complicaciones graves por infección por SARS-CoV-2. La falta de significación estadística de las diferencias observadas en la gravedad y la mortalidad puede atribuirse al tamaño relativamente pequeño de nuestros grupos de estudio en comparación con los de estudios que utilizaron grupos no representativos de personas con o sin diabetes^{13,36,69-71}.

En este estudio, la prevalencia de infección confirmada por SARS-CoV-2 entre los pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con insulina es muy similar a la encontrada entre los tratados con metformina. Sin embargo, en consonancia con los hallazgos de otros estudios^{37,72-74}, los tratados con metformina presentaron tasas significativamente más bajas de COVID-19 grave y de muerte relacionada con COVID-19 que sus homólogos tratados con insulina.

Interesantemente, en nuestro estudio, no encontramos una asociación significativa entre el sexo y la hospitalización ni en los participantes con diabetes ni en aquellos sin diabetes, contrariamente a los hallazgos de muchos estudios que asocian el sexo masculino con peores resultados relacionados con la COVID-19^{66,74,75}. Esta discrepancia puede deberse no sólo a las diferencias en el tamaño y la composición del grupo de estudio, sino también a la mayor duración de nuestro estudio, que fue de tres años, que contrasta con la duración de unos pocos meses de la mayoría de los demás estudios. Sin embargo, sí observamos que entre las personas con diabetes los hombres tenían más probabilidades de infectarse por el SARS-CoV-2 que las mujeres (OR ajustada de 1.3), a diferencia de las personas sin diabetes.

Los puntos fuertes de este estudio son esencialmente tres. En primer lugar, nuestro sistema de historia clínica electrónica nos ha permitido identificar de una forma prospectiva y objetiva todos los casos de COVID-19 que han tenido lugar en los grupos de estudio entre 2020 y 2022. Todos los participantes, independientemente de su estado diabético, se sometieron a la prueba de COVID-19, y solo el 1% de la muestra inicial de personas con diabetes fueron excluidas debido a carecer de pruebas de PCR. Consecuentemente, podemos descartar con confianza la posibilidad de haber contabilizado falsas pruebas de antígeno positivas como casos de COVID-19, ya que todos los casos fueron confirmados por al menos una prueba de PCR positiva. En segundo lugar, otro punto fuerte importante de nuestra investigación reside en la selección de una muestra representativa de la población de individuos con diabetes mediante determinaciones de HbA_{1c} que se realizaron en el mismo laboratorio durante todo el periodo de estudio. De esta forma se garantiza una selección imparcial de las personas con diabetes. Una representación exacta de la población con diabetes se vio facilitada por la centralización de todas las mediciones de HbA_{1c} en el mismo laboratorio y que provenían de diversas especialidades como endocrinología, cardiología, medicina interna, atención primaria y otros campos relevantes. En tercer lugar, nuestro estudio proporciona una comparación con una muestra comunitaria representativa de personas sin diabetes de la misma zona geográfica que las personas con diabetes. A diferencia de muchos estudios publicados que utilizan grupos de control no representativos, normalmente compuestos por pacientes hospitalizados sin diabetes, nuestro grupo de control fue seguido durante tres años utilizando el mismo enfoque que para el grupo con diabetes.

Sin embargo, también hay que reconocer dos limitaciones importantes de este estudio. En primer lugar, los grupos de estudio, aunque representativos de personas con y sin diabetes, son relativamente pequeños en comparación con estudios en los que participan poblaciones enteras. Esto limita la posibilidad de realizar análisis de regresión multivariante por año o dentro de subgrupos de factores de riesgo. Por ejemplo, en el grupo de personas con diabetes existe un pequeño número de muertes relacionadas con COVID-19 durante el periodo de estudio de 3 años, lo cual limita estos análisis a factores asociados únicamente con la hospitalización y no con otros resultados. En segundo lugar, nuestros grupos de estudio pueden ser menos representativos de la demografía de otros

países. Dado que más del 98% de nuestros grupos son caucásicos, nuestros hallazgos pueden no ser directamente aplicables a países con proporciones considerablemente más bajas de caucásicos. Esta característica demográfica puede explicar las diferencias entre nuestros resultados y los de otros estudios, algunos de los cuales han notificado efectos relacionados con la raza⁷⁶. Por lo tanto, a la hora de interpretar y generalizar nuestros hallazgos, debe tenerse muy en cuenta la composición demográfica específica de la población investigada, y hay que ser cautelosos al aplicar estos resultados a poblaciones con orígenes raciales y étnicos diversos.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

6.1 Conclusión 1: Alteraciones en la HbA1c en pacientes con COVID-19 sin diabetes conocida.

Los resultados de este estudio revelan que una proporción significativa (76.4%) de los pacientes hospitalizados con COVID-19 y sin diabetes conocida presenta niveles de HbA1c superiores al rango normoglucémico definido por los criterios de la ADA al momento del ingreso. Este hallazgo, aunque llamativo, parece estar dissociado de los niveles de glucosa en ayunas, ya que solo el 24.4% de estos pacientes tenían niveles anormales de glucosa en ayunas al ingreso.

Además, un análisis de seguimiento realizado entre 3 y 6 meses después del alta hospitalaria mostró un cambio notable: el porcentaje de pacientes sin diabetes conocida que presentaban niveles normales de HbA1c se duplicó en comparación con el momento del ingreso. Este cambio refuerza la hipótesis de que la elevación de la HbA1c observada durante la hospitalización no se debe necesariamente a un control glucémico alterado, sino que podría estar influenciada por otros factores relacionados con la infección por SARS-CoV-2.

La alteración de la HbA1c observada podría deberse a un efecto directo o indirecto del SARS-CoV-2 sobre la hemoglobina, más que a la hiperglucemia de novo o a un deterioro del control glucémico en pacientes con diabetes preexistente. Algunos estudios han planteado la posibilidad de que la interacción entre el virus y la hemoglobina a través de receptores como ACE2, CD147 y CD26 provoque cambios conformacionales que promuevan la glicación. Esta hipótesis, aunque aún no confirmada, abre nuevas líneas de investigación sobre los efectos del virus en los componentes sanguíneos y metabólicos.

Por otro lado, la glucosa en ayunas sí emergió como un factor predictivo de mortalidad en pacientes sin diabetes conocida. Este hallazgo sugiere que la glucosa en ayunas podría ser más un marcador de estrés metabólico asociado a la infección que un indicador directo de hiperglucemia persistente.

6.2 Conclusión 2: Variaciones en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en pacientes con COVID-19.

En pacientes hospitalizados con COVID-19, la afinidad de la hemoglobina (Hb) por el oxígeno (O₂) muestra una variabilidad significativa que depende del momento en el que se toman las muestras de sangre. Nuestro estudio, realizado en más de 500 pacientes, destaca que, al ingreso hospitalario, una amplia mayoría (80%) presentaba una curva de disociación de la hemoglobina desplazada hacia la izquierda. Este desplazamiento refleja una mayor afinidad Hb-O₂, lo que implica que la hemoglobina retiene el oxígeno con mayor facilidad. Sin embargo, esta situación cambia significativamente tras unos días de

hospitalización, con una reducción progresiva de la afinidad a partir del tercer día y un desplazamiento a la derecha observado en el 35% de las muestras posteriores al ingreso.

El hallazgo más relevante es que los pacientes que ya presentaban un desplazamiento hacia la derecha en la curva de disociación al ingreso (14.7% de los casos) tenían una tasa de supervivencia significativamente menor. Esto subraya la importancia clínica de evaluar la afinidad Hb-O₂ al ingreso, ya que podría usarse como un marcador temprano para identificar a pacientes con peor pronóstico y priorizar su atención médica.

Aunque no se puede descartar que las alteraciones en la afinidad Hb-O₂ puedan estar influenciadas por interacciones directas o indirectas entre el virus y la hemoglobina, nuestros resultados refuerzan la necesidad de realizar evaluaciones tempranas y sistemáticas de las características de los gases sanguíneos al ingreso. Estas evaluaciones no solo permiten comprender mejor el estado inicial de los pacientes, antes de la influencia de tratamientos hospitalarios, sino que también ofrecen una oportunidad para estratificar riesgos de manera más efectiva.

Estos hallazgos respaldan la importancia de considerar intervenciones dirigidas a mejorar la afinidad hemoglobina-oxígeno en pacientes seleccionados y subrayan el valor de tomar gasometrías al ingreso como herramienta diagnóstica clave para el manejo inicial de la enfermedad.

6.3 Conclusión 3: Asociación entre diabetes y COVID-19.

Nuestros datos proporcionan una visión detallada de la relación entre la diabetes y la COVID-19 a lo largo de la pandemia hasta finales de 2022. Confirmamos que las personas con diabetes tuvieron una probabilidad igual o incluso menor de contraer COVID-19 que aquellas sin diabetes. Este hallazgo puede atribuirse a una mayor adopción de medidas preventivas o una menor exposición al virus entre las personas diabéticas. Además, observamos que la prevalencia de la infección disminuyó significativamente con la edad, una tendencia más acentuada en las personas con diabetes.

En particular, se identificó un riesgo de infección más alto entre los hombres que entre las mujeres con diabetes, incluso tras ajustar por otros factores de riesgo. Este hallazgo subraya la importancia de implementar estrategias preventivas personalizadas dentro de esta población. Sin embargo, una vez infectadas, las personas con diabetes presentaron tasas significativamente más altas de hospitalización, COVID-19 grave y mortalidad relacionada, en comparación con las personas sin diabetes. Este riesgo se vio agravado en pacientes con diabetes que también padecían enfermedad renal crónica, lo que resalta la necesidad de medidas preventivas específicas para estos subgrupos.

Aunque el estudio incluye datos representativos de una población caucásica, las limitaciones en la diversidad demográfica y el tamaño de la muestra sugieren precaución al generalizar estos hallazgos a otras poblaciones. Es crucial continuar investigando cómo los factores sociodemográficos y de salud interactúan en diferentes contextos para optimizar el manejo clínico y las estrategias de prevención en personas con diabetes.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. team E editorial. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Eurosurveillance*. 2020;25(5):200131e.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2020;91(1):157-160. doi:10.23750/abm.v91i1.9397
3. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4
4. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):813-822. doi:10.1016/S2213-8587(20)30272-2
5. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):823-833. doi:10.1016/S2213-8587(20)30271-0
6. Au Yeung SL, Zhao JV, Schooling CM. Evaluation of glycemic traits in susceptibility to COVID-19 risk: a Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2021;19(1):72. doi:10.1186/s12916-021-01944-3
7. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
8. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394
9. Böning D, Kuebler WM, Bloch W. The oxygen dissociation curve of blood in COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;321(2):L349-L357. doi:10.1152/ajplung.00079.2021
10. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(12):2645-2655. doi:10.2337/dc21-1318
11. Cromer SJ, Colling C, Schatoff D, et al. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemic phenotypes. *J Diabetes Complications.* 2022;36(4):108145. doi:10.1016/j.jdiacomp.2022.108145
12. Singh AK, Gillies CL, Singh R, et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):1915-1924. doi:10.1111/dom.14124
13. Hartmann-Boyce J, Rees K, Perring JC, et al. Risks of and From SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in People With Diabetes: A Systematic Review of Reviews. *Diabetes Care.* 2021;44(12):2790-2811. doi:10.2337/dc21-0930
14. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;63(8):1500-1515. doi:10.1007/s00125-020-05180-x

15. Shi Q, Zhang X, Jiang F, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1382-1391. doi:10.2337/dc20-0598
16. Bradley SA, Banach M, Alvarado N, Smokovski I, Bhaskar SMM. Prevalence and impact of diabetes in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2022;14(2):144-157. doi:10.1111/1753-0407.13243
17. Klonoff DC, Messler JC, Umpierrez GE, et al. Association Between Achieving Inpatient Glycemic Control and Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective Hospital-Based Analysis. *Diabetes Care*. 2021;44(2):578-585. doi:10.2337/dc20-1857
18. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(1):11-30. doi:10.1038/s41574-020-00435-4
19. Sathish T, Cao Y. What is the role of admission HbA1c in managing COVID-19 patients? *J Diabetes*. 2021;13(3):273-275. doi:10.1111/1753-0407.13140
20. Agarwal S, Schechter C, Southern W, Crandall JP, Tomer Y. Preadmission Diabetes-Specific Risk Factors for Mortality in Hospitalized Patients With Diabetes and Coronavirus Disease 2019. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2339-2344. doi:10.2337/dc20-1543
21. Patel AJ, Klek SP, Peragallo-Dittko V, et al. Correlation of Hemoglobin A1C and Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2021;27(10):1046-1051. doi:10.1016/j.eprac.2021.07.008
22. Hamer M, Gale CR, Batty GD. Diabetes, glycaemic control, and risk of COVID-19 hospitalisation: Population-based, prospective cohort study. *Metabolism*. 2020;112:154344. doi:10.1016/j.metabol.2020.154344
23. Agarwal S, Schechter C, Southern W, Crandall JP, Tomer Y. Preadmission Diabetes-Specific Risk Factors for Mortality in Hospitalized Patients With Diabetes and Coronavirus Disease 2019. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2339-2344. doi:10.2337/dc20-1543
24. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-821. doi:10.1177/1932296820924469
25. Severinghaus JW. Simple, accurate equations for human blood O₂ dissociation computations. *J Appl Physiol*. 1979;46(3):599-602. doi:10.1152/jap.1979.46.3.599
26. Daniel Y, Hunt BJ, Retter A, et al. Haemoglobin oxygen affinity in patients with severe COVID-19 infection. *Br J Haematol*. 2020;190(3):e126-e127. doi:10.1111/bjh.16888
27. Vogel DJ, Formenti F, Retter AJ, Vasques F, Camporota L. A left shift in the oxyhaemoglobin dissociation curve in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Br J Haematol*. 2020;191(3):390-393. doi:10.1111/bjh.17128
28. DeMartino AW, Rose JJ, Amdahl MB, et al. No evidence of hemoglobin damage by SARS-CoV-2 infection. *Haematologica*. 2020;105(12):2769-2773. doi:10.3324/haematol.2020.264267
29. Gille T, Sesé L, Aubourg E, et al. The Affinity of Hemoglobin for Oxygen Is Not Altered During COVID-19. *Front Physiol*. 2021;12:578708. doi:10.3389/fphys.2021.578708

30. Pascual-Guardia S, Ferrer A, Díaz Ó, et al. Absence of Relevant Clinical Effects of SARS-COV-2 on the Affinity of Hemoglobin for O₂ in Patients with COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(12):757-763. doi:10.1016/j.arbres.2021.03.015
31. Renoux C, Fort R, Nader E, et al. Impact of COVID-19 on red blood cell rheology. *Br J Haematol*. 2021;192(4):e108-e111. doi:10.1111/bjh.17306
32. Laredo M, Curis E, Masson-Fron E, Voicu S, Mégarbane B. Does COVID-19 alter the oxyhemoglobin dissociation curve? - An observational cohort study using a mixed-effect modelling. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(11):e416-e419. doi:10.1515/cclm-2021-0387
33. Ceruti S, Minotti B, Glotta A, et al. Temporal Changes in the Oxyhemoglobin Dissociation Curve of Critically Ill COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2022;11(3):788. doi:10.3390/jcm11030788
34. Singh AK, Khunti K. COVID-19 and Diabetes. *Annu Rev Med*. 2022;73:129-147. doi:10.1146/annurev-med-042220-011857
35. Unnikrishnan R, Misra A. Diabetes and COVID19: a bidirectional relationship. *Nutr Diabetes*. 2021;11(1):21. doi:10.1038/s41387-021-00163-2
36. Khunti K, Valabhji J, Misra S. Diabetes and the COVID-19 pandemic. *Diabetologia*. 2023;66(2):255-266. doi:10.1007/s00125-022-05833-z
37. Ganesh A, Randall MD. Does metformin affect outcomes in COVID-19 patients with new or pre-existing diabetes mellitus? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(6):2642-2656. doi:10.1111/bcp.15258
38. Gregg EW, Sophiea MK, Weldegiorgis M. Diabetes and COVID-19: Population Impact 18 Months Into the Pandemic. *Diabetes Care*. 2021;44(9):1916-1923. doi:10.2337/dci21-0001
39. Gude F, Díaz-Vidal P, Rúa-Pérez C, et al. Glycemic Variability and Its Association With Demographics and Lifestyles in a General Adult Population. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):780-790. doi:10.1177/1932296816682031
40. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem*. 2004;50(1):166-174. doi:10.1373/clinchem.2003.024802
41. Thomas LJ. Algorithms for selected blood acid-base and blood gas calculations. *J Appl Physiol*. 1972;33(1):154-158. doi:10.1152/jappl.1972.33.1.154
42. Kelman GR, Nunn JF. Nomograms for correction of blood Po₂, Pco₂, pH, and base excess for time and temperature. *J Appl Physiol*. 1966;21(5):1484-1490. doi:10.1152/jappl.1966.21.5.1484
43. West's Respiratory Physiology: The Essentials: 9781496310118: Medicine & Health Science Books.
44. Datos Coronavirus. Accessed December 13, 2024. <https://coronavirus.sergas.gal/datos/#/gl-ES/galicia>
45. COVID19 Estrategia vigilancia y control e indicadores.
46. TELEA (Plataforma de teleasistencia domiciliaria) - Consellería de Sanidade - Servizo Galego de Saúde. Accessed December 7, 2024. <https://www.sergas.es/hospital-2050---Innova-saude/IS-TELEA?idioma=es>
47. Mirani M, Favacchio G, Carrone F, et al. Impact of Comorbidities and Glycemia at Admission and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Case Series From an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care*. 2020;43(12):3042-3049. doi:10.2337/dc20-1340

48. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
49. Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001343. doi:10.1136/bmjdc-2020-001343
50. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, et al. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2020;76(2):366-372. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324
51. Fox T, Ruddiman K, Lo KB, et al. The relationship between diabetes and clinical outcomes in COVID-19: a single-center retrospective analysis. *Acta Diabetol*. 2021;58(1):33-38. doi:10.1007/s00592-020-01592-8
52. Bloomgarden Z. Does glycemic control affect outcome of COVID-19? *J Diabetes*. 2020;12(12):868-869. doi:10.1111/1753-0407.13116
53. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract*. 2020;10(2):1271. doi:10.4081/cp.2020.1271
54. Lechuga GC, Souza-Silva F, Sacramento CQ, et al. SARS-CoV-2 Proteins Bind to Hemoglobin and Its Metabolites. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):9035. doi:10.3390/ijms22169035
55. Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, García-López JM, et al. Influence of the glycation gap on the diagnosis of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015;52(3):453-459. doi:10.1007/s00592-014-0666-z
56. Wang S, Ma P, Zhang S, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020;63(10):2102-2111. doi:10.1007/s00125-020-05209-1
57. Chen L, Sun W, Liu Y, et al. Association of Early-Phase In-Hospital Glycemic Fluctuation With Mortality in Adult Patients With Coronavirus Disease 2019. *Diabetes Care*. 2021;44(4):865-873. doi:10.2337/dc20-0780
58. Kulow VA, Föhling M. How to increase cellular oxygen availability in COVID-19? *Acta Physiol Oxf Engl*. 2021;233(2):e13724. doi:10.1111/apha.13724
59. Woyke S, Rauch S, Ströhle M, Gatterer H. Modulation of Hb-O₂ affinity to improve hypoxemia in COVID-19 patients. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2021;40(1):38-39. doi:10.1016/j.clnu.2020.04.036
60. Harutyunyan G, Harutyunyan G, Mkhoyan G, Harutyunyan V, Soghomonyan S. Haemoglobin oxygen affinity in patients with severe COVID-19 infection: Still unclear. *Br J Haematol*. 2020;190(5):725-726. doi:10.1111/bjh.17051
61. Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, et al. Erythrocyte, Platelet, Serum Ferritin, and P-Selectin Pathophysiology Implicated in Severe Hypercoagulation and Vascular Complications in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8234. doi:10.3390/ijms21218234
62. Gérard D, Ben Brahim S, Lesesve JF, Perrin J. Are mushroom-shaped erythrocytes an indicator of COVID-19? *Br J Haematol*. 2021;192(2):230. doi:10.1111/bjh.17127

63. Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, et al. Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients. *J Proteome Res.* 2020;19(11):4455-4469. doi:10.1021/acs.jproteome.0c00606
64. Messner CB, Demichev V, Wendisch D, et al. Ultra-High-Throughput Clinical Proteomics Reveals Classifiers of COVID-19 Infection. *Cell Syst.* 2020;11(1):11-24.e4. doi:10.1016/j.cels.2020.05.012
65. Mair M, Singhavi H, Pai A, et al. A Meta-Analysis of 67 Studies with Presenting Symptoms and Laboratory Tests of COVID-19 Patients. *The Laryngoscope.* 2021;131(6):1254-1265. doi:10.1002/lary.29207
66. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):782-792. doi:10.1016/S2213-8587(20)30238-2
67. Li R, Shen M, Yang Q, et al. Global Diabetes Prevalence in COVID-19 Patients and Contribution to COVID-19- Related Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2023;46(4):890-897. doi:10.2337/dc22-1943
68. Singh J, Malik P, Patel N, et al. Kidney disease and COVID-19 disease severity-systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2022;22(1):125-135. doi:10.1007/s10238-021-00715-x
69. Kastora S, Patel M, Carter B, Delibegovic M, Myint PK. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;5(3):e00338. doi:10.1002/edm2.338
70. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, et al. COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic's Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(2):526-532. doi:10.2337/dc20-2260
71. Li R, Shen M, Yang Q, et al. Global Diabetes Prevalence in COVID-19 Patients and Contribution to COVID-19- Related Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2023;46(4):890-897. doi:10.2337/dc22-1943
72. Ojeda-Fernández L, Foresta A, Macaluso G, et al. Metformin use is associated with a decrease in the risk of hospitalization and mortality in COVID-19 patients with diabetes: A population-based study in Lombardy. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(5):891-898. doi:10.1111/dom.14648
73. Hariyanto TI, Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes Med.* 2020;19:100290. doi:10.1016/j.obmed.2020.100290
74. Schlesinger S, Lang A, Christodoulou N, et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: an update of a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2023;66(8):1395-1412. doi:10.1007/s00125-023-05928-1
75. Dorjee K, Kim H, Bonomo E, Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PloS One.* 2020;15(12):e0243191. doi:10.1371/journal.pone.0243191
76. Jacobson M, Chang TY, Shah M, Pramanik R, Shah SB. Racial and Ethnic Disparities in SARS-CoV-2 Testing and COVID-19 Outcomes in a Medicaid Managed Care Cohort. *Am J Prev Med.* 2021;61(5):644-651. doi:10.1016/j.amepre.2021.05.015

ANEXO I. DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA

DITAME DO COMITÉ DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Juan Manuel Vázquez Lago, Secretario do Comité de Ética da Investigación de Santiago-Lugo

CERTIFICA:

Que este Comité avaliou na súa reunión do día 24/05/2016 o estudo:

Título: Predicción del riesgo de diabetes tipo 2 a partir de los datos obtenidos mediante monitorización continua de la glucosa. Estudio poblacional de seguimiento

Promotor: Francisco Gude Sampedro

Tipo de estudo: Outros

Código de Rexistro: 2016/240

E, tomando en consideración as seguintes cuestións:

A pertinencia do estudo, tendo en conta o coñecemento dispoñible, así coma os requisitos legais aplicables, e en particular a Lei 14/2007, de investigación biomédica, o Real Decreto 1716/2011, de 18 de novembro, polo que se establecen os requisitos básicos de autorización e funcionamento dos biobancos con fins de investigación biomédica e do tratamento das mostras biolóxicas de orixe humana, e se regula o funcionamento e organización do Rexistro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, a ORDE SAS/3470/2009, de 16 de decembro, pola que se publican as Directrices sobre estudos Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, e o RD 1090/2015, de 4 de decembro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos, os Comités de Ética da Investigación con medicamentos e Rexistro Español de Estudos Clínicos

A idoneidade do protocolo en relación cos obxectivos do estudo, xustificación dos riscos e molestias previsibles para o suxeito, así coma os beneficios esperados.

Os principios éticos da Declaración de Helsinki vixente. - Os Procedementos Normalizados de Traballo do Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para a realización do estudo polo/a investigador/a do centro:

Centros	Investigadores Principais
C.H. Universitario de Santiago	Francisco Gude Sampedro

En Santiago de Compostela, a 24 de maio de 2016

O secretario



Juan M. Vázquez Lago

Emítese informe procedente condicionado a que o IP do estudo se comprometa a:

- 1.- Incluir os criterios de selección dos participantes no protocolo.
- 2.- Na Folla de Información ao Participante deberíase explicar ao participante por que se lle invita a participar, e iso é porque ten algunha característica, que se debe describir. Non chega con dicirlle que cumpre uns criterios que están no protocolo, xa que o participante non os coñece.
- 3.- Débese de incorporar unha folla de sinatura de Consentimento Informado ante testemuñas. Isto pódese descargar da web da Rede Galega de Comités de Ética da Investigación:
<http://acis.sergas.es/Paxinas/web.aspx?tipo=paxtab&idLista=3&idContido=83&migtab=83&idTax=15534>

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 23 de julio de 2019 el estudio:

Título: Validación de sistemas de POCT para la cuantificación de la HbA1c en la monitorización de la diabetes

Versión: 2

Promotor/a: Javier Rodríguez García

Investigador/a: Javier Rodríguez García

Código de Registro: 2019/320

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

Y HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

Presidente

Juan Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Vicepresidenta

Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Secretaria

Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Secretario Suplente

Lorenzo Armenteros del Olmo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Vocales

María José Alfaro Águila-Real. Paciente experta. Lugo

Francisco Campos Pérez. Biólogo. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Rosana Castelo Domínguez. Farmacéutica de Atención Primaria. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Andrea Valle Rodríguez

Jaime Gulín Dávila. Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Cristina Márquez Riveras. Enfermera. Dirección Xeral de Saúde Pública.

Guillermo José Prada Ramallal. Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Jesús Prego Domínguez. Enfermero. Área de Gestión Integrada de Santiago.

María Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Sandra Vidal Martínez. Enfermera. Área de Gestión Integrada de Santiago

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela, La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación de Santiago-Lugo (CEI-SL)

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de ética de la investigación de Santiago-Lugo

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó la propuesta del estudio

Título: Estudio de la prevalencia del COVID-19 en la población diabética. Una perspectiva basada en la población

Código del promotor:

Código de Registro:2023/425

Promotor: Andrea Valle Rodríguez

Investigador Principal: Andrea Valle Rodríguez

Versión y fecha:

Versión 1, 29 de agosto de 2023

Que este Comité vista la solicitud, ha realizado la evaluación del estudio de investigación y ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), de acuerdo con lo previsto en el Decreto 63/2013 por el que se regulan los Comités de ética de la investigación en Galicia y considera que:

- 1 El procedimiento para obtener el consentimiento informado, si lo hubiera, (incluyendo las hojas de información y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en la legislación vigente.
- 2 El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- 3 El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el estudio, si las hubiera, se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día miércoles, 20 de septiembre de 2023. Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación para que la decisión del citado CEI sea válida.

Que el Comité tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del mismo es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, se ausentará durante la evaluación.

NOTA: Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en *galego* como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.

ANEXO I: Composición del Comité de Ética de la investigación Santiago-Lugo (CEI S-L)

Presidenta **Pilar Rodríguez Ledo.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Vicepresidenta **M^a Mercedes Rodicio García.** Médico especialista en Pediatría.
Secretaria **Ana Estany Gestal.** Licenciada en Farmacia.
Vicesecretario **Jesús Prego Domínguez.** Enfermero.

Vocales **M^a Cristina Arijón Barazal.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Raúl Franco Gutiérrez. Médico especialista en Cardiología.
Jesús Fernández Álvarez. Miembro lego.
Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho.
Ana M^a Hermida Cao. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria **Eva Marcos Doldán.** Analista-programadora.
Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica. **Juan Manuel Vázquez Lago.** Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

ANEXO II. ÍNDICE DE FIGURAS

ANEXO II. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama de flujo del estudio de la población.	37
Figura Suplementaria 1 – Diagrama de flujo de la población a estudio....	43
Figura 2 - Evolución temporal de la p50i media en 33 pacientes con COVID-19 desde el ingreso hasta el día 18.	45
Figura Suplementaria 2 - Diferencia entre el día 0 y el día 6 para la p50i en los 33 pacientes con BGAs realizados cada 3 días durante 18 días.	46
Figura Suplementaria 3 - Distribución de los valores de p50i al ingreso en pacientes con y sin COVID-19.....	49
Figura 3 – El análisis de Kaplan–Meier muestra una supervivencia durante la hospitalización de 517 pacientes con COVID-19, estratificados por los niveles de p50 que presentaban en la admisión hospitalaria (log-rank test $p = 0.012$).....	51
Figura Suplementaria 4 – El análisis de Kaplan-Meier muestra la supervivencia de los pacientes con COVID-19 durante la hospitalización, estratificados por los valores de p50s en el momento de la admisión (log-rank test $P= 0.045$).	52
Figura 4 - Diagrama de flujo del proceso de selección del grupo de pacientes con diabetes.	53
Figura 5 - Participantes sin diabetes del estudio AEGIS.	54

ANEXO III. ÍNDICE DE TABLAS

ANEXO III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1- Características demográficas y clínicas y desenlaces de los participantes hospitalizados por COVID-19.....	38
Tabla 2- Estatus glucémico de 215 participantes con COVID-19 SIN diabetes conocida según los criterios del ADA, en el momento de la admisión hospitalaria y 3-6 meses tras el alta.	39
Tabla suplementaria 1- Estatus glucémico de los pacientes con COVID-19 sin diabetes conocida, en el momento de la admisión hospitalaria y 3-6 meses tras el alta, según los criterios del ADA.....	40
Tabla suplementaria 2- Estatus glucémico de los 215 participantes con COVID-19 sin diabetes conocida según los criterios de WHO, en el momento de la admisión en el hospital y 3-6 meses tras el alta.	40
Tabla 3- Comparación univariable de participantes con COVID-19 sin diabetes mellitus conocida en tres grupos definidos por el valor de HbA1c en el momento de la admisión.	41
Tabla 4- Análisis multivariante de factores asociados con la muerte por COVID-19.	42
Tabla 5- Características demográficas y clínicas y desenlaces de los pacientes hospitalizados con COVID-19.	44
Tabla suplementaria 3 - Efecto de la anemia en pacientes con COVID-19.	45
Tabla suplementaria 4 - Diagnósticos en el grupo sin COVID-19.	47
Tabla 6 - Características de los gases sanguíneos de los pacientes con problemas respiratorios por COVID-19 y no COVID en el momento del ingreso.	48
Tabla 7 - Análisis univariado y multivariado de factores asociados con la muerte por COVID-19.....	50
Tabla 8- Características basales de los participantes con y sin diabetes, y los subgrupos correspondientes de los participantes que contrajeron COVID-19....	55
Tabla 9 - Análisis multivariante de factores asociados con la infección por COVID-19 y con la hospitalización relacionada con COVID-19 entre los participantes con y sin diabetes.	56

Tabla suplementaria 5 - Prevalencia de las comorbilidades entre los participantes con y sin diabetes que fueron hospitalizados con COVID-19 y entre sus homólogos no hospitalizados.....**56**

Tabla 10 - Ratios de infección entre los participantes con y sin diabetes y las ratios de desenlace entre aquellos que contrajeron COVID-19.....**57**

Tabla suplementaria 10 - Ratios de infección de pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con insulina y tratados con metformina, y las ratios de desenlace entre aquellos que contrajeron COVID-19.**58**



El estudio analizó en más de 500 pacientes hospitalizados por COVID-19 (2020-2022) la relación entre niveles de HbA1c, afinidad de la hemoglobina y evolución clínica, comparando a pacientes con y sin diabetes.

En pacientes sin diabetes conocida, el 76,4% presentó HbA1c elevada al ingreso, pero sólo el 24,4% tenía glucosa alterada, normalizándose estos niveles en seguimiento.

Más del 80% mostró un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación al ingreso, mientras que el desplazamiento hacia la derecha se asoció a menor supervivencia.

Aunque los diabéticos tienen menor riesgo de infección, presentan mayor hospitalización, gravedad y mortalidad, lo que destaca la necesidad de medidas preventivas específicas.