



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciado en
Laboratorio Clínico e Histopatológico

TRABAJO DE TITULACIÓN

Título: Diabetes Mellitus como factor de riesgo de morbilidad por COVID-19

Autor: Alexander Segundo Sagñay Tapia

Tutor: Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez

Riobamba - Ecuador
2020

CERTIFICADO DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO DEL TUTOR

DERECHOS DE AUTORIA

Yo, Alexander Segundo Sagñay Tapia con C.I 0604322271, soy responsable de las ideas, criterios, pensamientos y resultados expuestos en el presente trabajo de investigación y los de los derechos de autoría pertenecen a las prestigiosa Universidad Nacional de Chimborazo

.....
SAGÑAY TAPIA ALEXANDER SEGUNDO

CI: 060432227-1

AGRADECIMIENTO

El presente trabajo está dedicado a mis hermanos, abuelita, y demás familiares, especialmente a mis padres, los cuales me han brindado su apoyo y amor para seguir adelante en mis estudios y en todos mis altos y bajos por lo que sus consejos me sirven día a día para ser una persona de bien, tanto con mis familiares, amigos y profesores.

También está dedicado a Dios por darme la vida y darme a las personas especiales que están a mi lado llevándome por el camino del bien.

Alexander Sagñay

DEDICATORIA

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento al Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez por lo que él me ha guiado y me ha dado todo su apoyo para realizar esta investigación para que salga de la mejor manera. Lo cual el con sus enseñanzas me ha servido mucho tanto para mi vida universitaria como para mi vida personal y formadora como buena persona.

Alexander Sagñay

RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad que hoy en día se la considera una pandemia ya que su incidencia ha venido incrementando a lo largo de los años, esta investigación de tipo bibliográfica, tuvo un enfoque cualitativo ya que se recolectaron datos relacionados a la temática, también adopto un alcance descriptivo, pues se obtuvo información ligada la temática, tuvo como objetivo describir a la diabetes mediante información bibliográfica como se asocia con la presencia de COVID-19; la Diabetes está estrechamente relacionada con otras como: la obesidad, hipertensión arterial y esta a su vez desencadena otras afecciones, entre estas tenemos: fallo renal entre otras, el panorama actual en el que vivimos ha sido un factor de gran importancia para que esta enfermedad cobre más fuerza, tomando millones de muertes a lo largo de los años. Por otra parte el COVID-19 actualmente una enfermedad la cual por el nivel de contagios se declaró como pandemia desde el primer trimestre del presente año, uno de los grupos de riesgo para esta enfermedad son los pacientes que padecen comorbilidades como lo es la diabetes mellitus, es por eso que fue de gran relevancia establecer la relación de la diabetes mellitus como factor de morbimortalidad por COVID-19, en donde se estudiaron los principales factores e hipótesis que fueron planteados por varios autores a lo largo del año 2020, los resultados relacionaron estas dos pandemias con los niveles de estrés, desacondicionamiento físico, las Enzimas Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2) y Dipeptidil Peptidasa 4 (DPP4).

PALABRAS CLAVE: Diabetes Mellitus, COVID-19. Hiperglicemia, (ECA2), (DPP4).

ABSTRACT

URKUND

ÍNDICE

CERTIFICADO DEL TRIBUNAL	II
CERTIFICADO DEL TUTOR	III
DERECHOS DE AUTORIA	IV
AGRADECIMIENTO	V
DEDICATORIA	VI
RESUMEN	VII
ABSTRACT	VIII
URKUND	IX
ÍNDICE	X
INDICE DE TABLAS	XI
INDICE DE ILUSTRACIONES	XI
INDICE DE ANEXOS	XI
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO II. MARCO METODOLÓGICO	11
INCLUSIÓN	13
EXCLUSIÓN	14
CAPÍTULO III. DESARROLLO	15
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	44

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Impacto del COVID-19 en pacientes diabéticos	16
Tabla 2	Incidencia de estrés en pacientes Diabéticos	18
Tabla 3	Pruebas realizadas en ratones para demostrar la interacción con síndromes respiratorios .	21
Tabla 4	Factores más frecuentes asociadas a muerte por Covid-19	23
Tabla 5	Fármacos usados para el tratamiento de diabetes en la pandemia por COVID-19.....	26
Tabla 6	Pacientes con COVID-19 con Diabetes vs Pacientes con COVID-19 sin Diabetes	28

INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1	Flujograma de inclusión y exclusión de artículos.....	15
----------------------	---	----

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1	Inserto de determinación de Glucosa	44
Anexo 2	Inserto de determinación de HbA1C.....	46
Anexo 3	Inserto de Prueba de Covid-19 ichromax.....	48
Anexo 4	Inserto Covid-19 IgG/IgM Rapid Test Kit.....	53

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El primer trimestre del año 2020 han sido víctimas de una ola de contagios por parte de la enfermedad Covid-19 causante de muchas muertes a nivel mundial, dentro de estos los pacientes con comorbilidades se han vuelto un factor vulnerable de esta afección. Los grupos de diabéticos presentan un riesgo doble ante cualquier infección que se le presente: por una parte, puede descompensar la propia diabetes y, por otra parte, las complicaciones derivadas de la infección pueden ser más graves, en caso de contagiarse de esta enfermedad sucede lo mismo.

El 11 de marzo del 2020 la OMS "Organización Mundial de la Salud", decretó como pandemia que la enfermedad conocida como COVID-19, pues el número de casos de fuera de China se había multiplicado por 13 y el número de países infectados había sido triplicado ⁽¹⁾.

COVID-19.

La COVID-19 es una afección infecciosa causada por el coronavirus, el cual se ha descubierto recientemente. Hasta antes de estallar el brote en Wuhan (China) en diciembre del 2019, este virus y la enfermedad que provoca eran desconocidos. Actualmente la COVID-19 es considerada pandemia y hoy en día afecta a muchos países de todo el mundo, causante de una cantidad abrumadora de fallecidos ⁽²⁾.

Coronavirus.

Los coronavirus son virus de ARN de gran tamaño con envoltura. Los coronavirus humanos producen resfriados comunes ⁽³⁾. En los humanos, se sabe que varios coronavirus causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), responsable de graves epidemias de enfermedades respiratorias en 2012, que se diseminó por 27 países, ocasionando una mortalidad del 35% ⁽⁴⁾ y el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS).

El coronavirus que se ha descubierto más recientemente causa la enfermedad por coronavirus COVID-19 ⁽²⁾. Se conocen 7 especies que causan afecciones en humanos, y 4 de ellas (229E, OC43, NL63 y HKU1) están asociadas con mayor frecuencia en infecciones del tracto respiratorio superior en adultos inmunocompetentes ⁽⁴⁾.

El período de incubación es el periodo de tiempo que dura desde el momento de infección hasta la aparición de la enfermedad. En China se realizó un estudio con 1.099 pacientes de China con COVID-19 sintomático confirmado en laboratorio, el período medio de incubación fue de cuatro días (rango intercuartil, 2–7). Otro estudio, incluyendo 181 casos confirmados, reportó un período medio de incubación de aproximadamente 5 días, y que los síntomas se desarrollarían en el 97,5% de las personas infectadas en un plazo de 12 días. Sobre la base del período de incubación de SARS-CoV y MERS-CoV, así como de datos observacionales, los Centros para el control y prevención de enfermedades (CDC) de los Estados Unidos han estimado que los síntomas de COVID-19 generalmente se desarrollarán dentro de los 2-14 días después de la exposición. Por lo tanto, catorce días ha sido el tiempo aplicado internacionalmente para monitorear y restringir el movimiento de individuos sanos (período de cuarentena) ⁽⁵⁾.

Vía de transmisión.

En cuanto a la vía de transmisión entre humanos es similar al descrito para otros coronavirus el cual es a través de secreciones de personas infectadas, el contacto directo con las gotas respiratorias de más de 5 micras (tienen la capacidad de transmitirse hasta distancias de 2 metros) son la causa principal, seguido de las manos contaminadas con estas secreciones y por último el contacto mucosa de la boca, nariz u ojos, también la transmisión perinatal ⁽⁶⁾.

La enfermedad por SARS-CoV-2 ha surgido como una enfermedad rápidamente contagiable. La gravedad de esta afectación ha variado desde una gripe autolimitada hasta neumonía mortal, falla respiratoria y muerte. Para el 20 de abril de 2020 había 2'436,811 casos reportados como positivos para COVID-19, con 638,078 pacientes recuperados y 167,278 defunciones en todo el mundo; mientras que para México se reportan 8,261 casos, con 2,627 pacientes recuperados y 686 muertes ⁽⁷⁾.

Según la Organización Mundial de la salud la sintomatología más frecuente de la COVID-19 son la fiebre, la tos seca y el agotamiento. Otros síntomas menos frecuentes que afectan a algunos pacientes son los dolores y molestias, la congestión nasal, cefalea, la conjuntivitis, odinofagia, la diarrea, la pérdida del gusto o el olfato y las erupciones cutáneas o cambios de color en los dedos de las manos o los pies. Estos síntomas suelen ser leves y comienzan gradualmente. Algunas de las personas infectadas solo presentan síntomas levísimos ⁽²⁾.

Pruebas para detectar COVID-19.

Dentro de las pruebas más importantes para la detección de SARS CoV-19 están: el TR-PCR, hisopado nasofaríngeo y las pruebas de detección de anticuerpos^(8,9,10); sin embargo también se recomienda hacer exámenes de apoyo como los hemogramas⁽¹¹⁾, ferritina, Dímero D, procalcitonina entre otras⁽¹²⁾.

La leucopenia y linfopenia fueron los hallazgos hematológicos más frecuentes en casos de pacientes hospitalizados en Wuhan, las alteraciones de coagulación como tiempo de protrombina y Dímero D fueron más comunes en pacientes con mayor gravedad, en la mortalidad los factores relacionados fueron los productos nitrogenados altos, linfopenia severa, y Dímero D elevado⁽⁶⁾.

Tratamiento.

En respuesta a que desde el primer caso confirmado de COVID-19 en Wuhan, China, en diciembre del año 2019 y su rápida diseminación, la comunidad científica mundial reacciono de la misma manera para desarrollar métodos de diagnóstico, tratamientos y vacunas. El impacto humanitario y económico que ha causado la pandemia ha impulsado la evaluación de diferentes ensayos para vacunas a través de paradigmas cuya finalidad es acelerar el proceso⁽¹³⁾.

Desde su aparición la prioridad ha sido desarrollar una vacuna contra COVID-19, para evitar la pandemia, muchos de los candidatos de estas vacunas en desarrollo están implementado a la proteína S del SARS-CoV-2, hasta el 2 de julio de 2020, incluían 158 candidatos a vacunas, de los cuales 135 se encuentran en etapa preclínica o exploratoria de su desarrollo y en rigurosas pruebas para determinar que sean seguras para el uso en humanos.⁽¹⁴⁾

Pero a mediados de agosto el presidente ruso Vladímir Putin anuncio que su vacuna la cual nombraron Sputnik, estaría lista para su uso a finales del presenta año lo cual ha provocado que se inicie una carrera para ver quien logra desarrollar antes la vacuna tan anhelada, lo cual despierta dudas en la población sobre la eficacia que estas puedan brindar sin dañar la integridad de los pacientes. En esta ardua carrera "Sputnik", necesita la rápida aprobación de agencias reguladoras para poder ganar esta carrera en el desarrollo de una vacuna contra el COVID-19⁽¹⁵⁾.

Esta mentalidad es muy peligrosa ya que, impulsada por objetivos políticos, económicos se ha acortado las pruebas de seguridad y eficacia, lo cual pone en peligro millones de vidas a

corto plazo lo cual provoca el pensamiento de que las vacunas no son seguras y muchas de las personas cuestionen si deberían o no usarlas ⁽¹⁵⁾.

La similitud entre el SARS-CoV como el SARS-CoV-2 es que presentan un grado elevado de similitud genética y su receptor de la célula huésped es la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2). En el desarrollo de la vacuna se espera que esta requiera evaluaciones de seguridad constantes ya que por la inmunoprecipitación podría encadenar a una respuesta adversa o infiltración eosinofílica, como se observó en las investigaciones que se llevaron a cabo para SARS-CoV ⁽¹³⁾.

Los primeros datos de estudios observacionales, que posteriormente se han corroborado tanto en revisiones sistemáticas como en varios metaanálisis, demuestran que la hipertensión arterial, la diabetes Mellitus tipo 2, la obesidad y la enfermedad coronaria son las principales comorbilidades en la infección por COVID-19 ⁽¹⁶⁾.

Recientemente en la población de china, se realizó un metaanálisis el cual abarco una población de 76,993 pacientes, donde se demostró que la prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 fue de 7.87%, mientras que, en otro estudio, el cual abarco 1,576 pacientes presentaban cifras de 9.7%. En Italia, también se realizó un análisis aleatorizado de casos fatales de infección por SARS CoV 2 en pacientes de avanzada edad, revelando una prevalencia del 35% de pacientes con diabetes, mientras que en un estudio retrospectivo de 1,591 pacientes hospitalizados en UCI de la región de Lombardía perteneciente a Italia se observó una prevalencia del 17% ⁽¹⁶⁾.

Se procedió a realizar un análisis con datos recogidos en EE.UU. en donde se trabajó con una muestra de 7,162 personas, el 6% de los resultados represento la incidencia de diabetes en pacientes no hospitalizados, el 24% en hospitalizados y del 32% en los ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). Es así que en esta línea los datos indica que el riesgo de un desenlace fatal por la enfermedad de Covid-19, es más hasta un 50% elevado en pacientes con este síndrome metabólico ⁽¹⁶⁾.

Diabetes Mellitus.

La Diabetes Mellitus abarca un conjunto de trastornos metabólicos crónicos caracterizados por la elevación de glucosa en sangre (hiperglucemia). La deficiencia de la secreción de insulina, disminución de la utilización de glucosa o aumento de la producción de esta son los factores que contribuyen a la hiperglucemia ^(17,18).

Existen diferentes tipos de diabetes, dentro de las cuales están: Diabetes mellitus tipo 1 (DM1), la cual su característica principal es la destrucción autoinmune de las células β produciendo deficiencia absoluta a la insulina y tendencia a la cetoacidosis ⁽¹⁹⁾; Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se conoce como la diabetes del adulto la cual es causada por un proceso de resistencia a la insulina que va generando un déficit progresivo de su secreción ⁽²⁰⁾; Diabetes mellitus gestacional (DMG) la cual es se diagnostica al segundo o tercer trimestre de embarazo la cual antes de la gestación no era detectada ⁽²¹⁾.

El Síndrome Metabólico se caracteriza por la presencia de prediabetes en conjunción con otro factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (CVD), como hipertensión, la obesidad parte superior del cuerpo o dislipidemia ⁽¹⁷⁾.

Para comprender mejor el concepto de diabetes se abordó extensamente qué son la glucosa y la insulina:

- La glucosa es un monosacárido el cual constituye la principal fuente de energía del organismo cuya obtención está dada a través de la ingesta de alimentos. Al llegar al tubo digestivo, los alimentos portan en su interior hidratos de carbono, grasas y proteínas; estos hidratos de carbono son los que dan lugar a la glucosa ⁽²²⁾.
- La insulina es una hormona polipeptídica cuya función radica en recoger la glucosa y almacenarla en el hígado, tejido adiposo y músculos. Para entrar en las células, la glucosa necesita de la insulina la cual se produce páncreas al ingerir alimentos que contienen hidratos de carbono. ⁽²²⁾

Quijije, Tutasi y Coronel ⁽²³⁾, dan a conocer que la prevalencia mundial de la Diabetes Mellitus es alta, oscila entre 2 y 5%, aunque otros autores la estiman entre 5 y 10% en la población mayor de 30 años. A nivel mundial se calcula que el 25% de los casos de Diabetes Mellitus se encuentra en las Américas, con 13 millones de personas en América Latina y el Caribe y 15 millones entre Estados Unidos y Canadá ⁽²³⁾.

En 2012 la hiperglucemia como consecuencia de la Diabetes provocó otros 2,2 millones de muertes, en 2016 la diabetes fue la causa directa de 1,6 millones de muertes ⁽²⁴⁾.

Dentro de las pruebas más importantes para la determinación de diabetes mellitus están: Glicemia en ayunas, perfil lipídico, prueba de tolerancia a la glucosa, glucosuria, biometría hemática ^(25,26); la prueba de HbA1c no se recomienda como criterio para diagnóstico de diabetes en 2009 ⁽²⁷⁾, pero en el 2015, tanto la glicemia basal como primer paso predictivo

para determinar diabetes mellitus y a la HbA1c como prueba de segunda línea en caso de que glicemia en ayunas está entre 110 y 125 mg/dl ⁽²⁸⁾

Incluso la Asociación Americana de la Diabetes señala que, el nivel de glucosa en plasma fundamental al momento de diagnosticar diabetes; dentro de las pruebas que ADA recomienda están: la prueba rápida de glucosa en plasma donde los valores normales son <100 mg/dl, de 100 mg/dl a 125 mg/dl significa prediabetes y valores más altos de 126 mg/dl en adelante, indica que la persona padece diabetes ⁽²⁹⁾.

Una prueba de tolerancia a la glucosa la cual consiste en ingerir 75 gramos de glucosa vía oral donde su interpretación se realiza tomando la muestra a las 2 horas y sus valores normales son <140 mg/dl, de 140 mg/dl a 199 mg/dl se reporta como prediabetes, de 200 mg/dl en adelante es un indicador de diabetes. También está la prueba de hemoglobina glucosilada (AC1) su interpretación es <5.7% en personas normales, de 5.7% a 6.4% en personas con prediabetes y 6.5% o valores más altos como diabetes ⁽²⁹⁾.

Tratamiento para la Diabetes.

En los tratamientos de Diabetes Mellitus, las inyecciones de insulina por vía subcutánea son recomendables en casos comunes, incluidas las insulinas basales las cuales tienen un tipo de acción rápida; en cambio en pacientes con estado crítico, el tratamiento con insulina por vía endovenosa sería la más adecuada. Los tratamientos con insulina han sido la opción más segura en la mayoría de las circunstancias y se usa como única terapia en cuanto a Diabetes Mellitus tipo 1, pero también se la recomienda como una alternativa de tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 los cuales poseen un deficiente control glicémico ⁽³⁰⁾.

En cuanto al tratamiento para una persona diabética que hay sido infectada por COVID-19, se debe tener en cuenta la edad del paciente, la gravedad de su enfermedad, el riesgo de hipoglicemia. El uso de insulina disminuye la expresión de ECA-2, mientras que agentes ayudantes del receptor del péptido de similitud al glucagón-1 (arGLP-1: liraglutida), y las tiazolidinedionas lo incrementa. En pacientes hospitalizados los cuales presentan deterioro renal, se suspenda el uso de fármacos como arGLP-1, Isigt-2, pioglitazona, también considerar la reducción de la dosificación de metformina y sulfonilureas ⁽³⁰⁾.

Mortalidad.

La Organización mundial de la salud postulo que entre 2000 y 2016, se había registrado un incremento del 5% en la mortalidad prematura causada por diabetes. En los países cuyos

ingresos eran más altos, la tasa de mortalidad prematura debida a la diabetes descendió entre 2000 y 2010, pero entre los años 2010 y 2016 volvió a aumentar. En los países de ingresos medianos bajos, la tasa de mortalidad debida a la diabetes se incrementó en estos dos periodos ⁽²⁴⁾.

Relación entre Diabetes y COVID-19

Está fuertemente establecida la vinculación entre control y estabilidad glucémica con el pronóstico evolutivo de la infección por SARS-CoV-2. El SARSCoV-2 se une a los islotes de Langerhans por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2, los destruye y favorece la progresión de hiperglucemia ⁽³¹⁾.

En cuanto a la relación de estas dos enfermedades los (SARS-CoV y SARS-CoV-2) coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave pertenecen a la familia de coronavirus patógenos en humanos, se adhieren a sus células diana a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se expresa mediante células epiteliales del pulmón, el intestino, el riñón y los vasos sanguíneos. La expresión de ACE2 aumenta sustancialmente en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2, que se tratan con inhibidores de la ECA y bloqueadores de receptores de angiotensina II tipo-I (ARV) ⁽³²⁾.

Hasta el 5 de marzo de 2020, de un total de 95,333 casos confirmados hubo una tasa de mortalidad de 3.4% por COVID-19 a nivel mundial. La tasa de mortalidad más baja fue de 1.4%, la cual abarco datos de 1,099 pacientes atendidos en 552 hospitales de China continental ⁽⁷⁾.

Los pacientes con diabetes se caracterizaron por tener valores elevados de marcadores de inflamación y coagulación; comparados con los sujetos sin diabetes. Los pacientes diabéticos presentaban cifras más elevadas en pruebas como: proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y dímero D. Es así que el análisis concluyo que la mortalidad fue más elevada en pacientes diabéticos en un 16.3% comparados con aquéllos sin diabetes 0% ⁽⁷⁾.

Este primer trimestre del 2020 se vio influenciado por la transmisión de una pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2, el mismo que origina una afección (COVID-19) que en algunos casos llega al Síndrome de Distress Respiratorio Agudo ⁽³³⁾.

América Latina se vio afectada por la ola de COVID-19 a fines de febrero de 2020. Algunos países como Brasil y México experimentaron un aumento considerable de muertes y casos confirmados ya que sus poblaciones son grandes, pero también esto se dio por las diferentes políticas respecto a los permisos, restricciones para viajar y el contacto social, también otro factor fueron las dificultades que la población presentó para cumplir dichas directrices. Aun luego ajustar por tamaño de la población, el número de casos confirmados y muertes por COVID-19 es elevado en los países antes mencionados, así como en Ecuador, Chile, Panamá y Perú⁽³⁴⁾.

Las enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertensión están fuertemente relacionados con la mortalidad inducida por el COVID-19. La relación entre la Diabetes Mellitus con el Covid-19, radica en que estos comparten una fisiopatología ocultamente relacionada con el RAS (Sistema renina-angiotensina). El efecto que tiene la ECA2 en pacientes diabéticos está basado en la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), la cual se desregula en la enfermedad cardiovascular, y esta enzima aprovechada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) con el fin de iniciar la infección. La inhibición farmacológica RAS al igual que la enfermedad cardiovascular, aumentan los niveles de ECA2, lo cual induce al aumento de virulencia del SARS-CoV-2 en corazón y pulmón⁽³⁵⁾.

Además, el RAS afecta en gran medida el metabolismo energético en determinadas condiciones patológicas, como insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus e infecciones virales⁽³⁶⁾. La angiotensina II cumple la función de agonista del receptor de angiotensina I, mientras que la ECA2 promueve la transformación de en AG 1-7. La activación de la AT1 es causante de la vasoconstricción, síntesis y secreción de aldosterona y sodio tubular renal, por otro lado, la activación de la AT2 promueve la vasodilatación y la natriuresis. La ECA2 es la encargada de mantener equilibradas las funciones opuestas de la AT1 Y AT2⁽³⁷⁾.

Los pacientes con diabetes poseen un aumento en la susceptibilidad y en una mayor gravedad al contraer SARS-CoV-2 ya que afecta directamente a la inmunidad innata. Además, los pacientes con COVID-19 y diabetes poseen mayor riesgo de avanzar rápidamente a síndrome de dificultad respiratoria aguda y choque séptico, lo que puede desencadenar en una insuficiencia orgánica múltiple⁽³⁸⁾.

Los pacientes diabéticos son más vulnerables ante una infección de COVID-19; debido a la vulnerabilidad de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 la cual radica en un defecto de la inmunidad innata la cual afecta a la fagocitosis, quimiotaxis de los neutrófilos y la

inmunidad celular, es por ello que presentan mayor riesgo ante una infección; además otro factor de alta frecuencia de COVID-19 en personas diabéticas es su de avanzada edad por lo que se le suman otras comorbilidades incluyéndose la enfermedad cardiovascular. Aunque la clínica respiratoria nos indica la predominación de COVID-19, los pacientes con Diabetes Mellitus cobran papel fundamental en esta enfermedad; ya que tanto el riesgo de infección por el virus como la gravedad aumentan en estos ⁽¹⁶⁾.

En los pacientes que no han tenido un diagnóstico anterior de Diabetes Mellitus pero al ingresar al hospital por infección de COVID-19 poseen hiperglucemia >140 mg/dl de manera persistente, se sugiere realizar la determinación de HbA1c cuyo objetivo es detectar una diabetes preexistente (HbA1c > 6.5%) y tomar en cuenta que tiene de hiperglucemia (por ejemplo, administración de glucocorticoides u otros fármacos que inducen hiperglucemia) ⁽³⁸⁾.

Ante una infección las personas diabéticas poseen mayor riesgo, ya que presentan perturbaciones de inmunidad innata, la neumonía cada vez se convierte una causa importante de mortalidad en diabetes. Cada vez se relaciona a la ECA-2 como uno de los factores de mortalidad más importantes en personas diabéticas infectadas por COVID-19. Es necesario mencionar que no solo la infección directa es el único problema para las personas diabéticas, la atención médica ha sido desafiada por el brote e infección de muchas maneras ⁽³⁹⁾.

Los médicos de los hospitales han sido redistribuidos hacia el cuidado de las personas ingresadas con fiebre o sospechas de infección por COVID-19, es por ello que la fuerza de trabajo ha venido disminuyendo ya que los proveedores de atención médica han sido víctimas de la infección. Es por esto que la visita de los pacientes diabéticos a los centros de atención ha sido pospuesta y también se ha retrasado los tratamientos, también los pacientes diabéticos han evitado asistir a los hospitales por miedo al contagio intrahospitalario, lo cual se ha tratado de solucionar mediante atención telefónica ⁽³⁹⁾.

A medida que se interrumpe la prestación de los servicios de salud, se complica más el acceso a los suministros médicos como la insulina, también el pánico que ha provocado la pandemia ha vuelto más complicada la adquisición de gel antiséptico, o toallitas las cuales son muy importantes para los diabéticos al momento de desinfectar la zona en donde se colocan la inyección de insulina o las regiones utilizadas para el monitoreo de la glucosa ⁽³⁹⁾.

La falta de acceso a medicamentos y suministros también ha sido experimentada por personas que necesitan someterse a cuarentena. Los colegas de Hong Kong, por ejemplo,

fueron contactados por personas puestas en cuarentena en un crucero que se había quedado sin medicamentos, incluida la insulina, debido a retrasos inesperados en sus viajes y dificultad para acceder a medicamentos. Otro contagio que se ha producido como resultado de COVID-19 es el miedo, y la ansiedad resultante y las alteraciones del sueño pueden afectar negativamente el control de la glucosa ⁽³⁹⁾.

Otro factor que se le atribuye es que debido a la pandemia se nos impuso a estar en confinamiento para evitar la propagación del virus, esto afecta de manera indirecta a personas con comorbilidades como la diabetes ya que para regular los niveles de glucosa necesitan hacer ejercicio, incluso se estima que la inactividad física en personas de 23 años los cuales se inmovilizan de 5 a 14 días les generaba disminuciones del área transversal del musculo, y para volver a recuperar el acondicionamiento les tomaba 6 meses ⁽⁴⁰⁾.

La Diabetes Mellitus es una enfermedad que hoy en día es un problema de salud mundial, debido al estilo de vida que llevamos en pleno siglo XXI, por ejemplo, el sedentarismo, la inactividad física o poca actividad, las costumbres alimentarias que hoy en día vivimos gracias al consumismo, el estrés; hacen que la incidencia y prevalencia de esta afección aumente día a día ⁽⁴¹⁾.

Los pacientes diabéticos son más susceptibles a contraer algún tipo de infección como la COVID-19. Es necesario el estudio de la mortalidad de pacientes con diabetes mellitus ante una infección de COVID-19, ya que; el escenario que actualmente vive el mundo a causa de la pandemia ha dejado millones de muertes, dentro de los fallecidos existen grupos más vulnerables como los pacientes con algún tipo de comorbilidad, en esta investigación nos centraremos en los pacientes con diabetes debido a que son un grupo de los más vulnerables en cuanto a contraer infecciones.

Los pacientes diabéticos se han visto afectados debido a que por la pandemia los sistemas de salud han dado prioridad a la enfermedad de COVID-19, ha sido más difícil acceder a insumos médicos en este caso la insulina, también otro factor el cual es el miedo de los pacientes a infectarse al asistir a los controles médicos que necesitan entre otros ⁽³⁹⁾.

Actualmente debido al escenario que estamos atravesando por la pandemia favorecen al deterioro del control de las personas diabéticas ya que se le dificulta el acceso al sistema de salud, también la falta de actividad física y el aumento de estrés asociado con el confinamiento ⁽⁴²⁾. Mediante estudios realizados anteriormente se relaciona a la enzima

convertidora de angiotensina 2 (ECA2) con la mortalidad de pacientes diabéticos los cuales fueron infectados por COVID-19⁽⁴³⁾.

Es por ello que es importante el realizar este estudio ya que en muchos de los casos uno de los tratamientos para la Diabetes Mellitus conlleva el uso de fármacos que en su composición conlleva esta enzima, entonces al realizar este estudio nosotros podríamos ayudar a la sociedad para que se implementen alternativas en los tratamientos de diabéticos y así no empeorar la clínica de los mismos ante una posible infección por COVID-19 la cual pudiese atenuar con su vida.

El objetivo de esta investigación es describir a la diabetes mellitus mediante información bibliográfica como se asocia con la presencia del COVID-19. Para ello se debe realizar una recopilación exhaustiva de investigaciones previas las cuales ayudaran a relacionar estas dos enfermedades y corroborar con los autores.

CAPITULO II. MARCO METODOLÓGICO

Esta investigación tiene un enfoque cualitativo debido a que se utilizó la recolección de datos relacionados a la temática para responder a la interrogante y realizar una oportuna interpretación de los mismos.

Esta investigación utiliza el nivel descriptivo ya que se obtuvo información ligada a la temática, determinando a la diabetes mellitus como factor de riesgo de morbimortalidad por covid-19 planteada en fuentes científicas.

El tipo de investigación es transversal, pues se delimitó a la hora de buscar información sobre la relación de la Diabetes Mellitus en COVID-19 en base a las nuevas investigaciones sobre la relación de las variables y su comprobación en ensayos clínicos durante el periodo junio y agosto del año 2020.

El diseño de investigación fue bibliográfico por la recopilación de información sobre la morbimortalidad de pacientes diabéticos ante una infección por COVID-19 dentro de los siguientes sitios web: Scielo, Pubmed, Mendeley, Elsevier, Google Scholar, Scopus y dentro de ellos se ha guardado artículos con ensayos clínicos, revisiones científicas o documentos con la información sobre la mortalidad de los pacientes diabéticos, algunos de los artículos son descartados porque no tenían la información completa, o el año de los cuales no correspondía al planteado anteriormente.

La metodología utilizada en la investigación fue de tipo retrospectiva, porque se verifican artículos de casos clínicos aleatorios ya comprobados, así como el avance del paciente en un tiempo planificado, por medio de estos artículos se verificó el porcentaje de pacientes diabéticos infectados por COVID-19. Se logró identificar por qué los pacientes diabéticos eran más vulnerables ante una infección por COVID-19.

El uso de técnicas en la investigación es muy amplio por lo que se utilizan artículos en inglés, portugués y español para abarcar más información relevante con el tema de estudio, para dar el factor de impacto a la investigación por el contenido de cada uno de los artículos encontrados como fuente bibliográfica. De acuerdo a esto; se hizo un diagrama de flujo que incluya todos los artículos donde se detallara la razón por la que fueron descartados en esta investigación ya sea por no constar en fuentes certificadas de alto impacto o no cumplir correctamente con los criterios de inclusión y los que fueron conservados como aporte para el desarrollo de esta investigación dentro del grupo prioritario.

La técnica para recolectar información fue la observación indirecta, ya que se observó eventos o casos clínicos que fueron ya tratados por otros investigadores y se encontró información relevante en tesis de grado, artículos científicos, así como también revisiones bibliográficas.

La población en estudio quedó establecida en 66 artículos científicos, los cuales abordaron con información relevante para la investigación de la Diabetes Mellitus como factor de morbimortalidad por COVID-19, los cuales fueron publicados en manuales, artículos científicos los cuales estaban indexados o fueron sacados de Elsevier, Google Scholar, Scopus, también se usaron sitios web oficiales como lo son la Organización Mundial de la Salud, el Ministerio de Salud Pública de Ecuador, los cuales facilitan información ligada al tema de investigación los cuales fueron durante el periodo de investigación.

Para determinar la muestra se ha tomado bibliografías de relevancia mediante los criterios de inclusión, donde se escogieron 61 publicaciones las cuales conllevan el siguiente orden: Ministerio de Salud Pública 3, Organización Mundial de la Salud 5, revistas 7, libros 2, artículos científicos 37, sitios web 1, documentos oficiales 4.

El presente trabajo de investigación comenzó el día 24 de junio del 2020, las fuentes con información bibliográfica relevante sobre la Diabetes mellitus como factor de riesgo de Morbimortalidad por COVID-19, se inquirió en diversas bases de datos tales como: artículos científicos, bases de datos y revistas científicas, páginas oficiales, libros, documentos

oficiales, las cuales se establecieron en algunos idiomas como español, inglés y portugués para encontrar la mayor cantidad de información posible que tenga relevancia en el tema, completando así la búsqueda realizada en internet. La información extraída para este trabajo de investigación fue adquirida en bases de datos científicas como Scielo, Pubmed, Mendeley, Elsevier, Google Scholar, Scopus, Repositorio de Universidades y Revistas Digitales de alto impacto.

Mendeley, Scielo, Elsevier, Scopus y Pubmed son bases de datos amplias en internet que registra muchos artículos e investigaciones verificadas por profesionales e investigadores del mundo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

INCLUSIÓN

- Artículos referidos de diabetes asociada con el COVID-19
- Artículos que relacionen la mortalidad de pacientes diabéticos frente a una infección por COVID-19
- Artículos con estudios de hiperglucemia por estrés en pacientes diabéticos
- Artículos los cuales hablen del sistema renina angiotensina, enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) como factores de mortalidad en pacientes diabéticos ante una infección por COVID-19
- Artículos referidos de los mortuorios en Europa, Asia, América de pacientes diabéticos ante una infección por COVID-19
- Artículos referidos de pacientes ≥ 18 años
- Artículos referidos de la Dipeptidil peptidasa como ayudante del COVID-19 a infectar personas con diabetes
- Artículos con estudios realizados en animales para la asociación de la Dipeptidil peptidasa 4 y Enzima convertidora de angiotensina con personas que padecen Diabetes
- Artículos con información de porque las personas con comorbilidades son más vulnerables ante el virus SARS-CoV-2
- Artículos en idioma español, inglés o portugués
- Artículos que estén dentro del rango de 2016-2020

EXCLUSIÓN

- Artículos que estén en idioma inglés, español o portugués, pero no contengan la información adecuada.
- Artículos realizados antes del año 2016
- Artículos referidos de los mortuorios en Europa, Asia, América de pacientes diabéticos ante una infección por COVID-19 pero que no pertenezcan a revistas científicas de alto impacto
- Artículos referidos del sistema renina angiotensina, enzima convertidora de la angiotensina 2 como factores de mortalidad en pacientes diabéticos ante una infección por COVID-19 con información incompleta
- Artículos con estudios realizados en animales para la asociación de la Dipeptidil peptidasa 4 y Enzima convertidora de angiotensina con personas que padecen Diabetes con información incompleta
- Artículos con estudios de hiperglucemia por estrés en pacientes diabéticos fuera antes del año 2016
- Artículos referidos de mortalidad en Europa, Asia, América de pacientes diabéticos ante una infección por COVID-19 que no tengan el porcentaje de los mismos

ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA

Las diferentes palabras clave que se utilizaron como estrategias de búsqueda en este caso fueron: "Diabetes Mellitus y COVID-19", "Incidencia de pacientes diabéticos en pandemia 2020", "Relación de COVID-19 con comorbilidades", "Hiperglucemia por estrés en pacientes diabéticos", "Diabetes mellitus y el sistema renina angiotensina como se relaciona con COVID-19", "Dipeptidil Peptidasa 4 y Enzima Convertidora de Angiotensina 2", "Estrés por confinamiento en pacientes con Diabetes Mellitus", "Diabetes mellitus pandemia del siglo XXI", "Pacientes con Diabetes y COVID-19 en América Latina", "Qué relación tiene la Dipeptidil Peptidasa 4 en pacientes Diabéticos contagiados por COVID-19", "Pacientes con Diabetes y COVID-19 en Estados Unidos", "Pacientes con Diabetes y COVID-19 en Estados China".

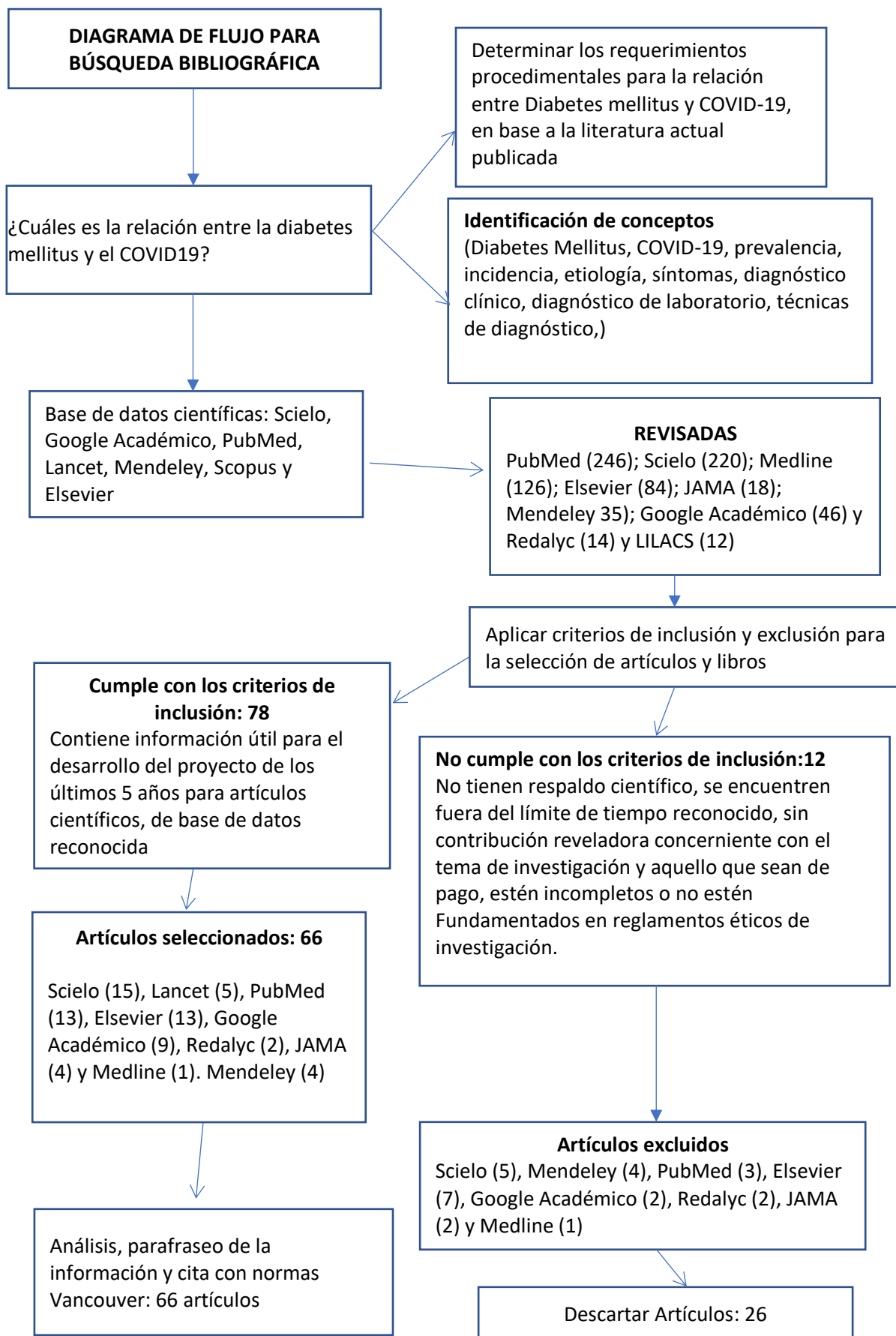


Ilustración 1 Flujograma de inclusión y exclusión de artículos

CAPÍTULO III. DESARROLLO

Mientras que la pandemia avanza dejando cada día casos confirmados y la tasa de mortalidad, no todos estos se asocian directamente con COVID-19, pues muchas de las personas tienen comorbilidades como la diabetes la cual posee una población directamente vulnerable ante cualquier infección, debido a su inmunidad innata no funciona adecuadamente.

Tabla1 Impacto del COVID-19 en pacientes diabéticos

Año	Lugar	Autores	Titulo	Impacto del COVID-19 en pacientes diabéticos	
				Total, de pacientes infectados con COVID-19	Pacientes fallecidos por diabetes
2020	Colombia MSP	Caballero A, Ceriello A, et al.	COVID-19 en personas que viven con diabetes: un consenso internacional	509	60 (12.6%)
2020	Wuhan Hospital Jinyintan y Hospital Pulmonar de Wuhan	Zhou F, Yu Ting, et al.	Evolución clínica y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo	191	17 (8.9%)
2020	Nueva York	Richardson S, Hirsch J, et al.	Presentando características, comorbilidades y	5,700	1808 (33.8%)

	Hospital de Northwell Health		resultados entre 5700 pacientes hospitalizados con COVID-19 en el área de la ciudad de Nueva York		
2020	España Hospital Costa del Sol	Martos F, Luque J, et al.	Comorbilidad y factores pronósticos Alabama ingreso en una cohorte COVID-19 Delaware Naciones Unidas hospital general	96	2 (2.08%)
2020	Brasil	Pereira R, Martins R, et al.	SRAG por COVID-19 en Brasil: descripción y comparación de características demográficas y comorbilidades con SRAG por influenza y con la población general	52,345	4782 (30%)

Autor: Sagñay Tapia Alexander Segundo (2020)

El impacto de mortalidad que ha tenido el COVID-19 ha sido muy alto, y las personas con comorbilidades como la Diabetes Mellitus no son la excepción como se demuestra en la (tabla1). En los estudios realizados a nivel mundial en diferentes hospitales podemos observar que en Colombia en el primer trimestre de la pandemia de 509 pacientes el 60% el 12% padecía diabetes ⁽³⁴⁾, en Wuhan de 191 pacientes (135 del Hospital Jinyintan y 56 del Hospital Pulmonar de Wuhan) el 8.9% padecía diabetes ⁽⁴⁴⁾.

En Nueva York en el Hospital de Northwell Health de 5,700 pacientes ingresados por infección de COVID-19 el 33.8% de los fallecidos padecía diabetes ⁽⁴⁵⁾ y en el Hospital Costa del Sol ubicado en España de 96 pacientes ingresados por COVID-19 el 2.08% de los

fallecidos padecía diabetes ⁽⁴⁶⁾. Finalmente, en Brasil mediante datos del Sistema de Información para la Vigilancia Epidemiológica de la Gripe indicaron que de 52,345 infectadas por COVID-19, el 30% de que corresponden 4,782 pacientes, también padecían diabetes y fallecieron ⁽⁴⁷⁾.

A nivel mundial hubo una mayor incidencia de personas que padecen Diabetes en Brasil en el primer trimestre de pandemia, debido a ello hubo mayor parte de mortuorios en la población diabética en dicho país.

En cuanto a Ecuador es imposible acceder virtualmente mediante proveedores públicos y privados ya que carece de cobertura médica universal ⁽⁴⁸⁾, Es por esto que es imposible sacar una tasa de pacientes diabéticos los cuales hayan fallecido a causa de una infección por COVID-19 o alguna infección alterna.

Tabla 2 Incidencia de estrés en pacientes Diabéticos

Año Lugar	Autores	Titulo	Síntomatología depresiva en pacientes con Diabetes Mellitus		
			Total, de pacientes	Pacientes con estrés	Aumento en los valores de la glicemia
2018 Chile Centro de Atención Primaria de Salud Naval de Viña del Mar	Valenzuela M, Müzenmayer B, et al.	Síntomatología depresiva y control metabólico en pacientes ambulatorios portadores de diabetes mellitus tipo 2	326	133 (34.3%)	Sí, valores de la Hba1c aumento de 6.7 %-7.2 %, no adherencia
2016 México	Sánchez J,	El estrés y la depresión	101	66 (65%)	

Mérida, Yucatán	Hipólito A, et al.	asociada con la falta de adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2			Si, valores de la glicemia basal, no adherencia
2019 Perú Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico “Daniel Alcides Carrión”	Ravelo, Lucero.	Hiper glucemia de estrés como factor de riesgo de mortalidad en una Unidad de Cuidados Intensivos	64	32 (50%)	Sí, 16 pacientes presentaron hiper glucemia, no adherencia
2020 Estados Unidos 88 hospitales del país	Bode B, Garret V, et al.	Características glucémicas y resultados clínicos de pacientes con COVID-19 hospitalizados en los Estados Unidos	194/1112	194 (17.3%)	Sí, valores de Hba1c de >6.5%

Autor: Sagñay Tapia Alexander Segundo (2020)

El estrés también juega un papel muy importante en las personas diabéticas, debido a que afecta de forma negativa a la adherencia del tratamiento, su calidad de vida y el control de la enfermedad, por ende, la atención de esta afección debe contemplar aspectos físicos como

psicológicos. Los factores más frecuentes que dificultan la adherencia están: las alteraciones de ánimo, el deterioro sensorial, el deterioro cognoscitivo y la pérdida de audición y visión ⁽⁴⁹⁾.

El estrés puede aumentar los niveles de glucosa plasmática de dos maneras: la primera debido a que las personas que producen estrés no intervengan con su propio autocuidado hacia la enfermedad y las hormonas se liberen en consecuencia del estrés psicológico cambien los niveles de glucosa de manera prolongada. La segunda debido al estrés físico, como una afección o lesión lo cual induce a niveles de glucosa más elevados ⁽⁵⁰⁾.

En Chile un estudio realizado en el Centro de Atención Primaria de Salud Naval de Viña del Mar de un total de 326 personas que con Diabetes, 133 que correspondían al 34.3% de la muestra sentía estrés lo cual se veía reflejado en sus valores de hemoglobina glucosilada HbA1c, aquellos que no padecían estrés reflejaron un valor de HbA1c de 6.7% mientras que los que sufrían estrés marcaron 7.2%, además de una mayor proporción de no adherencia al tratamiento y peor control metabólico, al ser comparados con aquellos sin sintomatología depresiva ⁽⁵¹⁾.

En México un estudio en Mérida, Yucatán un estudio realizado a 101 individuos con diabetes señaló que el 65% correspondiente a 66 personas, con estrés; se tomó un control de glicemia durante 3 meses, y estos poseían un descontrol total de glicemia, respecto a la adherencia del tratamiento 83 individuos que reflejaban 82% ⁽⁵²⁾.

En Perú se realizó un estudio en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico "Daniel Carrión", se evaluó a 64 diabéticos los cuales 32 (50%) sufrían estrés, de los cuales 16 presentaron hiperglucemia, finalmente del grupo total de 64 personas fallecieron 16, las primeras 13 correspondían al grupo de personas diabéticas con estrés y las otras 3 del grupo que no presentaba signos de estrés, lo que indica que los pacientes con hiperglucemia de estrés tienen más riesgo de fallecimiento que aquellos e-glucémicos ⁽⁵³⁾.

El último de los ensayos se realizó en Estados Unidos en 88 hospitales en donde se trabajó con una población de 1,112 pacientes en donde 194 que corresponde al 17.3% son diabéticos, estos presentaron una hiperglucemia no controlada con valores de >6.5% de HbA1c (54).

Como se pudo demostrar en la (tabla 2), el estrés se asocia con la diabetes debido a la no adherencia del tratamiento y glicemia mal controlada, en cuanto a la segunda estudios

anteriores demostraron que esta era predictora de gravedad y muerte en pacientes infectados con diferentes virus, como la influenza pandémica A (H1N1) del 2009, o el Síndrome Respiratorio de Medio Oriente MERS-COV⁽⁵⁾.

Actualmente debido al escenario que estamos atravesando por la pandemia favorecen al deterioro del control de las personas diabéticas ya que se le dificulta el acceso al sistema de salud, también la falta de actividad física y el aumento de estrés asociado con el confinamiento⁽⁴²⁾.

Tabla 3 Pruebas realizadas en ratones para demostrar la interacción con síndromes respiratorios

Año	Lugar	Autores	Título	Relación ECA 2 y DPP 4 en pacientes diabéticos infectados por síndromes respiratorios.
2019	Washington DC Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland.	Kulcsar K, Coleman C, et al.	La diabetes comórbida da como resultado una desregulación inmunitaria y una mayor gravedad de la enfermedad después de la infección por MERS-CoV	Ratones transgénicos con DPP4 e inducidos a Diabetes inyectados con MERS-CoV, tuvieron pérdida de peso, recuperación más lenta que ratones de control y una disminución del sistema autoinmune.
2017	Róterdam Erasmus University	Li K, Wohlford L. et al.	El coronavirus MERS adaptado al ratón causa una enfermedad pulmonar letal en	Ratones transgénicos con DPP4 fueron inyectados con MERS-CoV, pero no desarrollaron la enfermedad.

	Medical Center		ratones knockin DPP4 humanos	
2005	Beijing Academia China de Ciencias Médicas, Centro Nacional de Genoma Humano de China	Kuba K, Imai Y, et al.	COVID-19 y diabetes: conocimiento en progreso	Se usaron ratones los cuales fueron inyectados SARS-CoV Spike, presentado un empeoramiento de la insuficiencia pulmonar aguda, que podría atenuarse bloqueando la vía renina-angiotensina.

Autor: Sagñay Tapia Alexander Segundo (2020)

Existen factores por lo cual las personas con diabetes son mucho más vulnerables a una infección por SARS-CoV-2, este se relaciona con el MERS-CoV el cual surgió en Arabia Saudita en 2012 ⁽⁵⁵⁾. Algunas enzimas humanas son de gran importancia al momento de relacionar a la Diabetes Mellitus con el SARS-COV-2, dentro de un grupo de enzimas las que más destacan son las Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA 2) y la Dipeptidil Peptidasa 4 (DPP4), las cuales actúan como receptoras directas del virus en el organismo ⁽⁵⁾.

Varios autores señalan una estrecha relación complicaciones entre la Diabetes y el COVID-19 debido a la DPP4 y ECA 2 ya que se basan en estudios realizados anteriormente de ratones como se puede demostrar en la (tabla3). Actualmente no hay estudios con población que relacionen la diabetes mellitus como factor de morbimortalidad, pero varias hipótesis con respecto a estas dos previas investigaciones relacionan fuertemente a la ECA 2 y DPP4 como causantes de ingreso más rápido del virus, el agravamiento de la persona, una recuperación más tardía y mortalidad en personas diabéticas ^(5,55,16).

Se usaron ratones transgénicos con DPP 4 humana, les indujeron a dietas altas en grasas produciéndoles diabetes y aumento de peso después los sometieron al virus MERS-CoV, tras la infección los ratones empezaron a perder peso, acompañada con la dificultad para respirar y tuvieron una recuperación tardía, menos monocitos, células +TCD4 a los ratones de control ⁽⁵⁶⁾. Otro estudio se realizó con ratones transgénicos DPP 4 en Róterdam a los

cuales les inyectaron el virus MERS-CoV, estos ratones presentaron replicación más rápido del virus en los pulmones ⁽⁵⁷⁾.

Otro experimento uso ratones a los cuales les inyectaron SARS-CoV Spike, presentando insuficiencia pulmonar aguda, el cual se podía aliviar bloqueando el sistema renina angiotensina ⁽⁵⁸⁾.

Los ratones inyectados con SARS-CoV Spike presentaron un empeoramiento de la insuficiencia pulmonar aguda, que podría atenuarse bloqueando la vía renina-angiotensina

El motivo de revisar el papel de estas dos enzimas es que varios tratamientos para obesidad y diabetes conllevan estas enzimas, lo cual tras varios procesos bioquímicos producen la proliferación del virus, el aumento de la secreción de insulina y disminuye la glucosa plasmática en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 ⁽⁵⁹⁾.

Pero aún se debe realizar más pruebas para que esta teoría sea del todo aceptada, hasta el momento varios autores se basan en los resultados de los estudios realizados años atrás para fomentar esta hipótesis la cual cada vez se asocia más con la realidad que hoy en día viven las personas diabéticas.

Tabla 4 Factores más frecuentes asociadas a muerte por Covid-19

Año Lugar	Autores	Titulo	Factores más frecuentes asociadas con la Diabetes y mortalidad por COVID-19		
			Total, de pacientes con comorbilidades	Pacientes Diabéticos	Otras comorbilidades
2020 China	Wu Chaoming, et al.	Factores de riesgo asociados con	66/201	22 (10.9%)	Hipertensión 39 (19.4%)

<p>Hospital Wuhan Jinyintan</p>		<p>el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte en pacientes con neumonía por coronavirus 2019 en Wuhan, China</p>			<p>Enfermedad hepática 7 (3.5%) Enfermedad del sistema nervioso 7 (3.5%) Enfermedad pulmonar crónica 5 (2.5%) Enfermedad renal crónica 2 (1%) Enfermedades del sistema endocrino sin incluir la diabetes 2 (1%) Tumores 1 (0.5%)</p>
<p>2020 China Unidad de cuidados intensivos (UCI) del hospital Wuhan Jin Yin-tan</p>	<p>Yang C, Yu Y et al.</p>	<p>Evolución clínica y resultados de pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2 en Wuhan, China: un estudio</p>	<p>52/710</p>	<p>9 (17%)</p>	<p>Enfermedad coronaria 5(10%) Enfermedad pulmonar crónica 4(8%) Enfermedad cerebrovascular</p>

		observacional retrospectivo, unicéntrico			7 (13.5%) Malignidad 2 (4%) Demencia 1 (2%) Desnutrición 1 (2%) De fumar 2 (4%)
2020 Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades	Wu Z, McGoogan J, et al.	Características glucémicas y resultados clínicos de pacientes con COVID-19 hospitalizados en los Estados Unidos	15,903/ 44,672	3,261 (7.3%)	Enfermedades cardiovasculares 4,690(10.5%) enfermedades respiratorias crónicas 2,814 (6.3%) Hipertensión 2,680 (6%) Cáncer 2,501 (5,6)

Autor: Sagñay Tapia Alexander Segundo (2020)

La prevalencia de pacientes con diabetes y edad avanzada han sido víctimas de muerte por COVID-19, era mayor de personas solo contagiadas con el virus o con otras comorbilidades ⁽⁶⁰⁾, es así que la edad también juega un papel importante en la muerte de personas diabéticas que eran infectadas por SARS-CoV-2 así como describe la tabla 4.

En el hospital Jinyintan en un estudio realizado en 201 pacientes cuyo rango de edad fue de 43 a 60 años 66 personas padecían comorbilidades, de estas el 10.9% que corresponde a 22 personas eran personas diabéticas, 39 que corresponden al 19.4% Hipertensión y otras

comorbilidades como enfermedad hepática , pulmonar, renal crónica, tumores, endocrinas sin incluir diabetes que juntas forman 12%, aquí la tasa de diabéticos es menor a comparación de la hipertensión ⁽⁶¹⁾.

En cambio, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del hospital Wuhan Jinyintan se tomó como muestra a 710 pacientes los cuales 52 presentaban comorbilidades, de estas 9 personas que corresponden al 17% presentaban diabetes, 5 (2.5%) Enfermedad Pulmonar Crónica, 2 (1%) Enfermedad renal crónica, 2 (1%) Enfermedades del sistema endocrino sin incluir la diabetes y 1 (0.5%) tumores. Del total del grupo con comorbilidades fallecieron 32 personas, en donde la DM (22%) fue una comorbilidad subyacente predominante ⁽⁶²⁾.

En el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades se trabajó con una población de 44,672 de los cuales 15,903 padecían comorbilidades donde 3,261 (7.3) padecían diabetes, 4,690 (10.5%) padecían enfermedades cardiovasculares, 2,814 (6.3%) enfermedades respiratorias crónicas, 2,680 (6%) Hipertensión, 2,501 (5.6%) Cáncer. Aquí se puede denotar que las comorbilidades se asocian directamente con el SARS-COV 2. La media de los pacientes fue de entre 30 a 79 años en su mayoría ⁽⁶³⁾.

Tabla 5 Fármacos usados para el tratamiento de diabetes en la pandemia por COVID-19

Año	Autores	Titulo	Fármacos usados para el tratamiento de la diabetes en esta pandemia 2020	
			Fármaco	Preocupaciones por el uso en la pandemia
2020	Ramírez A, Builes C.	Manejo ambulatorio del paciente con diabetes en tiempos de COVID-19	Insulina	No existen pruebas que afecten a los humanos en la diseminación del virus, de hecho, es el medicamento más usado y de mayor confiabilidad.

			Metforminas	No hay pruebas de que ayude a la proliferación del Sars-CoV-2, su uso no está prohibido para el tratamiento de personas diabéticas, pero debe ser monitoreado
2020	Ursini F, Ciaff J, et al.	COVID-19 y diabetes: ¿la metformina es amiga o enemiga?	Metformina	Este medicamento es usado por el 88% de personas diabéticas en Europa, por el momento se mantiene como sin preocupación
2020	Pal R, Bhadada S.	¿Deben reconsiderarse los medicamentos antidiabéticos en medio de la pandemia de COVID-19?	Insulina	No hay datos humanos que respalden un resultado deficiente
			Metformina	Ninguna preocupación

Autor: Sagñay Tapia Alexander Segundo (2020)

Existen medicamentos los cuales se usan para el tratamiento de diabetes que contienen las enzimas ECA 2 Y DPP 4, los cuales se han realizado los estudios para ver si existe o no peligro en pacientes diabéticos que se infecten del virus al usar fármacos antidiabéticos. La cantidad de medicamentos es amplia por lo que solo nos basaremos en 2 como los son la Insulina y la metformina, así como podemos ver en la (tabla 5).

La insulina es el antidiabético que es el más utilizado para tratamientos de diabetes mellitus tipo 2 a la cual la respaldan años de uso y hasta la fecha, tomando en cuenta desde que inicio no se han reportado casos en donde el uso de esta complique el cuadro de los pacientes

diabéticos que se infectaron por COVID-19, por ende, sigue siendo la terapia más confiable para los diabéticos ^(64,65).

En cuanto a la metformina no existen pruebas de que ayude al virus a entrar más rápido al organismo, es el fármaco más usado en Europa en los pacientes diabéticos infectados por SARS-CoV-2 por lo que los investigadores lo clasifican como sin ninguna preocupación. Su uso debe ser monitoreado, ya que su inestabilidad pone en compromiso la función renal y hepática ^(64,66).

Hasta la fecha la insulina ha sido el mejor ayudante para tratar la diabetes, hasta la fecha los pacientes diabéticos infectados por SARS-CoV-2 no han presentado alguna alteración en cuanto a su uso, en cambio con la metformina se debe llevar un monitoreo por que puede llegar a ser inestable produciendo alteraciones en el organismo.

Tabla 6 Pacientes con COVID-19 con Diabetes vs Pacientes con COVID-19 sin Diabetes

Autores	Título	Pacientes con COVID-19 con diabetes	Pacientes con COVID-19 sin diabetes	Total
Caballero A, Ceriello A, et al.	COVID-19 en personas que viven con diabetes: un consenso internacional	61	448	509
Zhou F, Yu Ting, et al.	Evolución clínica y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados	36	18	54

	con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo			
Richardson S, Hirsch J, et al.	Presentando características, comorbilidades y resultados entre 5700 pacientes hospitalizados con COVID-19 en el área de la ciudad de Nueva York	90	2700	2790
Martos F, Luque J, et al.	Comorbilidad y factores pronósticos Alabama ingreso en una cohorte COVID-19 Delaware Naciones Unidas hospital general	4	17	21
Pereira R, Martins R, et al.	SRAG por COVID-19 en Brasil: descripción y	406	3294	3700

	comparación de características demográficas y comorbilidades con SRAG por influenza y con la población general			
--	--	--	--	--

Autor: Sagñay Tapia Alexander Segundo (2020)

Para determinar, si existe una relación entre el COVID-19 y la Diabetes utilizamos la formula del chi cuadrado en donde se procede a colocar las variables descritas en la (tabla 6).

Tabla 7 Cálculo del Valor observado de pacientes COVID-19, con y sin diabetes

AUTORES	OBSERVADOS		
	PACIENTES CON COVID-19		
	CON DIABETES	SIN DIABETES	TOTAL
Caballero A, Ceriello A, et al	61	448	509
Zhou F, Yu Ting, et al.	36	18	54
Richardson S, Hirsch J, et al.	90	2700	2790
Martos F, Luque J, et al	4	17	21
Pereira R, Martins R, et al.	406	3294	3700
TOTAL	597	6477	7074
	8%	92%	

Autor: Sagñay Tapia Alexander Segundo (2020)

Se realizan las sumatorias de las columnas denominadas "con diabetes y sin diabetes" posterior se procede a realizar el cálculo del porcentaje, para determinar la probabilidad de los pacientes con COVID-19, que tengan diabetes y la probabilidad de que estos pacientes no posean diabetes.

Tabla 8 Cálculo del Valor esperado de pacientes COVID-19, con y sin diabetes

AUTORES	ESPERADO	
	PACIENTES CON COVID-19	
	CON DIABETES	SIN DIABETES
Caballero A, Ceriello A, et al	42,95631891	466,0436811
Zhou F, Yu Ting, et al.	4,557251908	49,44274809
Richardson S, Hirsch J, et al.	235,4580153	2554,541985
Martos F, Luque J, et al	1,772264631	19,22773537
Pereira R, Martins R, et al.	312,2561493	3387,743851

Autor: Sagñay Tapia Alexander Segundo (2020)

Para determinar los valores esperados se realizó el cálculo de multiplicar el total de pacientes de cada autor por la probabilidad de que estos padezcan o no diabetes.

Tabla 9 Calculo de la distancia del *chi* cuadrado

Distancia del <i>chi</i> cuadrado	
7,5791976	0,6985921
216,93916	19,995782
89,859053	8,2825157
2,8002618	0,2581066
28,143271	2,5940301

Autor: Sagñay Tapia Alexander Segundo (2020)

Para determinar la distancia del *chi* cuadrado se realizó el cálculo de restar el valor esperado del valor observado, a este resultado se lo elevo al cuadrado y se dividió para el valor esperado, todo esto se realizó con cada valor observado.

Tabla 10 Asociación del *chi* calculado vs el *chi* de la tabla.

<i>Chi</i> CAL	345,32	
----------------	--------	--

<i>Chi</i> TABLA	9,49	sí chi calculado es mayor al <i>chi</i> de la tabla, hay asociación entre las variables, de lo contrario no existe
---------------------	------	--

Autor: Sagñay Tapia Alexander Segundo (2020)

Finalmente se obtuvo los valores del chi calculado y del chi de la tabla; el chi calculado es la sumatoria de todos los valores obtenidos en la distancia del chi, mientras que el chi de la tabla se trabajó con un porcentaje de error de 0.05%.

Es así que sí el chi calculado es mayor al chi de la tabla, hay relación entre las variables, de lo contrario no existe

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica tan común que es considerable una pandemia mundial del siglo XXI, ya que su incidencia ha venido aumentando en la población mundial a lo largo de estos 10 años, gracias a las condiciones en la que actualmente vivimos como la mala alimentación, el sedentarismo, el estrés, los cuales son predictores de esta y otras enfermedades como hipertensión, obesidad, dislipidemias etc., las cuales pueden desencadenar en diabetes.

Esta enfermedad puede producir debilitamiento visual, fallo renal, problemas cardiacos, por lo que padecerla es desencadenar por lo menos 2 de las antes mencionadas, por ello todo este grupo de enfermedades es vulnerable a cualquier tipo de infección ya que el sistema de estas personas es débil y por ende no reacciona como el de una persona saludable. Es por eso que se han lanzado campañas para evitar el sedentarismo y la obesidad con el fin de menorar la incidencia global de la diabetes.

En cuanto a COVID-19, es una enfermedad que hasta el día de hoy se sabe muy poco de echo sus síntomas son muy variables han ido cambiando a lo largo de los meses de pandemia, esta enfermedad produce un cuadro severo de inflamación y daño a nivel pulmonar, es sumamente contagioso y ha dejado una cantidad exuberante de muertos a nivel mundial, aun no tiene cura, y sus tratamientos son variados.

La asociación de estas dos pandemias según varias fuentes e hipótesis planteadas con varias la primera es el estrés ya que debido al confinamiento y el miedo que ha causado esta pandemia los niveles de estrés de las personas son altos y este es un factor muy importante en los pacientes diabéticos, ya que les produce hiperglucemia, lo cual afecta gravemente a

los mismos causándoles complicaciones en el tratamiento y en su estilo de vida inclusive hasta la muerte.

La segunda sería el sedentarismo, lo cual es debido a la misma razón de la primera ya que debido al confinamiento es muy riesgoso salir y por ende se nos impuso permanecer en casa lo cual provoca oxidación a nivel muscular y también aumento de peso el cual no es nada beneficioso para los mismos, también promueve al debilitamiento muscular una las personas que cambian su rutina y empiezan el sedentarismo de 4 a 15 días experimentan una disminución significativa de musculo, para volver a acondicionar su cuerpo les tarda 6 meses.

Es por eso que las personas que padecen este tipo de comorbilidades deberían realizar rutinas de ejercicio, baile, por dos motivos: evitar caer en depresión y poder así mantener sus niveles de peso ya que la Diabetes la mayoría de las veces viene acompañada por obesidad causándoles cuadros de trastornos de glicemia.

El miedo o temor a contagiarse es un factor que afecta no solo a los diabéticos si no a la población mundial entera, en cuanto al grupo de diabéticos es sumamente riesgoso acudir a los centros de salud pública ya que podrían contagiarse es por ello que no se realizan los controles glicémicos que ellos necesitan, en caso de lograr acudir es muy difícil que los atiendan ya que a nivel mundial el personal de salud ha dado prioridad a los pacientes infectados por SARSCOV-2.

Ese no sería el peor de los casos, ya que los medicamentos que ellos necesitan como la insulina y no solo esos; si no varios ya que actualmente escasean y son de difícil acceso, también los productos de aseo como el alcohol, toallas húmedas los cuales ellos utilizan para la asepsia de la zona de punción.

También es de considerar la edad de los pacientes ya que por lo general una persona adulto-mayor requiere de más cuidado al momento de encontrarse al día a día como la diabetes y otras enfermedades de base, la tasa de mortuorios por COVID-19 cobro mayor fuerza en personas adulto-mayor ya que estos presentan menor resistencia al padecer el virus.

En cuanto a la clínica el factor por el cual se ha asociado a estas dos enfermedades es la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2) y la Dipeptidil Peptidasa 4 (DPP4), las cuales en estudios anteriores realizados en animales para estudiar virus similares al SARS-Cov-2 como el MERS-CoV, el cual tomo varias vidas en años anteriores demostraron que

las dos enzimas causaban la proliferación más rápida del virus en el organismo, una recuperación más tardía y en otros casos la muerte, pérdida de peso corporal y un sistema autoinmune más débil.

Estas enzimas además de estar presentes a nivel de musculo, estomago, riñón y tejido adiposo, son usadas en algunos casos como tratamiento de Diabetes, pero en una persona diabética, que haya sido infectada por COVID-19, usase estos tratamientos lograba que el virus penetre más rápido a las células y producían cuadros de agravamiento de la infección, causándole complicaciones severas al paciente.

Los estudios y la información es limitada y hasta la fecha no existen pruebas comprobadas en animales que relacione estas enzimas el nuevo SARS-Cov-2 en personas o animales, como anteriormente se realizó con anteriores coronavirus, ya que la enfermedad es actual, pero las hipótesis planteadas son varias y cobran fuerza, ya que este tema de investigación podría brindar bases para que futuras investigaciones puedan demostrar las bases planteadas y responder a la duda de si la Diabetes Mellitus es un factor de morbimortalidad por COVID-19.

También la escasa y nula información por los hospitales y gobierno en el periodo de tiempo corto en temas de actualidad fue una complicación poder profundizar en el tema, y obtener la mayor cantidad de información ya que muchas de las revistas de impacto basan su contenido en investigaciones de años atrás mayores a las delimitadas en este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. [Internet]; 2020 [Consultado 23 Junio 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). [Internet]; 2020 [Consultado 23 Junio 2020]. Disponible en: https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses?gclid=CjwKCAjwxev3BRBBEiwAiB_PWGrQ789DVdE27v5WVRcTzMyp9FGUZEj4tgwS-h5htFkx7pWPiKqRoCojwQAvD_BwE
3. Brooks G, Butel J, Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. Microbiología Médica de Jawetz, Melnick, Adelberg. 25th ed. México: Mc Graw Hill Education. Disponible en: <https://booksmedicos.org/microbiologia-medica-jawetz-melnick-adelberg-25a-edicion/>
4. Herrera F. Nuevo coronavirus SARS-COV-2 y enfermedad COVID-19 La pandemia que cambió al mundo. Rev Hem. [Internet]; 2020 [Consultado 23 Junio 2020]; 24. Disponible en: <http://www.revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/271/289>
5. Hussain A, Bhowmik B, Vale N. COVID-19 y diabetes: Conocimientos en progreso. El Sevier. 2020 [Internet]; 2020 [Consultado 23 Junio 2020]; 162. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822720303922>
6. Pérez Abreu M, Gómez Tejada J, Dieguez Guach R. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Revista Habanera de Ciencias Médicas. [Internet]; 2020 [Consultado 27 Junio 2020]; 19(2) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2020000200005

7. Torres M, Caracas N, Peña B, Juarez J, Medina A, Martinez M. Infección por coronavirus en pacientes con diabetes. Mediagraphic. [Internet]; 2020 [Consultado 30 Junio 2020]; 31(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cardiovascular/cms-2020/cmss203n.pdf>
8. Ministerio de Salud Publica. PROTOCOLO DE USO DE PRUEBAS RÁPIDAS PARA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA SARS- COV-2/COVID-19. [Internet]; 2020 [Consultado 23 Junio 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/04/Protocolo-de-uso-de-pruebas-rápidas-para-detección-de-anticuerpos-contrasars-cov-2-covid-19-v2-20-04-2020.pdf>
9. Aguilar F. Desafíos para el manejo y detección de pacientes con COVID-19 en Latinoamérica. Rev Exp Med. [Internet]; 2020 [Consultado 23 Junio 2020] 6(1). Disponible en: <http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/436/258>.
10. Palacios M, Santos E, Velasquez A, Leon M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. El Sevier. [Internet]; 2020 [Consultado 23 Junio 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2254887420300333>
11. Ministerio de Salud Pública. CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19. [Internet]; 2020 [Consultado 24 Junio 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/05/CONSENSO-RECOMENDACIONES-HEMATOLOGIA-TRATAMIENTO-COVID19.pdf>.
12. (SATI) SADTI. COVID-19: Parámetros Bioquímicos de Importancia. [Internet]; 2020 [Consultado 23 Junio 2020]. Disponible en: https://www.sati.org.ar/images/COVID-19-Par%C3%A1metros_Bioqu%C3%ADmicos_.pdf.
13. Sterin A. Vacunas para SARS-CoV-2, diferentes estrategias de los desarrollos en curso. Rev. Hosp. Ital. B.Aires [Internet]; 2020 [Consultado 24 Junio 2020]; 40(1). Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Aida_Sterin_Prync/publication/341494633_Vacu

[nas para SARS-CoV-](#)

[2 diferentes estrategias de los desarrollos en curso/links/5ec425cd299bf1c09acbd767/Vacunas-para-SARS-CoV-2-diferentes-estrategias-de-los-desarrollos-en-curso.pdf](#)

14. Preet S, Gupta V. Vacuna COVID-19: un informe de estado completo. El Sevier [Internet]; 2020 [Consultado 1 de septiembre 2020]; 288. Obtenido en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170220310212>
15. Thorp H. Una peligrosa carrera por las vacunas. Ciencia. [Internet] 2020 [Consultado 1 de septiembre 2020]; Obtenido en: <https://www.mendeley.com/catalogue/dabfb8e-8c70-3340-99a5-ef37351c9517/>
16. Pérez N, Carrasco F, Carreto J, Gómez R. Resolviendo una de las piezas del puzle: COVID-19 y diabetes tipo 2. El Sevier. [Internet]; 2020 [Consultado 23 Junio 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256520301351>.
17. Organización Panamericana de la Salud. Diabetes. [Internet]; 2019 [Consultado 23 Junio 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6715:2012-diabetes&Itemid=39446&lang=es.
18. Wiener C, Brown C, Houtson B. HARRISON. PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. 19th ed. Kasper D, Hauser S, Larry J, Fauci A, Longo D, Lozcalo J, editors. México: Mc Graw Hill Eductaion ; [Internet]; 2016. Disponible en: <https://booksmedicos.org/harrison-principios-de-medicina-interna-19a-edicion/>
19. Rojas E, Rodríguez C. DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS. Redalyc. [Internet]; 2012 [Consultado 23 Junio 2020] 10(1). Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3755/375540232003.pdf>
20. Barranquilla A. Actualización breve en diabetes para medicos de atención primaria. Revista Española Snid Penit. [Internet]; 2017 [Consultado 24 Junio 2020] 19(57-65). Disponible en: <http://www.sanipe.es/OJS/index.php/RESP/article/view/452/981>

21. Association AD. Classification and Diagnosis of diabetes. Diabetes Care. [Internet]; 2017 [Consultado 23 Junio 2020] 40(1). Obtenido en https://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_1/S11.full-text.pdf
22. Fundación española del corazón. Diabetes mellitus. [Internet]; 2019. [Consultado 24 Junio 2020]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular/diabetes.html>.
23. Quijije M, Tutasi R, Coronel G. Prevalencia de diabetes mellitus y sus principales factores de riesgo. REVISTA CIENTÍFICA DOMINIO DE LAS CIENCIAS. [Internet]; 2017 [Consultado 23 Junio 2020]; 3(1). Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/345/pdf>
24. Organización Mundial de la salud. Diabetes [Internet]; 2020 [Consultado 23 Junio 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/diabetes#:~:text=En%202014%2C%20un%208%2C5,1a%20mortalidad%20prematura%20por%20diabetes.>
25. Minidterio de Salud Publica. Diabetes mellitus tipo 2. [Internet]; 2017 [Consultado 23 Junio 2020]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/05/Diabetes-mellitus_GPC.pdf.
26. Reinauer H, Dome P, Kanagasabapathy A, Heuk C. Diagnostico y monitorizacion de la Diabetes Mellitus en el Laboratorio. [Internet].; 2005 [Consultado 23 Junio 2020]. Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42642/9241590483_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
27. Organización Panamericana de la Salud. Guía para la atención integral de la personas con diabetes mellitus. [Internet]; 2009 [Consultado 23 Junio 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/pan/index.php?option=com_docman&view=download&alias=119-guia-

[para-la-atencion-integral-de-las-personas-con-diabetes-mellitus&category_slug=publications&Itemid=224.](#)

28. Puente M. GUIA DE ACTUALIZACION EN DIABETES MELLITUS TIPO 2. redDGPS. [Internet].; 2016 [Consultado 23 Junio 2020]. Disponible en: http://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/Guia_Actualizacion_2016.pdf
29. Association AD. American Diabetes Association. [Internet].; 2020 [Consultado 28 Junio 2020]. Disponible en: <https://www.diabetes.org/a1c/diagnosis>
30. Paz J. Manejo de la diabetes mellitus en tiempos de COVID-19. Scielo. [Internet]; 2020 [Consultado 23 Junio 2020]; 37(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172020000200176&script=sci_abstract
31. Alcoser M, Gutierrez P, Sosa ACA, Faradji R, Padilla F, Garnica J, et al. Recomendaciones para la atención de pacientes con diabetes mellitus con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular establecida y SARS-CoV-2. Rev Mex Card. [Internet]; 2020 [Consultado 23 Junio 2020]. Obtenido en: http://www.archivoscardiologia.com/files/acm_20_90_supl_1_077-083.pdf
32. Fang L, G K, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. Pubmed. [Internet]; 2020 [Consultado 24 Junio 2020]; 8(4). Obtenido en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171062/>
33. Giralt A, Rojas J, Leiva J. Relación entre COVID-19 e Hipertensión Arterial. Redalyc. [Internet]; 2020 [Consultado 24 Junio 2020]; 19(2). Obtenido en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/3684/368463477011/html/index.html>
34. AE C, A C, A M, P A, M.E M, M H, et al. El Sevier. [Internet]; 2020 [Consultado 24 Junio 2020]; 34(9). Obtenido en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7336933/>
35. Hanff T, Harhay M, Brown T, Cohen J, Mohared A. ¿Existe una asociación entre la mortalidad por COVID-19 y el sistema renina-angiotensina? Un llamado a las

- investigaciones epidemiológicas. Scopus [Internet]; 2020 [Consultado 24 Junio 2020]; 71(15). Disponible en: <https://covid19.elsevierpure.com/ri/publications/is-there-an-association-between-covid-19-mortality-and-the-renin->
36. Mori J, Oudit G, Lopaschuk G. El SARS-CoV-2 perturba el sistema renina-angiotensina y el metabolismo energético. Mendeley. [Internet]; 2020 [Consultado 1 Julio 2020]. Obtenido en: <https://www.mendeley.com/catalogue/115d96b8-be90-3106-99d7-2d3810b68ed6/>
37. Mazucanti C, Egan J. Gravedad de la enfermedad del SARS-CoV-2 y diabetes: ¿por qué la conexión y qué se debe hacer?. Mendeley. [Internet]; 2020 [Consultado 1 Julio 2020] 17(21). Obtenido en: <https://www.mendeley.com/catalogue/95b2c5e7-53eb-34ad-94d7-49daac83e0c3/>
38. Medina J, Colin J, Mendoza P, Santoyo D, Cruz J. Recomendaciones para el manejo del paciente con hiperglucemia o diabetes mellitus y COVID-19. Medicina Interna de México. [Internet]; 2020 [Consultado 7 Julio 2020] 36(3). Obtenido en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2020/mim203j.pdf>
39. Ma RWC, Holt RIG. COVID-19 y diabetes. Diabet Med. [Internet]; 2020 [Consultado 10 Julio 2020]; 37(5). Obtenido en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dme.14300>
40. Jorge M. Inactividad física, ejercicio y pandemia COVID-19. VIREF. [Internet] 2020 [Consultado 10 Agosto 2020]; 9(2). Obtenido en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/viref/article/view/342196>
41. Naranjo , Ydalsys. La diabetes mellitus: un reto para la Salud Pública. Revista Finlay. [Internet]; 2016 [Consultado 10 Julio 2020]; 6(1). Obtenido en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342016000100001
42. Bellido V, Antonio P. CONSECUENCIAS DE LA COVID-19 SOBRE LAS PERSONAS CON DIABETES. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. [Internet]; 2016

[Consultado 10 Julio 2020] Obtenido en: <https://static.elsevier.es/covid/1-s2.0-S253001642030104X-main.pdf>

43. Gonzales M. BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINAANGIOTENSINA: ENEMIGOS O AMIGOS EN PACIENTES. Rev Ven End Met. [Internet]; 2020 [Consultado 24 Agosto 2020]; 18(1). Obtenido en: <https://www.svemonline.org/wp-content/uploads/2020/05/revista-combinada-1952020.pdf>
44. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu ZXJ, et al. Evolución clínica y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. The Lancet. [Internet]; 2020 [Consultado 24 Agosto 2020]; 395(10229). Obtenido en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620305663>
45. Richardson S, Hirsch J, Narasimha, Magdalena CJ, McGin T, Davidson K, et al. Presentando características, comorbilidades y resultados entre 5700 pacientes hospitalizados con COVID-19 en el área de la ciudad de Nueva York. JAMA. [Internet]; 2020 [Consultado 24 Agosto 2020]; 323(20). Obtenido en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2765184>
46. Martos F, Luque del Pino J, Jiménez N, Mora E, Asencio C, García M, et al. Comorbilidad y factores pronósticos al ingreso en una cohorte COVID-19 de un hospital general. El Sevier. [Internet]; 2020 [Consultado 24 Agosto 2020]. Obtenido en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001425652030179X>
47. Pereira R, Martins R, Guilherme A, Golcalves A, Codeco F, Carvalho L, et al. SRAG por COVID-19 en Brasil: descripción y comparación de características demográficas y comorbilidades con SRAG por influenza y con la población general. Scielo. [Internet]; 2020 [Consultado 24 Agosto 2020]; 36(3). Obtenido en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000705013&lang=pt
48. Torres I, Sacoto F. Localización de una respuesta COVID-19 basada en activos en Ecuador. Pubmed. [Internet]; 2020 [Consultado 24 Agosto 2020]; 395(10233). Obtenido en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195440/?report=reader>

49. Sanchez J, Hipolito A, Mugartegui S, Yanez R. El estrés y la depresión asociada con la falta de adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Science Direct. [Internet]; 2016 [Consultado 24 Agosto 2020]; 23(2). Obtenido en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1405887116301122>
50. Juarez MdIV. Influencia del estrés en la Diabetes Mellitus. NPunto. [Internet]; 2020 [Consultado 24 Agosto 2020]; 3(29). Obtenido en: <https://www.npunto.es/revista/29/influencia-del-estres-en-la-diabetes-mellitus>
51. Valenzuela M, Münzenmayer B, Osorio T, Arancibia M, Madrid E. Sintomatología depresiva y control metabólico en pacientes ambulatorios portadores de diabetes mellitus tipo 2. Scielo. [Internet]; 2018 [Consultado 24 Agosto 2020]; 146(12). Obtenido en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018001201415
52. Sanchez C, Hipolito A, Mugartegui S, Yáñez R. El estrés y la depresión asociada con la falta de adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El Sevier. [Internet]; 2016 [Consultado 24 Agosto 2020]; 23(2). Obtenido en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1405887116301122g>
53. Ravelo L. Hiperglucemia de estrés como factor de riesgo de mortalidad en una Unidad de Cuidados Intensivos. Repositorio de la Universidad Peruana de los Andes. [Internet].; 2020 [Consultado 24 Agosto 2020]. Disponible en: <http://173.244.209.199/bitstream/handle/UPLA/1504/RAVELO%20BENDEZU%20UCERO%20JAZMIN.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
54. Bode B, Valerie G, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Características glucémicas y resultados clínicos de pacientes con COVID-19 hospitalizados en los Estados Unidos. Pubmed. [Internet].; 2020 [Consultado 24 Agosto 2020]; 14(4). Obtenido en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389027/>
55. Lujan D, Guatibonza V, Mendivil C. COVID-19 y fisiopatología de la diabetes. Revista Colombiana de Endocrinología Diabetes y Metabolismo [Internet].; 2020 [Consultado 27 Agosto 2020]; 7(25). Obtenido en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

56. Kulcsar K, Coleman C, Beck S, Frieman M. La diabetes comórbida da como resultado una desregulación inmunitaria y una mayor gravedad de la enfermedad después de la infección por MERS-CoV. PubMed [Internet].; 2020 [Consultado 27 Agosto 2020]; 4(20). Obtenido en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31550243/>
57. Li K, Wohlford L, Channappanavar R, Eun J, Earnest J, Bair T, et al. El coronavirus MERS adaptado al ratón causa una enfermedad pulmonar letal en ratones knockin DPP4 humanos. Proc Natl Acad Sci USA. PubMed [Internet].; 2017 [Consultado 27 Agosto 2020] 114. Obtenido en: <https://www.pnas.org/content/114/15/E3119.short>
58. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. Un papel crucial de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la lesión pulmonar inducida por el coronavirus del SARS. PubMed [Internet].; 2005 [Consultado 27 Agosto 2020]; 11(8).Obtenido en: <https://www.nature.com/articles/nm1267>
59. Lacobellin G. COVID-19 y diabetes: ¿Puede influir la inhibición de la DPP4? El Sevier. [Internet].; 2020 [Consultado 25 Agosto 2020]; 11(8).Obtenido en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822720303752>
60. Bhansali A, Pal R. COVID-19, diabetes mellitus y ACE2: el enigma. El Sevier. [Internet].; 2020 [Consultado 25 Agosto 2020]; 162. Obtenido en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882272030382X?pes=vor#!>
61. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Factores de riesgo asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte en pacientes con neumonía por coronavirus 2019 en Wuhan, China. JAMA Medicina Interna. [Internet].; 2020 [Consultado 25 Agosto 2020]; 180(7). Onbtenido en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
62. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H. Evolución clínica y resultados de pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2 en Wuhan, China: un estudio observacional retrospectivo, unicéntrico. The Lancet. [Internet].; 2020 [Consultado 25 Agosto 2020]; 8(5). Obtenido en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30079-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/fulltext)

63. Wu Z, McGoogan J. Características y lecciones importantes del brote de enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) en China. JAMA. [Internet].; 2020 [Consultado 25 Agosto 2020]. Obtenido en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
64. Pal R, Bhadada S. ¿Deben reconsiderarse los medicamentos antidiabéticos en medio de la pandemia de COVID-19? Diabetes clinical research and Clinical Practice. [Internet].; 2020 [Consultado 25 Agosto 2020]; 163. Obtenido en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30396-X/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30396-X/fulltext)
65. Ramírez A, Builes C. Manejo ambulatorio del paciente con diabetes en tiempos de COVID-19. Revista Colombiana de Endocrinología Diabetes y Metabolismo. . [Internet].; 2020 [Consultado 25 Agosto 2020]; 7(2). Obtenido en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/587/768>
66. Ursini F, Ciaffi J, Landini M, Meliconi R. COVID-19 y diabetes: ¿la metformina es amiga o enemiga? Diabetes research and Clinical Practice. [Internet].; 2020 [Consultado 25 Agosto 2020]; 164. Obtenido en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30417-4/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30417-4/fulltext)

ANEXOS

Anexo 1 Inserto de determinación de Glucosa



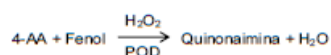
LINEAR Chemicals, S.L.

GLUCOSE MR

REF 1129005 2 x 50 mL	REF 1129010 4 x 100 mL	REF 1129015 4 x 250 mL	GLUCOSA MR <i>Método enzimático colorimétrico</i> PUNTO FINAL
CONTENIDO R1.Reactivo 2 x 50 mL CAL. Patrón 1 x 3 mL	CONTENIDO R1.Reactivo 4 x 100 mL CAL. Patrón 1 x 3 mL	CONTENIDO R1.Reactivo 4 x 250 mL CAL. Patrón 1 x 3 mL	
Sólo para uso diagnóstico <i>in vitro</i>			

FUNDAMENTO

En la reacción de Trinder^{1,2}, la glucosa es oxidada a D-gluconato por la glucosa oxidasa (GOD), con formación de peróxido de hidrógeno. En presencia de peroxidasa (POD), el fenol y la 4-aminantipirina (4-AA) se condensan por acción del peróxido de hidrógeno, formando una quinonaimina roja proporcional a la concentración de glucosa en la muestra.



COMPOSICION DE LOS REACTIVOS

R1 Monoreactivo. Tampón fosfatos 100 mmol/L, pH 7,5, glucosa oxidasa > 10 KU/L, peroxidasa > 2 KU/L, 4-aminantipirina 0,5 mmol/L, fenol 5 mmol/L.

CAL Patrón de Glucosa. Glucosa 100 mg/dL (5,55 mmol/L). Patrón primario de matriz orgánica. El valor de concentración es trazable al Material de Referencia Certificado 917b.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Conservar a 2-8°C.
Todos los componentes del kit son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Mantener los frascos cerrados, protegidos de la luz y evitar la contaminación durante su uso.
Descartar si se observan signos de deterioro:
- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancia del Blanco (A) a 500 nm > 0,100 en cubeta de 1 cm.

PREPARACION DE LOS REACTIVOS

El Monoreactivo y el Patrón están listos para su uso.

MUESTRAS

Suero o plasma heparinizado libre de hemólisis.
La glucosa es estable unas 24 horas a 2-8°C, cuando el suero o el plasma se separa dentro de los 30 minutos posteriores a la extracción.

INTERFERENCIAS

- Lipemia (intralipid) puede afectar los resultados.
- Bilirubina (> 10 mg/dL) puede afectar los resultados.
- Hemoglobina (> 1 g/L) puede afectar los resultados.
- Otros medicamentos y sustancias pueden interferir⁴.

EQUIPO ADICIONAL

- Fotómetro o colorímetro para mediciones a 500 ± 20 nm.
- Unidad termostatzada ajustable a 37°C.
- Pipetas de volumen variable para reactivos y muestras.

TECNICA

1. Equilibrar reactivos y muestras a temperatura ambiente.
2. Pipetear en tubos rotulados:

TUBOS	Blanco	Muestra	CAL. Patrón
R1. Monoreactivo	1,0 mL	1,0 mL	1,0 mL
Muestra	-	10 µL	-
CAL. Patrón	-	-	10 µL

3. Mezclar y reposar los tubos 10 minutos a temperatura ambiente ó 5 minutos a 37°C.
4. Leer la absorbancia (A) de la muestra y el patrón a 500 nm frente al blanco de reactivo.

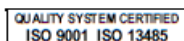
El color es estable 2 horas protegido de la luz.

CALCULOS

$$\frac{A_{\text{Muestra}}}{A_{\text{Patrón}}} \times C_{\text{Patrón}} = \text{mg/dL glucosa}$$

Muestras con concentraciones superiores a 500 mg/dL deben diluirse 1:4 con solución salina y repetir el ensayo. Multiplicar los resultados por 4.

Para expresar los resultados en unidades SI aplicar:
mg/dL x 0,0555 = mmol/L



LINEAR CHEMICALS S.L. Joaquim Costa 18 2ª planta. 08390 Montgat, Barcelona, SPAIN
Telf. (+34) 934 694 990 Fax. (+34) 934 693 435. website www.linear.es

VALORES DE REFERENCIA⁵

Suero, plasma (en ayunas)

Adultos	70 - 105 mg/dL (3,89 - 5,83 mmol/L)
Niños	60 - 110 mg/dL (3,33 - 6,11 mmol/L)
Neonatos	40 - 60 mg/dL (2,22 - 3,33 mmol/L)

Se recomienda que cada laboratorio establezca su propio rango de referencia.

CONTROL DE CALIDAD

El empleo de un calibrador para calcular los resultados permite obtener una exactitud independiente del sistema o instrumento empleado.

Para un control de calidad adecuado, se incluirán en cada serie controles valorados (normales y elevados) que se tratarán como muestras problema.

REF 1980005 HUMAN MULTISERA NORMAL
Valorado. Nivel normal de glucosa.

REF 1985005 HUMAN MULTISERA ABNORMAL
Valorado. Nivel elevado de glucosa.

Si los resultados obtenidos se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, los reactivos y la técnica usada. Cada laboratorio debe establecer su propio Control de Calidad y sus medidas correctoras cuando los controles no cumplan con las tolerancias exigidas.

SIGNIFICADO CLINICO

La glucosa es una de las mayores fuentes de energía del cuerpo humano derivada de la degradación de los carbohidratos, incorporados a través de la dieta diaria y regulada a través de los procesos de *gluconeogénesis* (síntesis endógena a partir de aminoácidos y otras sustancias) y *glucogenólisis* (degradación del depósito de glucógeno hepático).

El nivel en sangre se mantiene a través de la ingesta y de hormonas reguladoras como la insulina, glucagon y epinefrina.

Un aumento anormal en la tasa de glucosa sanguínea, conocida como *hiperglucemia*, puede estar asociado con la diabetes mellitus y con la hiperactividad de las glándulas adrenales, tiroides o pituitaria.

La *hipoglucemia* o disminución anormal por debajo de la tasa hallada en ayunas, se observa en casos de sobredosis de insulina, tumores secretores de insulina, hipopituitarismo, enfermedad de Addison, mixedema y condiciones que interfieren con su absorción. La determinación de glucosa en sangre, es una prueba clave para evaluar y diagnosticar desórdenes relacionados con el metabolismo de los carbohidratos.

NOTAS

- En muestras hemolizadas los enzimas liberados de los hematies originan una disminución de la tasa de glucosa presente, obteniéndose valores bajos falsos.
- Adicionalmente, la catalasa presente compite con la peroxidasa por el peróxido de hidrógeno dando asimismo valores erróneos bajos.
- Este ensayo permite ser adaptado a distintos instrumentos automáticos. Cualquier adaptación a un instrumento deberá ser validada con el fin de demostrar que se cumplen las características analíticas del método. Se recomienda validar periódicamente el instrumento. Consultar con su distribuidor para cualquier dificultad en la adaptación del método.
- El diagnóstico clínico no debe realizarse únicamente con los resultados de un único ensayo, sino que debe considerarse al mismo tiempo los datos clínicos del paciente.

CARACTERISTICAS ANALITICAS

- **Límite detección:** 0,63 mg/dL

- **Linealidad:** Hasta 500 mg/dL

- **Precisión**

mg/dL	Intraeserial	Interserial		
Media	113,3	279,5	113,3	279,5
DE	1,71	2,71	2,76	3,61
CV%	1,5	0,97	2,44	1,29
N	10	10	10	10

- **Sensibilidad:** 3,5 mA/mg/dL glucosa.

- **Correlación.** Este ensayo (y) fue comparado con un método comercial similar (x). Los resultados fueron los siguientes:

$$N = 65 \quad r = 0,99 \quad y = 1,03x - 0,75$$

Las características analíticas han sido generadas usando un instrumento automático. Los resultados pueden variar según el instrumento utilizado.

REFERENCIAS

1. Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 6 : 24 (1969).
2. Barham, D. y Trinder, P. Analyst. 97 : 142 (1972).
3. Szasz, B., Hurt, K. y Busch, E.W. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 12 : 256 (1974).
4. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests, 5th ed. AACC Press, 2000.
5. Tietz. N.W. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd Edition. W.B. Saunders Co. Philadelphia, PA. (1995).

B1129-2/09/01
R1.cs



Glycated HbA1c

CONTENIDO			
REF	3155105	Glycated HbA1c	25 Tests
Sólo para uso diagnóstico <i>in vitro</i>			

GLYCATED HbA1c

Determinación cromatográfica en tubo con resina de intercambio iónico de Hemoglobina A1c en sangre

INDICACIONES

HbA1c es el resultado de la condensación irreversible de la glucosa en el residuo N-terminal de la cadena B de la hemoglobina A. Este proceso no enzimático refleja el grado de exposición de la hemoglobina a la glucosa, durante un prolongado período de tiempo.

En un conocido estudio, Trivelli et al. demuestran como la concentración de la Hemoglobina A1c en sujetos diabéticos se presenta elevada hasta valores 2-3 veces superiores a los valores encontrados en individuos normales. Varios investigadores han recomendado que la hemoglobina A1c sirva como un indicador del control metabólico de los diabéticos.

La hemoglobina A1c se ha definido como "fracción rápida" de las hemoglobinas (HbA1a, A1B, A1C), que se eluye en el primer paso de la técnica cromatografía en columna de resina de intercambio iónico. La falta de hemoglobina glicosilada, que constituye la mayor parte de la hemoglobina ha sido designado HbA0.

Sin embargo, hasta la publicación del *Cuidado de la Diabetes y sus Complicaciones* (DCCT) en 1993, la idea de que un mejor control glucémico ayudaba a una mejor prognosis de la enfermedad, era sólo una teoría. La DCCT comparo pacientes que había recibido una terapia intensiva con pacientes que recibieron tratamiento convencional para la diabetes de tipo 1. La medición de HbA1c fue el parámetro principal de este estudio. Se demostró que los pacientes sometidos a terapia intensiva mantuvieron una baja concentración de glucosa en sangre y niveles significativamente bajos de HbA1c.

Estos pacientes posteriormente manifestaron una morbilidad y mortalidad significativamente menor que los pacientes sometidos a cuidados más convencionales. El riesgo de la retinopatía, nefropatía y neuropatía se redujo en aproximadamente un 40-75%. Por lo tanto, los niveles de HbA1c fueron establecidos como un indicador fundamental en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 1.

FUNDAMENTO

El presente procedimiento utiliza una resina de intercambio iónico para la separación rápida de la hemoglobina glicosilada A1c del resto de hemoglobinas. Después de preparar el hemolizado de la sangre total la muestra se mezcla durante 5 minutos, las hemoglobinas son retenidas por la resina de intercambio iónico. Durante este tiempo, la HbA0 se une a la resina. La HbA0 contiene todas las hemoglobinas excepto la A1c, que permanece en solución. Después del período de mezcla, un filtro separa el sobrenadante que contiene la A1c de la resina. La estimación del porcentaje de la Hb A1c se realiza por lectura de la absorbancia a 415 nm.

COMPOSICION

REACTIVO A: Resina Presentación: 25 x 2 mL
Resina de intercambio iónico 8 mg/ml, tamponada a pH 6,9.

REACTIVO B: Solución de lisado Presentación 1 x 12,5 mL
Cianuro Potásico 10 mM, surfactante.


STANDARD: HbA1c 10%.

FILTROS SEPARADORES: Presentación: 25 unidades

PREPARACION DE LOS REACTIVOS

- Reactivos A y B listos para su uso.
- Estándar HbA1c: Reconstituir el liofilizado con 1.0 mL de agua destilada. Esperar 30 min. y agitar suavemente por inversión.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

1.  Todos estos reactivos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial, cuando se mantienen bien cerrados a 2-8°C y se evita la contaminación durante su uso. No usar los reactivos una vez caducados.
2. Estándar HbA1c reconstituido es estable 30 días a -20°C. Agitar suavemente antes de usar.
3. Indicadores de deterioro de los reactivos: Presencia de partículas y turbidez.

EQUIPO ADICIONAL

- Pipetas semiautomáticas: 10, 200 y 1000 µL.
- Cronometro y agitador rotatorio.
- Tubos de cristal o plástico: 0,6 mL y 5 mL.
- Fotómetro para lecturas a 415 nm.

MUESTRAS

No se precisa una preparación especial del paciente, ni muestra en ayunas. Sangre total recogida mediante procedimientos estándar. Puede usarse EDTA como anticoagulante. La Hemoglobina glicosilada es estable 1 semana a 2-8°C. Evitar el uso de muestras lipémicas. Se recomienda que la recogida de muestras se realice de acuerdo con el NCCLS Document H11-A3⁷.

CONTROL DE CALIDAD

Incluir en cada serie controles valorados (normales y elevados) que se tratarán como muestras problema.

TECNICA

Dejar atemperar reactivos y columnas hasta que alcancen la temperatura ambiente.

Preparación del hemolizado

1. Pipetear 500 µL de la Solución de lisado (Reactivo B) en los tubos de ensayo: Estándar, Controles y Muestras.
2. Dispensar 100 µL de sangre (muestra o control) en el correspondiente tubo. Mezclar suavemente.
3. Dejar reposar 5 min.

Preparación de la HbA1c

1. Dispensar 70 µL del hemolizado en la resina (Reactivo A).
2. Colocar el Filtro separador en los tubos de modo que el anillo de goma este aproximadamente 1 cm por encima del nivel del líquido.
3. Poner los tubos en el agitador rotatorio y mezclar continuamente durante 5 minutos.
4. Sacar los tubos del agitador.
5. Empujar el Filtro separador a lo largo de los tubos hasta que la resina quede firmemente empacada.



- Verter el sobrenadante a otro tubo o directamente en la cubeta para la medición de absorbancia.
- Ajustar el cero del instrumento a 415 (390-420) nm con agua destilada.
- Leer y registrar los valores de las absorbancia. Los resultados obtenidos corresponden a la hemoglobina glicosilada.

Lectura de la hemoglobina total:

- Dispensar 5.0 mL de agua destilada en los tubos de ensayo: Estándar, Control y muestras.
- Pipetear 20 µL del hemolizado en los tubos. Mezclar..
- Ajustar el cero del instrumento a 415 (390-420) nm con agua destilada.
- Leer y registrar los valores de las absorbancia. Los resultados obtenidos corresponden a la hemoglobina total.

CALCULOS

El tanto por ciento de HbA1c en la muestra se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ HbA1c (Problema)} = \frac{R (\text{Problema})}{R (\text{Estándar})} \times \text{Estándar conc.}$$

donde:

$$R (\text{Problema}) = \text{Ratio (Problema)} = \frac{\text{Abs de HbA1c (Problema)}}{\text{Abs of Hb Tot (Problema)}}$$

$$R (\text{Estándar}) = \text{Ratio (Estándar)} = \frac{\text{Abs of HbA1c (Estándar)}}{\text{Abs of Hb Tot (Estándar)}}$$

Ejemplo: Un Estándar de conc. de hemoglobina glicosilada de 8,0% tiene una Abs HbA1c = 0,480 y una Abs Hb Tot = 0,575.

Una muestra Problema tiene Abs HbA1c = 0,962 y Abs Hb Tot = 0,746. La concentración de hemoglobina glicosilada de la muestra Problema se calcula como sigue:

$$R (\text{Problema}) = \frac{0.962}{0.746} = 1.289$$

$$R (\text{Estándar}) = \frac{0.480}{0.575} = 0.835$$

$$\% \text{ Glyco (Problema)} = \frac{1.289}{0.835} \times 8.0 = 12.4$$

VALORES DE REFERENCIA

6,0 a 8,6%.

Este rango representa el 95% de 100 pacientes ambulatorios con los valores normales de glucosa y sin antecedentes de diabetes. Un estudio de 31 pacientes diabéticos mostraron valores de hemoglobina glicosilada del 8,4% al 16,0%. Para la población diabética, una comparación de los niveles de glucosa en plasma en ayunas con el nivel de hemoglobina glicosilada dio un coeficiente de correlación igual a 0,84.

Cada laboratorio debería establecer sus propios valores de referencia.

CARACTERISTICAS ANALITICAS

Precisión.

Intra-ensayo

Muestra	n	Media (%)	DE (%)	%CV
Muestra #1	20	5,7	0,18	3,2
Muestra #2	20	7,7	0,19	2,4
Muestra #3	20	13,1	0,24	1,8

Inter-ensayo

Muestra	n	Media (%)	DE (%)	%CV
Muestra #1	40	5,5	0,22	3,9
Muestra #2	40	7,5	0,23	3,1
Muestra #3	40	12,9	0,31	2,4

Linealidad

El ensayo de hemoglobina glicosilada es lineal en niveles de 4,0 a 20,0%.

Muestras con valores superiores a 18 g/dL deben diluirse 1/2 en CINA 9 g/L y ensayarse de nuevo.

Sensibilidad

La sensibilidad del método en términos de límite de detección (LOD) es de 4%.

Correlación

El estudio comparativo de este método con el método HPLC dio los siguientes resultados:

$$y = 0.97x + 2.34 \%, \quad r = 0.99.$$

Interferencias

- Niveles elevados de HbF puede dar resultados inferiores de HA1c, la uremia no interfiere con la determinación de HbA1c en un técnicas de inmunoensayo⁶.
- Las variantes de hemoglobina HbS y HbA2 no se detectan por inmunoensayo, lo que lleva a una posible determinación incorrecta. Así mismo intermedios lábiles (base de Schiff), no se detectan y no interfieren con la determinación de HbA1c en técnicas de inmunoensayo⁶.
- Otras formas de hemoglobina (por ejemplo HBe) no han sido valoradas.

PRECAUCIONES DE USO

Precauciones: Los reactivos del kit contienen azida sódica 0,95 g/L. Evitar el contacto con piel y mucosas.

Gestión de residuos Consultar los requisitos legales.

BIBLIOGRAFIA

- Trivelli, L.A., Ranney, P.H., New Eng. J. Med. 284, 353 (1971).
- Gonen, B., y Rubenstein, A.H., Diabetologia 15, 1 (1978).
- Gabbay, K.H. Hasty, K., Breslow, J. L., Ellison, R.C. Bunn. H.F., y Gallop, P.M.J. Clin. Endocrinol. Metab. 44, 859 (1977).
- Bates, H.M., Lab Manag., Vol. 16 (Jan. 1978).
- Tietz, N.W., Textbook of Clinical Chemistry, Philadelphia, W.B. Saunders Company, p.794-795 (1999).
- Engbaek, F., et al, Clin. Chem. 35, pp. 93-97 (1989).
- NCCLS Document, "Procedures for the collection of arterial blood specimens", Approved Syard, 3rd Ed. (1999).
- EU-Directive 1999/11 Commission Directive of 8 March 1999 adapting to technical progress the principles of good laboratory practice as specified in Council Directive 87/18/EEC.



Anexo 3 Inseto de Prueba de Covid-19 ichromax

Primer párrafo a solicitud de COFEPRIS:

Interpretación de la prueba positiva para anticuerpos en contra del SARS-CoV-2
1.- La presencia de anticuerpos tipo IgG sugiere que el sujeto ha sido expuesto al virus y ha desarrollado una respuesta inmune, típicamente esto ocurre al menos dos semanas después de la exposición y expresión clínica de la enfermedad. No determina en forma categórica que ya no se tiene riesgo de contraer la enfermedad, pero sugiere que es de menor riesgo que quien no tiene anticuerpos.
1.- La presencia de anticuerpos IgM indica que el sujeto ha sido expuesto al virus y sugiere que el contacto ha ocurrido en las dos semanas anteriores a la muestra.
1.- La presencia de anticuerpos IgG e IgM en forma simultánea, indica que la enfermedad está pasando su forma aguda.



USO PREVISTO

ichromax™ COVID-19 Ab es una fluorescencia Inmunoensayo (FIA) para la determinación cualitativa de anticuerpos IgG / IgM contra 'Novel Coronavirus' en sangre entera humana / suero / plasma. Es útil como una ayuda en la proyección de los primeros pacientes leves, asintomáticos o agudos para la identificación de 'nuevo coronavirus (por ejemplo, SARS-CoV-2)' infección con alta sensibilidad.

Sólo para uso diagnóstico in vitro.

INTRODUCCIÓN

La tercera coronavirus humanos zoonóticas (COV) del siglo surgieron en diciembre de 2019, con un grupo de pacientes conectados a Wuhan, provincia de Hubei, China. Este virus, el recientemente identificado coronavirus 2019 nCOV, podría causar neumonía arriesgado por lo que la prevención y control de la infección se ha convertido en altamente requerido. El -nCoV 2019 es miembro de la Beta coronavirus Género, que también incluye grave coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio Oriente Medio (MERS-CoV). Puesto que se identificó que los síntomas se vuelven rápidamente grave sin un tratamiento adecuado después de la aparición de la enfermedad, el diagnóstico precoz de la infección por el virus es bastante crucial. Actualmente, la propagación de la transmisión viral rápida para que se convierta en la prevención de la transmisión local requiere un punto de atención de prueba (POCT).

ichromax™ COVID-19 Ab prueba es un producto sanitario para diagnóstico in vitro que ayuda a diagnosticar infecciones nuevo coronavirus con rapidez y precisión al medir el anticuerpo IgG o IgM para el 2019-nCoV.

* Los beneficios de usar este producto son;

- 1) Para prevenir la propagación (infección secundaria) y la recuperación de infecciones CoV, los resultados más importantes de las pruebas serológicas, determinado entre las dos primeras semanas después de la infección, puede aumentar la confianza de las pruebas de confirmación con RT-PCR.
- 2) pruebas serológicas periódicas después de una infección se confirma pueden ayudar a determinar cuándo finalizar el tratamiento mediante el análisis de la formación de anticuerpos protectores a través de la seroconversión y la recuperación de la infección a través del tratamiento.



PRINCIPIO

Esta prueba utiliza un método de inmunodetección sándwich; conjugados marcados con fluorescencia en un tampón de detección se secaron (DB) se une a anticuerpo en la muestra, formando complejos anticuerpo-antígeno, y migra a matriz de monto nitrocelulosa para ser capturado por el otro IgG inmovilizada-anti-humano y anti-IgM humana en la tira de prueba. Más anticuerpos en formularios de ejemplo los complejos más antígeno-anticuerpo que conducen a la señal de fluorescencia más fuerte por el antígeno detector, que se procesa por el instrumento para pruebas ichroma™ para mostrar anti-COVID-19 IgG y IgM concentración de en la muestra, respectivamente.

ichroma™ COVID-19 consta de 'cartuchos', 'Detectores', 'detector diluyente', 'chip de ID' un 'Instrucciones de uso'.

- La parte cartucho contiene la membrana llamada una tira de prueba que tiene IgM anti-humano en la línea de prueba 1, IgG anti-humana en la línea de prueba 2 y la IgY de pollo en la línea de control. Todos los cartuchos se embalan en una caja con un chip de ID y cada cartucho está sellado individualmente en un papel de aluminio bolsa que contiene un desecante.
- El detector tiene un gránulo que contiene el conjugado antígeno-fluorescencia viral, anti-pollo IgY-fluorescencia conjugado, albúmina de suero bovino (BSA) como un azida de estabilizador y sodio como conservante. Todos los detectores son envasados en una bolsa.
- El diluyente detector contiene sal, detergente y azida de sodio como conservante en tampón Tris y es pre dispensado en un vial. El diluyente detector se embala en una caja.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Sólo para uso diagnóstico in vitro.
- Siga las instrucciones y procedimientos descritos en este 'Instrucciones de uso'.
- No vuelva a utilizar cartuchos o detector. Un cartucho se debe utilizar para probar sólo en la muestra. Un detector se debe utilizar para el procesamiento de una sola muestra.
- Utilice únicamente muestras frescas y evitar la luz solar directa.
- Los números de lote de todos los componentes de la prueba (cartucho, del detector y de chips ID) deben coincidir entre sí.
- No intercambiar los componentes de la prueba entre diferentes lotes o utilice los componentes de la prueba después de la fecha de vencimiento, cualquiera de los cuales podría producir resultado de la prueba incorrecto (s).
- El cartucho debe permanecer sellado en su bolsa original, justo antes de su uso. No utilice el cartucho si el empaque está dañado o ya ha sido abierto.
- muestra congelada debe descongelarse sólo una vez. En caso de transporte, las muestras deben ser empacados de acuerdo con las regulaciones locales. Muestra con hemólisis grave y / o hiperlipidemia no debe ser utilizado.
Permitir el cartucho, detector, diluyente detector y de la muestra a estar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de usar.

- El instrumento para pruebas ichroma™ puede generar ligera vibración durante el uso.
- No coma el detector y el detector de diluyente. Cualquier consumo de componentes podría causar diarrea o vómitos.
- El diluyente detector contiene NaN₃ como conservantes, de los cuales el contacto con los ojos, la piel o la ropa debe ser evitado. Si sucede, por favor, lave con agua corriente inmediatamente.
- Por favor, aplicar la muestra y el detector de mezcla exactamente de resultado de la prueba exacta. O puede causar resultados erróneos.
- Instrumentos El ichroma™ pueden generar ligera vibración durante el uso.
- cartuchos usados, tubos detectores y puntas de pipeta deben manipularse con cuidado y se desechan por una medida apropiada de acuerdo con las regulaciones locales pertinentes.
- Una exposición a grandes cantidades de ácido de sodio puede causar problemas de salud específicos como convulsiones, presión sanguínea baja y la frecuencia cardíaca, pérdida de la conciencia, lesión pulmonar e insuficiencia respiratoria.
- **ichroma™ COVID-19 Ab** proporcionará resultados precisos y fiables sujeto a las condiciones siguientes.
 - **ichroma™ COVID-19 Ab** debería utilizarse sólo en combinación con el instrumento para pruebas ichroma™.
 - **Tiene que utilizar la muestra anticoagulante recomendado.**

Anticoagulante recomendado
Na EDTA, K₂ EDTA, Na-Heparina,
Li-heparina, citrato de sodio

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Componente	Condición de almacenamiento		
	Almacena miento Temperatura	Duración	Nota
Cartucho	2 - 30 °C	20 meses	Desechable
tubo detector	2 - 30 °C	20 meses	Desechable
diluyente detector	2 - 30 °C	20 meses	sin abrir
		12 meses	Abrió

- Una vez abierta la bolsa del cartucho, la prueba debe realizarse de inmediato.

Limitación del sistema de TEST

- La prueba puede dar resultado positivo falso (s) debido a las reacciones cruzadas y / o adhesión no específica de ciertos componentes de la muestra a los anticuerpos de captura / detección.

- La prueba puede dar resultado falso negativo (s) debido a la falta de respuesta del antígeno a los anticuerpos, que es más común si el epítipo está enmascarado por algunos componentes desconocidos, por lo tanto, no ser capaz de ser detectado o capturados por los anticuerpos. La inestabilidad o degradación del antígeno con el tiempo y / o temperatura también pueden hacer que el resultado falso negativo, ya que hace antígeno irreconocible por los anticuerpos.
- Otros factores pueden interferir con la prueba y causar resultados erróneos, tales como técnica / errores de procedimiento, la degradación de componentes de la prueba / reactivos o la presencia de sustancias que interfieren en las muestras de ensayo.
- Cualquier diagnóstico clínico basado en el resultado de la prueba debe ser apoyado por un juicio global del médico en cuestión incluyendo los síntomas clínicos y los resultados de otras pruebas pertinentes.

Materiales suministrados

REF	CFPC-114
Componentes de ichroma™ COVID-19	
■ Caja del cartucho:	
- cartucho	25
- Detector	25
- Detector de diluyente	1
- chip de ID	1
- Instrucciones de uso	1

MATERIALES NECESARIOS ON DEMAND SUPPLIED

Siguientes artículos se pueden comprar por separado de ichroma™ COVID-19 Ab.

Por favor, póngase en contacto con nuestro departamento de ventas para más información.

- iChroma™ II REF FPRR021
- iChroma™ M2 REF FPRR031

RECOGIDA DE MUESTRAS Y PROCESAMIENTO

El tipo de muestra para ichroma™ COVID-19 Ab es sangre entera humana / suero / plasma.

- Se recomienda probar la muestra dentro de las 24 horas después de la recolección.
- El suero o plasma deben separarse del coágulo por centrifugación dentro de 3 horas después de la recogida de la sangre entera. Si se requiere un almacenamiento más prolongado, por ejemplo, si la prueba no pudo realizarse dentro de las 24 horas, suero o plasma debe ser congelados inmediatamente por debajo de -20 ° C. El almacenamiento de la congelación de la muestra hasta 3 meses no afecta a la calidad de los resultados.
- Sin embargo, la muestra de sangre no debe ser mantenido en un congelador en cualquier caso.
- Una vez se congeló la muestra, se debe descongelarse una vez y sólo para la prueba, debido a la congelación y descongelación repetida puede resultar en los valores de prueba modificados.

CONFIGURACIÓN DE PRUEBA

- Compruebe el contenido de ichroma™ COVID-19 Ab: cartuchos sellados, detectores, diluyente detector, chip de ID y la instrucción para el uso.
- Asegúrese de que el número de lote de los partidos cartucho que de los tubos detectores, detector diluyente así como un chip ID.
- Si el cartucho de sellado, el detector y el diluyente detector se han almacenado en un refrigerador, colocarlos en una superficie limpia y plana a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de la prueba.
- Evitar a cabo directamente con viento. El flujo de aire puede afectar el flujo de muestras.
- A su vez en el instrumento para la prueba ichroma™.
(Por favor, consulte el manual de operación del instrumento para COVID-19 Ab prueba para la información concreta y las instrucciones ichroma™).

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA

■ ichroma™ II

< modo de prueba Multi >

- 1) Transferir 150 µl de diluyente detector usando una pipeta al tubo detector que contiene un gránulo. Cuando la forma de gránulo se disuelve completamente en el tubo, se convierte en tampón de detección.
- 2) Transferir 10 µl de muestra (sangre completa/ suero / plasma / control sanguíneo humano) con una pipeta, y añadir en el tubo detector (1) inmediatamente.
- 3) Cerrar la tapa del tubo detector y el movimiento de alrededor de 10 veces o más veces hasta mezclar bien. La mezcla debe ser utilizado inmediatamente.
- 4) Pipetear a cabo 75µL de una mezcla de muestra y cargarlo en el pocillo de muestra en el cartucho.
- 5) Deje el cartucho a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de insertar el dispositivo en el soporte. *⚠ Analiza el cartucho de muestra cargada inmediatamente cuando el tiempo de incubación ha terminado. Si no, va a causar resultados imprecisos.*
- 6) Para escanear el cartucho de muestra-cargado, insertarlo en el soporte del cartucho del instrumento para pruebas de ichroma™. Asegurar la orientación apropiada del cartucho antes de empujarlo hasta el fondo del soporte del cartucho. Una flecha está marcada en el cartucho especialmente para este propósito.
- 7) Pulse en el botón "Inicio" en el instrumento para la prueba ichroma™ para iniciar el proceso de escaneo.
- 8) El instrumento para ichroma™ pruebas comenzará a escanear el cartucho cargado muestra inmediatamente.
- 9) Lea el resultado de la prueba en la pantalla del instrumento para pruebas ichroma™.

< modo de prueba solo >

- 1) El procedimiento de prueba es la misma que "el modo de prueba de múltiples". (El modo de prueba de múltiples (1) - (4)).
- 2) Insertar mezcla de muestra cargado cartucho en el soporte del cartucho inmediatamente del instrumento para pruebas de ichroma™. Asegurar la orientación adecuada de la

cartucho antes de empujarlo hasta el fondo del soporte del cartucho. Una flecha está marcada en el cartucho especialmente para este propósito.

- 3) Pulse en el botón "Inicio" en el instrumento para la prueba ichroma™.
- 4) Cartucho va dentro del instrumento para pruebas ichroma™ y se iniciará automáticamente escanear el cartucho después de 10 minutos.
- 5) Lea el resultado de la prueba en la pantalla del instrumento para pruebas ichroma™.

■ ichroma™ M2

< Ahora el modo de lectura >

- 1) El procedimiento de prueba es la misma que "el modo de prueba II Multi ichroma™ (1) - (4)".
- 2) Deje el cartucho a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de insertar el dispositivo en el soporte del cartucho de ichroma™ M2.

⚠ Analiza el cartucho de muestra cargada inmediatamente cuando el tiempo de incubación ha terminado. Si no es así, causará resultado de la prueba inexacta.

- 3) Para escanear el cartucho de muestra-cargado, insertarlo en el soporte del cartucho del instrumento para pruebas de ichroma™. Asegurar la orientación apropiada del cartucho antes de empujarlo hasta el fondo del soporte del cartucho. Una flecha está marcada en el cartucho especialmente para este propósito.
- 4) El instrumento se iniciará automáticamente el rastreo del cartucho. No retire el cartucho ni toque el lector durante la exploración.
- 5) Lea el resultado de la prueba en la pantalla del instrumento.
- 6) Cuando el cartucho se retira del soporte del cartucho, la pantalla mostrará "Leer ahora" como un estado de espera.

< Walk Away modo >

- 1) Compruebe la pantalla "Walk Away" en el ichroma™ M2 pantalla.
- 2) El procedimiento de prueba es la misma que "el modo de prueba II Multi ichroma™ (1) - (4)".
- 3) Después de la mezcla de carga de muestra, pulse el botón de tecla en ichroma instrumento M2™ para iniciar la prueba.
- 4) Espere unos 5 segundos.
⚠ No inserte el cartucho en esta etapa. Si el cartucho se inserta en esta etapa, se produjo el "error".
- 5) Después de 5 segundos, se visualiza "cartucho de inserción" en la pantalla con pitidos. En este momento, insertar la mezcla cartucho cargado en el soporte. Asegurar la orientación apropiada del cartucho antes de empujarlo hasta el fondo del soporte del cartucho. Una flecha está marcada en el cartucho especialmente para este propósito.
⚠ Asegúrese de insertar el cartucho dentro de 10 segundos, si no, se produjo el "error".
- 6) El instrumento se iniciará automáticamente escanear el cartucho después de tiempo de reacción.
⚠ Cuando se inserta el cartucho, se muestra el tiempo de reacción. El tiempo de reacción se contará hacia abajo desde el paso "(4)". Por lo que la hora de inicio inicial no es de 10 minutos. Esta es la condición normal.
- 7) Lea el resultado de la prueba en la pantalla del instrumento.

8) Cuando el cartucho se retira del soporte del cartucho, la pantalla mostrará "Walk Away" como un estado de espera.

Interpretación del resultado TEST

- El instrumento para pruebas ichroma™ calcula el resultado de la prueba y muestra automáticamente 'positiva' / 'negativa' / 'indeterminado' con valor auxiliar, de corte de índice (COI).

Cut-off índice (COI)	Resultado	Nota
<0,9	Negativo para IgG / IgM	No hay necesidad de nueva prueba
0,9 ≤ Titer <1,1	Indeterminado	Necesidad de nueva prueba
≥1,1	Positivos para IgG / IgM	Necesidad de prueba de confirmación

- Si el resultado de la prueba es "negativo" a pesar de que el paciente tiene síntomas infecciosos importantes, hay que recomendar la realización de pruebas adicionales, como la PCR o prueba de cultivo.
- La determinación precisa del resultado de la prueba como "positiva" debe ser confirmada por la evaluación clínica adicional.
- "Negativo" número debe ser considerado con posibilidades de otras infecciones. Resultado positivo debe ser considerado con infecciones adicionales de otra bacteria patógena.

CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN

Sensibilidad analítica

El ichroma™ COVID-19 resultado de la prueba indica Ab o 'negativo' 'positiva' de una muestra definido por el algoritmo de ichroma™ lector basado en COI (corte de índice).

Cut-off índice (COI)	Resultado
<0,9	Negativo para IgG / IgM
0,9 ≤ Titer <1,1	Indeterminado
≥1,1	Positivos para IgG / IgM

La especificidad analítica

- La reactividad cruzada se añadieron biomoléculas tales como por debajo de los de la tabla a la muestra (s) de ensayo a concentraciones mucho mayores que sus niveles fisiológicos normales en la sangre. ichroma™ COVID-19 resultados de la prueba Ab no mostraron ninguna reactividad cruzada significativa con estas biomoléculas.

Nombre	Tipo de ejemplo
El citomegalovirus (CMV)	suero positivo
El virus de Epstein-Barr (VEB)	suero positivo
virus de la hepatitis A (HAV)	suero positivo
virus de la hepatitis C (HCV)	suero positivo
virus de la hepatitis B (HBV)	suero positivo
virus Herpes simplex (HSV)	suero positivo
virus de la rubéola	suero positivo
virus de la varicela-zóster (VZV)	suero positivo
Treponema pallidum	suero positivo
Anticuerpo anti Nuclear (ANA)	suero positivo
El factor reumatoide (RF)	suero positivo
etapa temprana del embarazo	muestra de mujeres embarazadas
etapa media del embarazo	muestra de mujeres embarazadas
anticuerpo de la hepatitis B (anti-HBs)	Hepatitis B (HBsAg) Ab muestra positiva



la gripe A	suero positivo
influenza B	suero positivo
RSV	suero positivo
Mycoplasma pneu	suero positivo

Interferencia

se añadieron los materiales de interferencia, tales como por debajo de los de la tabla a la muestra (s) de prueba el mismo que el debajo de las concentraciones. resultados de la prueba ichroma™ COVID-19 Ab no mostraron ninguna interferencia significativa con estos materiales.

Materia	Concentración
Li-hepar	100.000 U /
Na-Hepa	100.000 U /
Na-EDT	1,6 mg / mL L
K-EDT	1,6 mg / mL L
Citrato de	25 mg / ml (0,0
Hemoglobi	2 mg / ml
BSA	60 mg / ml
La bilirub	0,24 mg / ml (4
Los triglicé	1,5 mg / ml
Coleste	7,7 mg / ml (20

Precisión

- Entre lotes

A una persona a prueba tres lotes diferentes de ichroma™ COVID-19 AB, diez veces a cada concentración de la norma de control.

- Entre las personas

Tres personas diferentes probaron un lote de ichroma™ COVID-19 Ab, diez veces a cada concentración de la norma de control.

- Entre los días

A una persona a prueba una gran cantidad de ichroma™ COVID-19 Ab durante tres días, diez veces a cada concentración del estándar de control.

- Entre los sitios

Una persona examinada ichroma™ COVID-19 Ab en tres sitios diferentes, diez veces a cada concentración de la norma de control.

[Resultado IgG]

entre muchi		
tasa positiva		
(:)
3	:	3
3	:	3
entre el día		
Positivo Velo		
(:)
3	:	3
3	:	3

[Resultado IgM]

[Resultado IgM]					
California	entre muchos		entre persona		
	No.	Positivo / NE	tasa positiva	Positivo / NE	tasa positiva
1	0/30		0%	0/30	0%
2	30/30		100%	30/30	100%
3	30/30		100%	30/30	100%
California	entre el día		entre el sitio		
	No.	Positivo / NE	tasa positiva	Positivo / NE	tasa positiva
1	0/30		0%	0/30	0%
2	30/30		100%	30/30	100%
3	30/30		100%	30/30	100%

Referencias

- Huang LR et al. Evaluación de respuestas de anticuerpos contra SARS coronavirus nucleocápside o Spike proteínas por inmunotransferencia o ELISA (2004) J Med Virol. 73: 33.
- Woo PC et al. Perfil longitudinal de la inmunoglobulina G (IgG), anticuerpos IgM, e IgA contra el (SARS) coronavirus proteína de la nucleocápside en pacientes con neumonía (2004) Clin Diagn Lab Immunol. 11: 665.
- Wu SA et al. desarrollo SARS-coronavirus asociado de diagnóstico kit_ de una prueba de detección de anticuerpos basado en ELISA con un cóctel de nucleocápside y pico de proteínas SARS-CoV (2008) J Clin Microbiol. 43: 3054.
- Trivedi SU et al. Desarrollo y evaluación de un inmunoensayo multiplexado para la detección simultánea de suero IgG anticuerpos circulantes contra seis coronavirus humanos (2019) Sci Rep. 9: 1390

Nota: Por favor refiérase a la siguiente tabla para identificar varios símbolos.

	Sufficient for <n> tests
	Read instruction for use
	Use by Date
	Batch code
	Catalog number
	Caution
	Manufacturer
	Authorized representative of the European Community
	In vitro diagnostic medical device
	Temperature limit
	Do not reuse
	This product fulfills the requirements of the Directive 98/79/EC on in vitro diagnostic medical devices

Para obtener asistencia técnica; por favor contactar:

Servicio técnico de Boditech Med Inc. Tel: +82 33 243-1400
E-mail: sales@boditech.co.kr



Boditech Med Incorporated

43, Geodudanji 1-gil, Dongnae-myeon, Chuncheon-si, Gangwon-do, 24398 República de Corea

Tel: + (82) -33-243-1400

Fax: + (82) -33-243-9373

www.boditech.co.kr



Obelis sa

Bd. Général Wahis 53, 1030 Bruselas, Bélgica

Tel: + (32) -2-732-59-54

Fax: + (32) -2-732-60-03

E-Mail: mail@obelis.net



Anexo 1, Solicitud de COFEPRIS: Los usuarios de estas pruebas deberán obligadamente reportar los resultados de la siguiente manera:

- IgM-/IgG- No hay evidencia de infección por SARS-Cov
- IgM+/IgG- Probable infección reciente sin anticuerpos protectores.
- IgM+/IgG+ Probable Infección reciente con anticuerpos protectores en desarrollo.
- IgM-/IgG+ Probable infección pasada con anticuerpos protectores.

Anexo 4 Inserto Covid-19 IgG/IgM Rapid Test Kit

COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Kit (Sangre/Suero/Plasma) Para Uso Profesional

USO PREVISTO

COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Kit (Sangre/Suero/Plasma) es un análisis inmunocromatográfico en fase sólida para la detección rápida y diferenciada de los anticuerpos IgG e IgM contra el nuevo coronavirus (Covid-19) en sangre, plasma o suero sanguíneo. Este análisis solo produce un resultado preliminar. Así pues, cualquier espécimen reactivo al COVID-19 IgG/IgM Rapid Test kit (Sangre/Suero/Plasma) tiene que ser confirmado con algún método alternativo y hallazgos clínicos.

INTRODUCCIÓN

Los Coronavirus son virus de ARN y envoltura vírica que se distribuyen ampliamente entre humanos, mamíferos y aves y causan enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas. Se sabe que siete cepas de coronavirus causan enfermedades en humanos. Cuatro cepas - 229E, OC43, NL63 y HKU1 - son prevalentes y típicamente causan síntomas del resfriado común en individuos inmunocompetentes. Las otras tres cepas: coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), Síndrome respiratorio por coronavirus de Oriente Medio (MERS) y el nuevo coronavirus del 2019 (COVID-19); son de origen zoonótico y se han relacionado con enfermedades que pueden llegar a ser fatales. Los anticuerpos IgG e IgM para el nuevo coronavirus 2019 se pueden detectar 2-3 semanas después de la exposición. La IgG sigue siendo positiva, pero el nivel de anticuerpos disminuye con el tiempo.

PRINCIPIO

COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Kit (Sangre/Suero/Plasma) es un ensayo inmunocromatográfico de flujo lateral. La prueba utiliza anticuerpos IgM anti-humano (línea de prueba IgM), IgG anti-humano (línea de prueba IgG) e IgG anti-conejo de cabra (línea de control C) inmovilizadas en una tira de nitrocelulosa. La almohadilla de color burdeos contiene oro coloidal conjugado con antígenos COVID-19 y conjugados IgG-oro de conejo. Cuando se agrega una muestra seguida de buffer de ensayo en sus respectivos pocillos, los anticuerpos IgM y/o IgG, se unirán a los conjugados COVID-19 formando un complejo antígeno-anticuerpo. Este complejo migra a través de la membrana de nitrocelulosa por acción capilar. Cuando el complejo se encuentra con la línea del anticuerpo inmovilizado correspondiente (IgM anti-humano y/o IgG anti-humano), el complejo queda atrapado formando una línea de color burdeos que confirma un resultado reactivo de la prueba. La ausencia de una banda coloreada en una de las líneas de prueba indica un resultado no reactivo.

La prueba contiene un control interno (banda C) que debe exhibir una banda de color burdeos del conjugado inmunocomplejo de cabra anti-conejo IgG / conejo IgG-oro independientemente del desarrollo de color en cualquiera de las bandas de prueba. De lo contrario, el resultado de la prueba no es válido y la muestra se debe volver a analizar con otro dispositivo.

MATERIALES SUMINISTRADOS

Si se realiza un análisis con sangre, las bolsas selladas contienen en cada una un kit de prueba, un mini cuentagotas de plástico de 4 µl y un desecante.

1 Buffer

1 paquete

Si se realiza un análisis con suero o plasma, en las bolsas selladas hay un kit de prueba y un desecante

1 Buffer

1 paquete

MATERIAL REQUERIDO PERO NO SUMINISTRADO

1. Lancetas (solo para punción digital de sangre)
2. Centrifugadora y micropipeta (solo para plasma/suero)
3. Temporizador

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

El kit se puede almacenar a temperatura ambiente o refrigerado (2-30°C). El dispositivo de prueba es estable hasta la fecha de vencimiento impresa en la bolsa sellada. El dispositivo de prueba debe permanecer en la bolsa sellada hasta su uso. NO CONGELAR. No usar más allá de la fecha de vencimiento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

1. Solo para uso profesional de diagnóstico in vitro. No utilizar después de la fecha de caducidad.
2. Este prospecto debe leerse completamente antes de realizar la prueba. Si no se siguen las instrucciones, se obtienen resultados inexactos.
3. No lo use si la bolsa está dañada o rota.
4. La prueba es para un solo uso. No reutilizar bajo ninguna circunstancia.
5. Maneje todas las muestras como si contuvieran agentes infecciosos. Observe las precauciones establecidas contra los riesgos microbiológicos durante las pruebas y siga los procedimientos estándar para la eliminación adecuada de las muestras.
6. Use ropa protectora como batas de laboratorio, guantes desechables y protección para los ojos cuando se analizan las muestras.
7. La humedad y la temperatura pueden afectar negativamente los resultados.
8. No realice la prueba en una habitación con un fuerte flujo de aire, como ventiladores o aires acondicionados fuertes.

COLECCIÓN DE MUESTRA

1. COVID-19 IgG/IgM Rapid Test kit (Whole Blood/Serum/Plasma) puede realizarse usando sangre, suero o plasma.
2. Separe el suero o el plasma de la sangre lo antes posible para evitar la hemólisis. Utilice solo muestras transparentes no hemolizadas.
3. La prueba debe realizarse inmediatamente después de la recolección de la muestra. No deje las muestras a temperatura ambiente por períodos prolongados. Las muestras de suero y plasma se pueden almacenar a 2-8°C hasta 3 días. Para almacenar a largo plazo, las muestras deben mantenerse por debajo de los -20°C. La sangre recolectada por punción intravenosa debe almacenarse a 2-8°C si la prueba se realizará dentro de los 2 días posteriores a la recolección. No congele muestras de sangre. La sangre recolectada por punción digital debe analizarse de inmediato.
4. Las muestras congeladas deben descongelarse completamente (a temperatura ambiente) y mezclarse bien antes de la prueba. Las muestras no deben congelarse y descongelarse repetidamente.

5. Si se van a enviar muestras, se deben empaquetar de acuerdo con las regulaciones locales sobre el transporte de agentes etiológicos.

PROCEDIMIENTO

Para muestras de sangre:

Deje que el kit de prueba, muestra, buffer y/o controles se equilibren a temperatura ambiente (15-30°C) antes de realizar la prueba.

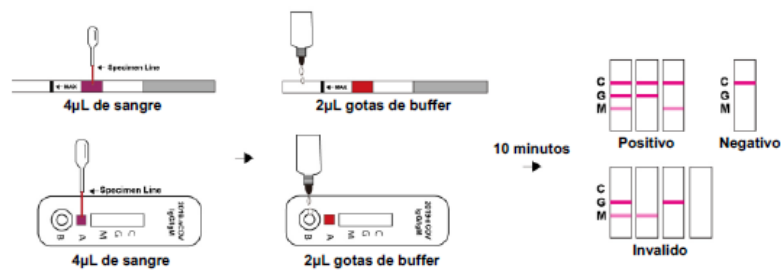
1. Retire la tira reactiva/"cassette" de la bolsa de aluminio sellada y úsela lo antes posible. Se obtendrán unos mejores resultados si el ensayo se realiza en la primera hora de obtener la muestra.

2. Coloque el kit de prueba sobre una superficie limpia y nivelada.

Tira reactiva: Añada **4µL** de sangre a la almohadilla de muestra (sección morado con oro coloidal) de la tira reactiva, luego añada inmediatamente 2 gotas (aproximadamente 60 µL) de buffer a la almohadilla de buffer (parte superior de la tira).

Cassette: Añada **2µL** de sangre al pocillo de muestra (A) del Cassette, luego añada inmediatamente 2 gotas (aproximadamente 60 µL) de buffer al pocillo para el buffer (B).

3. Espere a que aparezcan las líneas de color. El resultado debe leerse a los 10 minutos. Los resultados positivos pueden empezar a ser visibles hacia los 2 minutos. No interprete el resultado después de 15 minutos.



Para muestras de plasma/suero:

Deje que el kit de prueba, muestra, buffer y/o controles se equilibren a temperatura ambiente (15-30°C) antes de realizar la prueba.

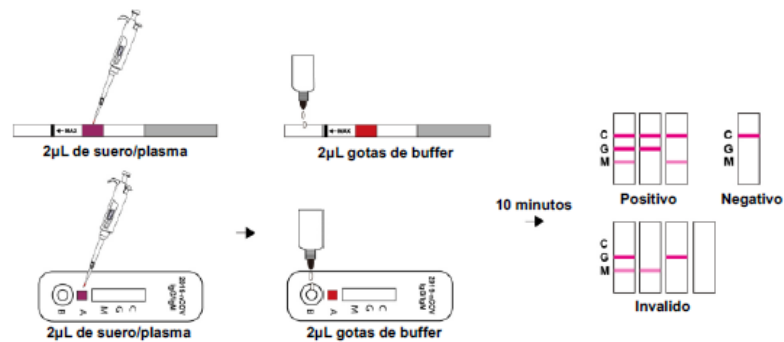
1. Retire la tira reactiva/"cassette" de la bolsa de aluminio sellada y úsela lo antes posible. Se obtendrán unos mejores resultados si el ensayo se realiza en la primera hora de obtener la muestra.

2. Coloque el kit de prueba sobre una superficie limpia y nivelada.

Tira reactiva: Añada **2µL** de suero/plasma a la almohadilla de muestra (sección morado con oro coloidal) de la tira reactiva, luego añada inmediatamente 2 gotas (aproximadamente 60 µL) de buffer a la almohadilla de buffer (parte superior de la tira).

Cassette: Añada **2µL** de suero/plasma al pocillo de muestra (A) del Cassette, luego añada inmediatamente 2 gotas (aproximadamente 60 µL) de buffer al pocillo para el buffer (B).

3. Espere a que aparezcan las líneas de color. El resultado debe leerse a los 10 minutos. Los resultados positivos pueden empezar a ser visibles hacia los 2 minutos. No interprete el resultado después de 15 minutos.



INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

NEGATIVO:

Si solo está presente la banda C, la ausencia de cualquier color burdeos en ambas bandas T (IgG e IgM) indica que no se detectan anticuerpos anti-COVID-19 en la muestra. El resultado es negativo.

IgM POSITIVO:

Si además de la presencia de banda C, si solo se desarrolla la banda IgM, la prueba indica la presencia de IgM anti-COVID-19 en la muestra. El resultado es IgM anti-COVID-19 positivo.

IgG POSITIVO:

Si además de la presencia de banda C, si solo se desarrolla la banda IgG, la prueba indica la presencia de IgG anti-COVID-19 en la muestra. El resultado es IgG anti-COVID-19 positivo.

IgG y IgM POSITIVO:

Si además de la presencia de banda C, se desarrollan las bandas IgG e IgM, la prueba indica la presencia de IgG e IgM anti-COVID-19 en la muestra. El resultado es IgG e IgM anti-COVID-19 positivo.

INVALIDO:

La línea de control no aparece. Un volumen de muestra insuficiente o técnicas de procedimiento incorrectas son las razones más probables para la falta de color en la línea C. Revise el procedimiento y repita la prueba con un nuevo kit de prueba. Si el problema persiste, deje de usar el kit de prueba de inmediato y comuníquese con su distribuidor local.

LIMITACIONES

1. Use muestras frescas siempre que sea posible. Las muestras congeladas y descongeladas (especialmente si se han congelado mas de una vez) contienen partículas que pueden bloquear la membrana. Esto ralentiza el flujo de reactivos y puede dar lugar a un color de fondo elevado, lo que dificulta la interpretación de los resultados.
2. El rendimiento óptimo del ensayo requiere un cumplimiento estricto del procedimiento descrito en esta hoja de instrucciones. Las desviaciones de estas instrucciones pueden conducir a resultados aberrantes.
3. Un resultado negativo para un sujeto indica la ausencia de anticuerpos anti-COVID-19 detectables. Sin embargo, un resultado negativo no excluye la posibilidad de exposición o infección con el COVID-19.
4. Puede producirse un resultado negativo si la cantidad de anticuerpos anti-COVID-19 presentes en la muestra está por debajo de los límites de detección del ensayo, o si los anticuerpos que se detectan no están presentes durante la etapa de la enfermedad en la que se recoge una muestra.
5. Algunas muestras que contienen una concentración inusualmente alta de anticuerpos heterófilos o factores reumatoídes pueden afectar los resultados.
6. Al igual que todas las pruebas diagnósticas, un diagnóstico definitivo no debe basarse en el resultado de una sola prueba, sino que debe ser realizado por el médico después de evaluar todos los hallazgos clínicos y del laboratorio.

Sensibilidad Relativa: 91.8%, Especificidad Relativa: 96.4%, Acuerdo General: 95.0%

REFERENCIAS

1. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Adv Virus Res 2011; 81: 85-164.
2. Masters PS, Periman S. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 825-58.
3. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol 2016; 24: 490-502.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019; 17: 181-192.