



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**Frecuencia de cetoacidosis diabética en el servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2009 y el 31 de marzo de 2016.**

T E S I S

Para obtener el título de especialista en  
PEDIATRÍA

**PRESENTA**

Dra. Ana Paola De Cosio Farias

**TUTOR**

Dra. Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela

Ciudad de México, 2017





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Académicos que apoyan esta Tesis



---

**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



---

**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



---

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



---

**DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA**  
TUTOR DE TESIS



---

**DR. EDUARDO CÁZARES RAMÍREZ**  
COTUTOR DE TESIS



---

**FÍSICO MATEMÁTICO FERNANDO GALVÁN CASTILLO**  
ASESOR METODOLÓGICO



---

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA**  
ASESOR METODOLÓGICO

## ÍNDICE

MARCO TEÓRICO .....	4
<i>ANTECEDENTES</i> .....	4
<i>EPIDEMIOLOGÍA</i> .....	4
<i>FISIOPATOLOGÍA</i> .....	6
<i>FACTORES DESENCADENANTES</i> .....	7
<i>CUADRO CLÍNICO</i> .....	8
<i>DIAGNÓSTICO</i> .....	8
<i>TRATAMIENTO</i> .....	9
<i>COMPLICACIONES</i> .....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	11
<i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</i> .....	12
JUSTIFICACIÓN .....	13
OBJETIVO GENERAL.....	14
<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i> .....	14
MATERIAL Y MÉTODO .....	15
<i>TIPO DE ESTUDIO</i> .....	15
<i>POBLACIÓN A ESTUDIAR</i> .....	15
<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i> .....	15
<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i> .....	15
<i>MÉTODO DE ESTUDIO</i> .....	15
<i>TABLA DE VARIABLES</i> .....	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
RESULTADOS .....	18
DISCUSIÓN Y ANÁLISIS .....	22
CONCLUSIONES .....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	27

## MARCO TEÓRICO

### ANTECEDENTES

La cetoacidosis diabética (CAD) se define por la triada bioquímica de cetonemia, hiperglucemia y acidemia. Es la complicación aguda más frecuente y grave de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), pero también ocurre en otros tipos de diabetes. Resulta de la deficiencia absoluta o relativa de insulina circulante y la activación de las hormonas contrarreguladoras: catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona de crecimiento que favorecen la formación de cuerpos cetónicos y acidosis metabólica.

La primera descripción documentada de diabetes, fue encontrada en un papiro egipcio en 1552 aC [1]. En 1874 Adolf Kussmaul, un médico alemán, escribió "Ya que he visto a tres diabéticos morir en el transcurso de un año, con síntomas muy similares en los que había una condición comatosa peculiar precedida y acompañada de disnea, creo que no es coincidencia, y que tiene que ver con una forma de muerte que lleva una relación estrecha con las alteraciones en el metabolismo de la diabetes" [2]. Pero se considera que fue Julius Dreschfeld, un patólogo también alemán, quien proporcionó la primera descripción clínica de la CAD en 1886, [3]. La condición se mantuvo casi siempre fatal, hasta que Frederick Banting y Charles Best, médicos e investigadores canadienses, descubrieron y aislaron la insulina en la década de 1920.

### EPIDEMIOLOGÍA

Pese a la preocupación acerca de una "epidemia" de diabetes mellitus (DM) en nuestro país, los datos sobre las tendencias epidemiológicas sobre esta enfermedad en los niños mexicanos son muy limitados.

A nivel mundial, los estudios DIAMOND (DIAbetes MONDiale) y EURODIAB (su equivalente en Europa), ambos patrocinados por la OMS, que se realizaron entre 1989 y 1999, y que en conjunto abarcaron 148 centros hospitalarios alrededor del mundo, reportan que aproximadamente 65,000 niños menores de 15 años desarrollan DM1 cada año [4-6], con una incidencia que incrementa de 3 a 4% por año y llega a ser hasta del doble en los niños menores de 5 años [7]. Las tasas de incremento son más marcadas en niños de 0 a 4 años con un promedio de 6.3% en este grupo etáreo, de 3.1% en niños entre 5 y 9 años y de 2.4% en niños de 10 a 14 años.

Así mismo, se ha visto un incremento en la prevalencia de DM1 en todo el mundo. Hasta el año 2000, la prevalencia publicada variaba entre 0.03 y 1.83 por 1000 [8,9], mientras que después del año 2000, incrementó a entre 0.06 y 4.8 por 1000 [10-11]. En Estados Unidos la prevalencia en el 2001 era de 1.6 por 1000 y para el 2009 incrementó a 1.94 por 1000, lo que representa un incremento de 21.1% [12] en tan sólo 8 años.

Pocos estudios han proyectado el conocimiento actual sobre la prevalencia de la DM1, pero si continúan las tendencias actuales, se espera que los casos prevalentes aumenten en un 70% [13]. La mortalidad por DM1 en los paciente pediátricos es baja, de 1.05 por millón [14], y debido a la mortalidad tan baja, el aumento en la prevalencia de esta enfermedad probablemente se pueda explicar por el aumento en su incidencia. De acuerdo a los datos obtenidos en el estudio SEARCH, un análisis multicéntrico financiado por la CDC y los NIH para el estudio de diabetes en pacientes pediátricos de los Estados Unidos, se estima que el número de pacientes con DM1 se triplicará del 2010 al 2050 de 179,387 a 587,477 niños [15].

Dependiendo de la población estudiada, existe una amplia variación geográfica en cuanto a la epidemiología de la CAD, reportando incidencias que van desde 0.1/100,000 en China, hasta 40.9/100,000 en Finlandia [4]. Las frecuencias reportadas oscilan entre el 15 y el 67% en Europa y Estados Unidos, y es todavía más común en los países en desarrollo [16-19].

A pesar de la creciente incidencia de DM1 en todo el mundo, y por lo tanto potencialmente mayor conciencia sobre esta enfermedad, la prevalencia de la CAD al momento del diagnóstico parece permanecer estable. Se calcula que entre un 25 y 30% de los pacientes pediátricos con DM1 debuta con CAD [20-23], y es la manifestación inicial más común en los menores de 4 años de edad, los niños sin un familiar directo con DM1 y en familias de bajo estatus socioeconómico [23]. La prevalencia de cetoacidosis como manifestación inicial de la diabetes, se reporta en Estados Unidos entre 28 y 29%, y en Europa en 33% [24].

La CAD en pacientes con DM1 ya establecida, es una complicación prevenible y el riesgo de que se presente es de 1 a 10% por paciente por año [16, 25-28]. El riesgo más bajo se reportó en Alemania, cuando los niños con DM1 se hospitalizaban anualmente para evaluación y educación, pero cuando esto se dejó de hacer, los índices se elevaron hasta 4% [29]. El riesgo aumenta en los niños con mal control metabólico, episodios previos de CAD, niñas adolescentes, niños con trastornos psiquiátricos, niveles elevados de Hg A1C, tratamiento con dosis altas de insulina y aquellos con circunstancias familiares difíciles (incluyendo menor estatus socioeconómico y falta de acceso a servicios médicos) [16,28]. Los niños cuya insulina es administrada por un adulto responsable, rara vez tienen episodios de cetoacidosis [17]. El 75% de los episodios de CAD en pacientes que ya contaban con el diagnóstico de diabetes, están asociados a omisiones y errores en el tratamiento [17,18]. El resto, son debido a un ajuste inadecuado en la dosis de insulina durante enfermedades intercurrentes [18 -20].

La CAD es la principal causa de mortalidad en pacientes pediátricos con DM1, y a pesar de que es baja, se reporta en varios estudios a nivel mundial alrededor del 5%, con reportes más altos en países en desarrollo y en pacientes no hospitalizados, siendo importante remarcar que toda muerte por CAD es potencialmente prevenible [30,31].

## FISIOPATOLOGÍA

La concentración extracelular de glucosa está regulada principalmente por dos hormonas: la insulina y el glucagón. En circunstancias fisiológicas la insulina controla el equilibrio entre la producción y la utilización de glucosa, con una coordinación perfecta con las hormonas contrareguladoras: catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona de crecimiento.

Después de comer se incrementa la concentración de glucosa sérica y posteriormente entra en las células beta del páncreas, iniciando una secuencia de eventos que conducen a la liberación de insulina. La insulina restablece los niveles normales de glucosa, disminuyendo su producción hepática al bloquear la glucogenólisis y la gluconeogénesis, reduciendo la secreción de glucagón y aumentando la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo.

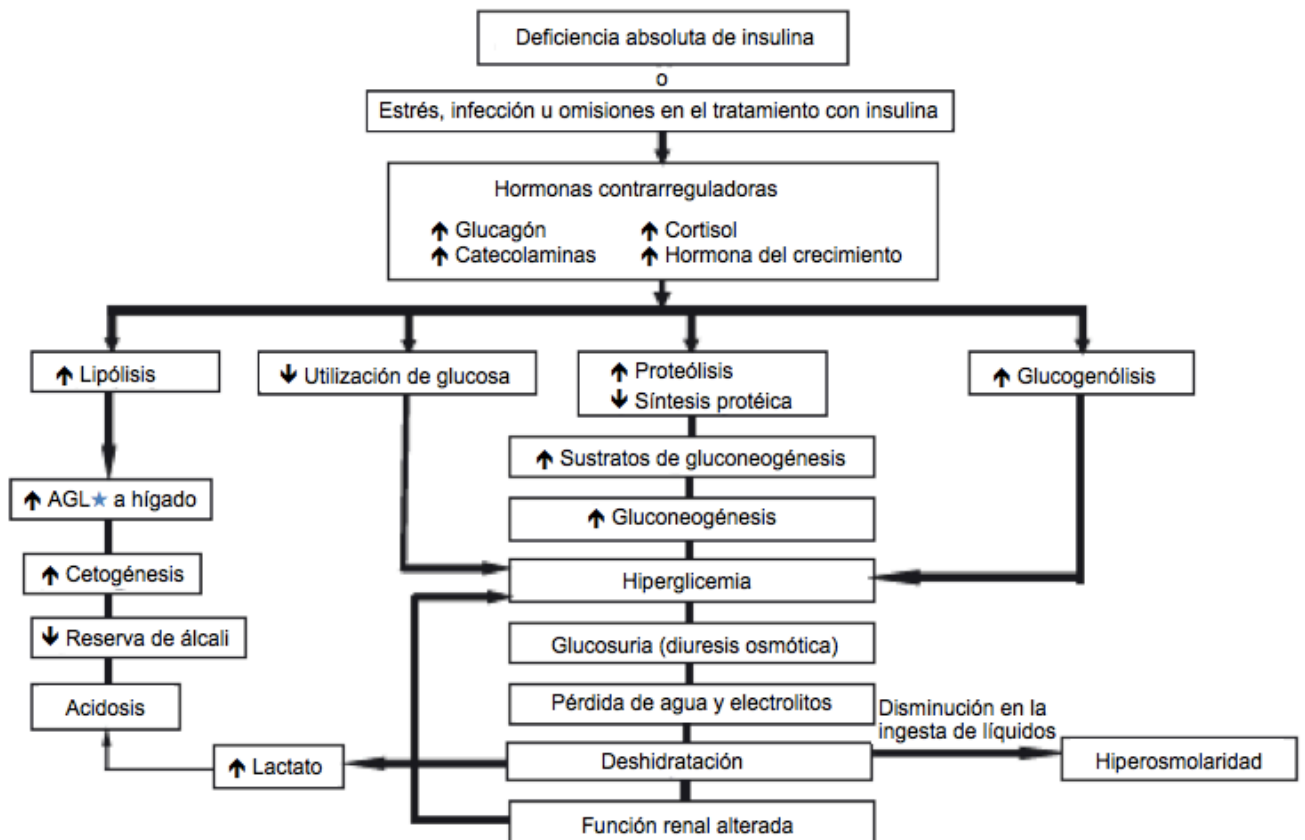
La CAD se produce como consecuencia de una deficiencia absoluta o relativa de insulina, acompañada de un aumento de las hormonas contrarreguladoras, que se oponen a la acción de la insulina circulante [32].

Este desequilibrio hormonal conduce a gluconeogénesis y glucogenólisis hepáticas, lo que resulta en hiperglucemia grave. Se produce un incremento en la actividad de la lipasa en el tejido adiposo, produciendo la ruptura de triglicéridos con liberación de glicerol y ácidos grasos a la circulación, los cuales se transportan ligados a albúmina hacia el lecho esplácnico y entran al hepatocito donde los ácidos grasos se unen a la coenzima A (CoA) y forman acil-CoA. La acil-CoA se transporta dentro de la mitocondria mediante la palmitoil carnitina, donde la beta oxidación separa a los ácidos grasos en múltiples unidades de acetil-CoA de dos carbonos. Esta molécula puede entonces tener tres caminos. El primero es entrar al ciclo de Krebs para ser oxidado a dióxido de carbono y agua, creando adenosin trifosfato (ATP), el segundo es ser exportado al citoplasma donde se usa para sintetizar ácidos grasos y el tercero es entrar al metabolismo cetogénico para formar ácido acetoacético. El ácido acetoacético puede después reducirse a ácido beta-hidroxi-butírico que también es un ácido orgánico, o puede ser descarboxilado de manera no enzimática a acetona, que no es un ácido [33].

Las cetonas proveen una fuente de energía alternativa hidrosoluble, cuando la disponibilidad de glucosa esta reducida. La elevada producción y acumulación de ácido acetoacético y beta-hidroxi-butirato, ambos ácidos fuertes, produce la consiguiente acidosis metabólica con brecha aniónica elevada por ganancia de ácidos.

La diuresis osmótica inducida tanto por la hiperglucemia como por la acumulación de cetonas, conduce a deshidratación con un desequilibrio electrolítico grave, que implica primordialmente al sodio, potasio y fósforo. La deshidratación usualmente se clasifica entre una deshidratación moderada y el

choque hipovolémico, lo que condiciona hipoperfusión tisular que lleva al metabolismo anaeróbico a nivel celular, con la consiguiente producción de lactato, y así exacerbando la acidosis metabólica con brecha aniónica elevada. Por otro lado, la disminución del volumen intravascular por la pérdida de líquidos a nivel urinario y gastrointestinal por vómitos, puede causar falla renal aguda que imposibilita la capacidad del riñón para regular la secreción de hidrogeniones y así se perpetúa el desequilibrio ácido-base.



Algoritmo 1. Fisiopatología de la CAD.

★ Ácidos grasos libres

Tomado y modificado sin autorización de Wolfsdorf et al. [38]

## FACTORES DESENCADENANTES

En Estados Unidos y otros países desarrollados, los desencadenantes más frecuentes son la mala adherencia al tratamiento con insulina, las infecciones y la diabetes de reciente diagnóstico. Por el contrario, en los países en desarrollo los desencadenantes más frecuentes son las infecciones y la falta de acceso a los servicios de atención médica [32].

Los fármacos que afectan el metabolismo de los carbohidratos, como los corticosteroides, los simpaticomiméticos y los antipsicóticos atípicos, también precipitan el desarrollo de CAD [ 33-35].



## CUADRO CLÍNICO

La CAD por lo general se desarrolla rápidamente, en un período de alrededor de 24 horas. Los síntomas más tempranos de hiperglucemia son poliuria, polidipsia, y pérdida de peso. Conforme evoluciona el grado o la duración de la hiperglucemia, aparece alteración en el estado de alerta y en algunas ocasiones puede progresar hasta el coma. También se pueden presentar náuseas, vómitos y dolor abdominal, siendo las posibles causas de dolor abdominal un retardo en el vaciamiento gástrico o un íleo secundario a acidosis o alteraciones electrolíticas.

En el examen físico se encuentran signos de deshidratación, aliento afrutado (debido a la exhalación de acetona) y respiraciones profundas por la hiperventilación compensatoria de la acidosis (respiración de Kussmaul). Como se comentó anteriormente la deshidratación puede evolucionar hasta el choque hipovolémico. Este debe de sospecharse cuando al examen físico se observen datos de hipoperfusión caracterizados por llenado capilar retardado y pulsos disminuidos en presencia de taquicardia y alteración del estado de alerta. No debe de fundamentarse el diagnóstico de choque en la presión arterial, ya que estos pacientes suelen mantener presiones arteriales normales debido al efecto de las hormonas contrarreguladoras que actúan en la fisiopatología y al estado hiperosmolar por la hiperglucemia. En un escenario en que un paciente se presenta con hipotensión, se deberá sospechar una mayor gravedad del cuadro. La presencia de uresis adecuada o incluso alta, tampoco asegura una buena perfusión a nivel renal, esto debido a que el gasto urinario puede estar afectado por la presencia de diuresis osmótica causada por la hiperglucemia.

## DIAGNÓSTICO

En la evaluación inicial de los pacientes con CAD se debe incluir la valoración de la condición cardiorrespiratoria, del estado hidroelectrolítico y del estado mental.

La CAD tiene una tríada clásica que se compone de hiperglucemia, cetonemia y acidosis metabólica. Los criterios diagnósticos por la American Diabetes Association, la European Society for Paediatric Endocrinology y la Pediatric Endocrine Society son:

- Cetonemia mayor o igual a 3 mmol/L o cetonuria mayor de 2 + en tira reactiva.
- Glucosa sérica mayor de 200 mg/dL.
- Bicarbonato venoso menor de 15 mmol/L y/o pH venoso menor de 7.30.

Con respecto a la medición de cetonas se debe tomar en cuenta que cuando se determina su presencia en orina con tiras reactivas que utilizan nitroprusiato, se proporciona una estimación semicuantitativa de los niveles de acetoacetato y acetona, pero no detecta la presencia de beta-hidroxibutirato, que es el cuerpo cetónico predominante en los pacientes con CAD. La medición directa de beta-

hidroxibutirato es la opción preferida para el diagnóstico de cetoacidosis, así como para seguir la respuesta del paciente al tratamiento.

La condición puede ser clasificada como leve, moderada o grave, dependiendo del grado de acidosis metabólica:

- Es leve cuando el pH venoso es  $< 7.30$  o el bicarbonato  $< 15\text{mmol/L}$ .
- Es moderada cuando el pH venoso es  $< 7.20$  o el bicarbonato  $< 10\text{mmol/L}$ .
- Es grave cuando el pH venoso es  $< 7.10$  o el bicarbonato  $< 5\text{mmol/L}$ .

	Leve	Moderada	Severa
pH venoso	7.20-7.30	7.10-7.20	$<7.10$
Bicarbonato sérico (mEq/L)	10-15	5-10	$<5$

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es corregir el déficit hidroelectrolítico, detener la formación de cuerpos cetónicos y eliminar la hiperglucemia, pero también es necesario identificar y tratar las causas precipitantes y evitar complicaciones tanto de la propia cetoacidosis como de su tratamiento.

El tratamiento inicial consiste en rehidratación y ésta se deberá elegir de acuerdo al grado de deshidratación. En los pacientes con deshidratación leve que se encuentran hemodinámicamente estables, se puede reponer el volumen de forma gradual en un periodo de 24 horas. En los pacientes con deshidratación moderada, que no se encuentran en estado de choque, se llevará a cabo una reposición hídrica calculada a  $3000\text{ml/m}^2\text{SC/día}$  o dos veces los requerimientos basales, para un periodo de 24 a 48 horas. Los pacientes con datos de choque requieren una expansión de volumen inmediata, mediante una carga de solución fisiológica de NaCl al 0.9% calculada de 10 a  $20\text{ml/Kg}$  de peso durante 30 a 60 minutos.

La prevención de edema cerebral es importante durante el curso del tratamiento, por lo que es necesario evitar cambios bruscos en la osmolaridad sérica. El cálculo de líquidos normalmente se hace para 24 horas, pero el déficit de líquidos puede ser corregido de 36 a 48 horas cuando la osmolaridad sérica inicial es superior a  $320\text{mOsm}$ . En los líquidos iniciales únicamente se coloca aporte de sodio. Muchos autores recomiendan el uso de solución salina al 0.9%, pero otros inician al 0.45% y posteriormente utilizan 0.9%, ya que la concentración de sodio en suero se reduce por el efecto osmótico de la hiperglucemia, y el aporte de sodio en las soluciones se debe aumentar gradualmente a medida que la concentración de glucosa en suero disminuye durante la terapia con insulina para impedir cambios bruscos en la osmolaridad sérica.

Una hora después de haber iniciado la reposición hídrica, se debe colocar una infusión de insulina rápida intravenosa calculada a 0.1 U/Kg/hr. Se espera que la glucosa capilar disminuya a una velocidad de 75 a 100 mg/dL por hora, y se debe añadir solución glucosada al 5% cuando la glucosa sérica disminuya por debajo de 300 o 250 mg/dL, o si supera la velocidad de disminución 75 a 100 mg/dL por hora, para prevenir hipoglucemia y evitar cambios bruscos en la osmolaridad sérica. En ocasiones, es necesario el uso de solución glucosada al 10% para mantener las concentraciones de glucosa en suero entre 150 a 250 mg/dL.

El potasio se agrega a las soluciones una vez que el paciente haya orinado. La concentración de potasio corporal total está disminuida, pero durante la acidosis hay una salida de potasio del espacio intracelular al extracelular, lo que lleva a un exceso de potasio sérico que se elimina por el riñón. Al restablecer el pH sérico el potasio regresa al espacio intracelular por lo que puede haber hipokalemia. En general se recomienda que el aporte de potasio sea con 20 mEq de KCl por litro.

El fósforo sólo deberá reponerse en condiciones de hipofosfatemia comprobada, de lo contrario el aporte de potasio deberá de administrarse en forma de cloruro de potasio.

El fósforo únicamente deberá reponerse en condiciones de hipofosfatemia comprobada, utilizando fosfato de potasio, de lo contrario el aporte de potasio deberá de administrarse en forma de cloruro de potasio.

El seguimiento se debe llevar a cabo con medición de la glucemia capilar cada hora, controles seriados de sodio, potasio y gasometrías cada 2 a 4 horas, y cetonas en cada uresis.

La infusión de insulina intravenosa normalmente se continúa hasta que la concentración de bicarbonato en suero es mayor a 15 mEq/L y el pH venoso es mayor a 7.30, y en ese momento, se inicia el régimen de insulina subcutánea.

## COMPLICACIONES

El edema cerebral es la complicación más grave de la CAD. Se define como la presencia de alteración en el estado mental con o sin datos de hipertensión intracraneana. Como compensación ante un espacio extracelular con alta osmolaridad, se producen sustancias osmóticamente activas dentro de las células del sistema nervioso central, que impiden que el espacio intracelular se deshidrate durante la CAD, pero durante el tratamiento, si hay una disminución brusca de la osmolaridad sérica, el líquido extracelular pasa al espacio intracelular generando edema cerebral.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de DM en la población pediátrica es cada vez mayor. A pesar de los avances en el tratamiento de la diabetes, la cetoacidosis es la complicación aguda más grave y la principal causa de hospitalización de estos pacientes, y se asocia con una morbilidad considerable y un pequeño pero prevenible número de muertes. La frecuencia con la que sucede, está relacionada con una serie de determinantes sociales de salud y se estima que la mayoría de los episodios pueden ser prevenidos o diagnosticados de manera oportuna y tratados adecuadamente para detener la evolución hacia una deshidratación y acidosis severa.

Se necesitan estudios epidemiológicos para saber a qué nos estamos enfrentando, cómo se ha comportado esta enfermedad a lo largo del tiempo y así poder predecir su futuro impacto, para poder hacer un plan de salud pública, que permita informar a los médicos sobre el cuidado que se necesita para la población pediátrica que vive con diabetes, y asignar recursos suficientes para combatirla.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de CAD en el servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría (INP) durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2009 y el 31 de marzo de 2016?

## JUSTIFICACIÓN

En nuestro país se dispone de poca información sobre el comportamiento epidemiológico de la CAD en pacientes pediátricos, con descripciones aisladas de unos pocos centros hospitalarios. Los estudios epidemiológicos llevados a cabo en todo el mundo reportan incidencias variables que van desde 0.1/100,000 por año en China y Venezuela, y hasta 64/100,000 por año en Finlandia. Los resultados de este estudio pretenden brindar información sobre la frecuencia de CAD en el servicio de Urgencias de un hospital de tercer nivel y centro de referencia nacional para el tratamiento del paciente pediátrico con DM en México. Esto permitirá acceder a una muestra importante de pacientes que pueda reflejar lo que sucede en la población pediátrica mexicana, y así crear una mayor conciencia sobre la existencia de esta enfermedad, para realizar un diagnóstico oportuno, brindar un mejor acceso a la atención médica y poderla prevenir en individuos en situación de riesgo.

## OBJETIVO GENERAL

Estimar la frecuencia de CAD en el servicio de Urgencias del INP durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2009 y el 31 de marzo de 2016.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la frecuencia con la que se presentan pacientes con CAD.
- Identificar el número de casos de CAD que se presentaron al servicio de Urgencias del INP durante el periodo estudiado.
- Identificar la distribución de casos por sexo.
- Identificar la frecuencia de eventos de cetoacidosis recurrente.
- Estimar la frecuencia de CAD como la forma de presentación al diagnóstico de DM.
- Estimar la frecuencia CAD como la forma de presentación al diagnóstico de DM en pacientes menores de 5 años de edad.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, descriptivo y retrospectivo.

### **POBLACIÓN A ESTUDIAR**

Expedientes clínicos de pacientes del INP que se presentaron al servicio de Urgencias, cursando con un cuadro de CAD entre el 1 de marzo de 2009 y el 31 de marzo de 2016.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todos los expedientes de pacientes que fueron atendidos en el servicio de Urgencias del INP con el diagnóstico de CAD, durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2009 y el 31 de marzo de 2016.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Expedientes que no estuvieron disponibles, no fueron localizados en el archivo clínico o estaban incompletos al momento de la captura de datos.
- Expedientes cuyos datos clínicos no cumplieran con los criterios diagnósticos de CAD.
- Expedientes de pacientes que fueron diagnosticados en el INP pero se egresaron para su tratamiento en otra unidad hospitalaria.

### **MÉTODO DE ESTUDIO**

En base a las libretas de registro de todos los pacientes ingresados al servicio de Prehospitalización y Hospitalización de Urgencias del INP entre el 1 de marzo de 2009 y el 31 de marzo de 2016, se obtuvo una lista de todos los pacientes que cursaron con cetoacidosis. Se solicitarán los expedientes clínicos al archivo del hospital y se seleccionaron los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios previamente mencionados. Se obtuvo la información con base en la hoja de recolección de datos, que incluyó las siguientes variables:



## TABLA DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Intervalo	Meses
Sexo	Características biológicas de un hombre o una mujer.	Nominal	1.Femenino 2.Masculino
Número de eventos de cetoacidosis diabética	Cantidad de veces que el paciente diabético presenta una deficiencia absoluta o relativa de insulina, con glucosa mayor a 300mg/dL, PH menor de 7.3, HCO <sub>3</sub> menor de 15 y cetonuria.	Ordinal	Número de veces
Glucemia	Cantidad de glucosa en sangre.	Intervalo	Mg/dl
pH	El logaritmo negativo de la concentración del ión hidrógeno.	Intervalo	1.- > 7.30 2.- 7.30 a 7.20 3.- 7.20 a 7.10 4.- < 7.10
HCO <sub>3</sub>	Sales derivadas del ácido carbónico con el anión HCO <sub>3</sub> .	Ordinal	1.- > 15 2.- 15 a 10 3.- 10 a 5 4.- <5
Cetonuria	Presencia de cetonas en orina.	Ordinal	Medida por tira reactiva: 1.- + 2.- ++ 3.- +++
Osmolaridad sérica	Concentración osmolar de la solución expresada como osmoles por litro de solución.	Ordinal	Calculada con la formula $2(\text{Na}) + (\text{glucosa}/18) + (\text{BUN}/2.8)$ : 1.- < 280 2.- 280 a 320 3.- >320

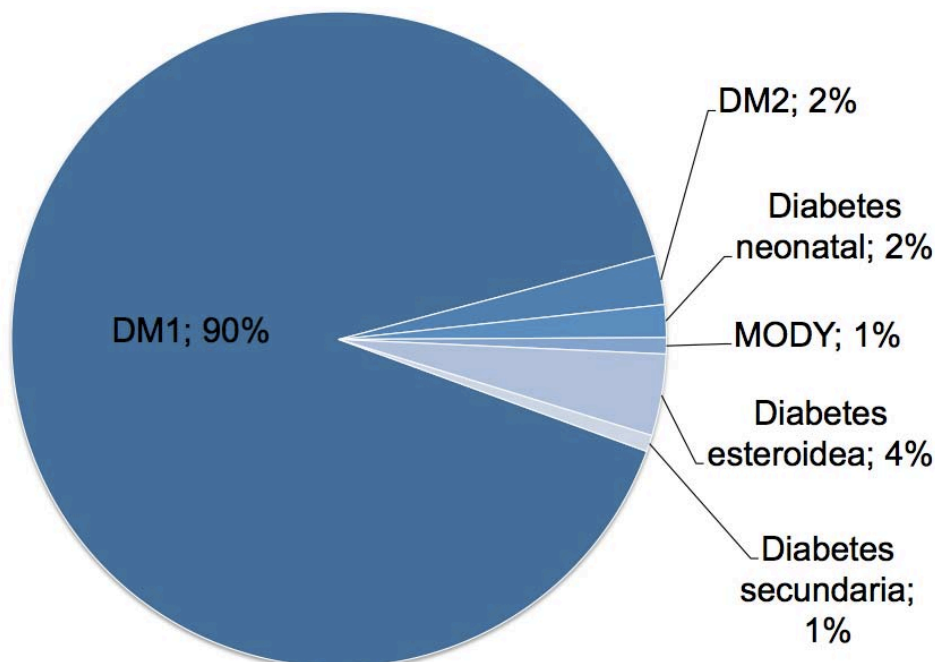
## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de datos se realizó utilizando Microsoft Excel 2002 y el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales SPSS. Mediante estadística descriptiva, las variables categóricas cualitativas y ordinales se describieron con frecuencias y porcentajes, y las variables de intervalo se describieron con promedios, medianas y modas respectivamente.

## RESULTADOS

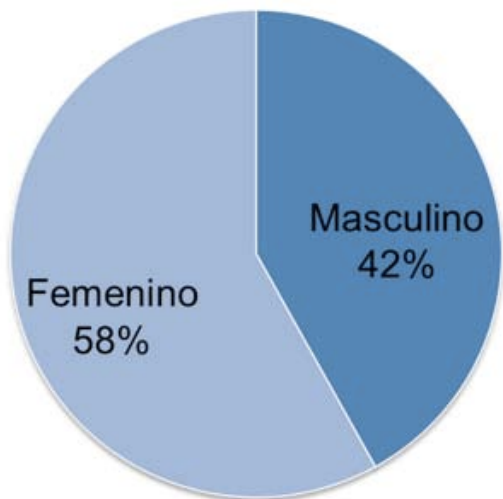
Se revisaron un total de 148 expedientes de pacientes con el diagnóstico de CAD registrados en el servicio de Urgencias del INP durante un periodo de 7 años y 1 mes, comprendido entre el 1 de marzo de 2009 y el 31 de marzo de 2016. Del total, se excluyeron 24 casos porque los expedientes no estuvieron disponibles, no fueron localizados en el archivo clínico, los datos clínicos no cumplían con los criterios diagnósticos de CAD o los pacientes fueron egresados para su tratamiento en otra unidad hospitalaria.

Se encontraron 273 episodios de CAD en 124 pacientes. La mayoría de los pacientes estudiados tuvieron como diagnóstico de base DM1, a excepción de 12 pacientes que tenían un diagnóstico de base distinto: 3 pacientes con DM tipo 2, 2 pacientes con diabetes neonatal, un paciente con diabetes tipo MODY, 5 pacientes con diabetes esteroidea y un paciente con diabetes secundaria a pancreatitis. La Gráfica 1 muestra el porcentaje de pacientes estudiados de acuerdo a su diagnóstico de base.

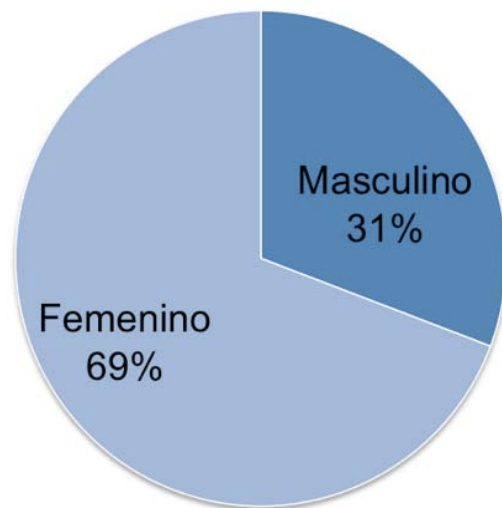


Gráfica 1. Diagnóstico de base de los pacientes estudiados.

La distribución por sexo mostró que de los 124 pacientes estudiados, 72 pacientes fueron femeninos y 52 pacientes fueron masculinos. En cuanto al análisis de episodios de CAD, 189 episodios ocurrieron en mujeres y 84 ocurrieron en hombres. La Gráfica 2 muestra el porcentaje de pacientes femeninos y masculinos y la Gráfica 3 muestra el porcentaje de eventos que ocurrieron en mujeres y hombres.

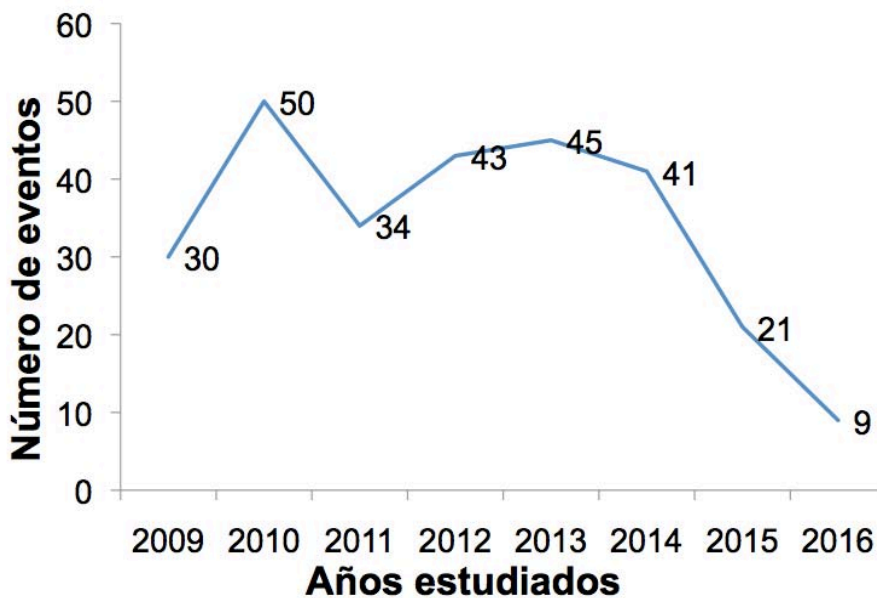


Gráfica 2. Distribución de pacientes con CAD por sexo en el periodo estudiado.



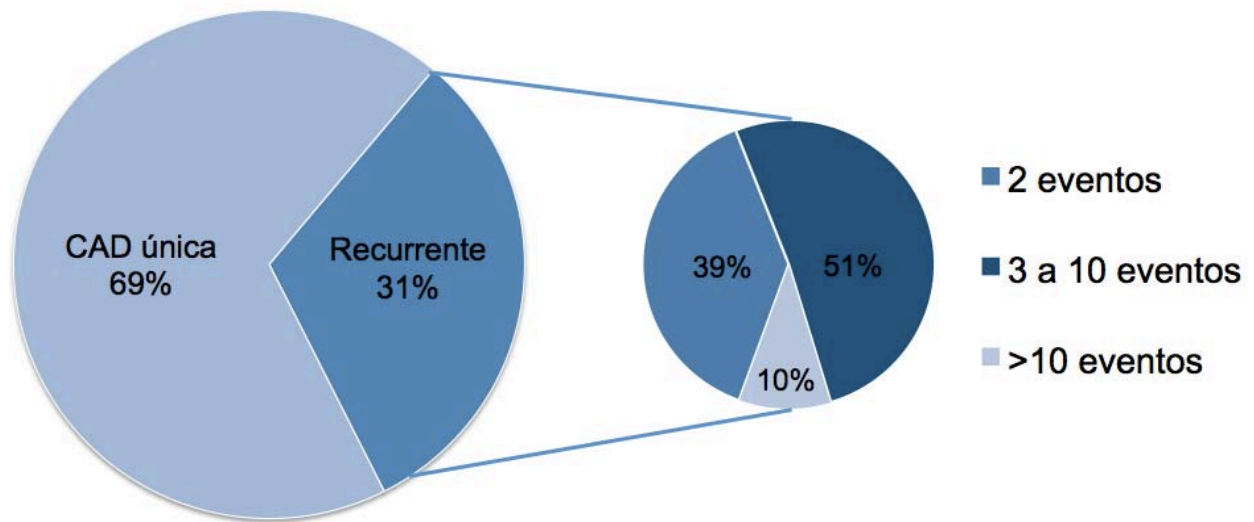
Gráfica 3. Distribución de eventos de CAD por sexo en el periodo estudiado.

Durante el periodo estudiado, el número de casos de CAD que se registraron por año se mantuvo estable, con un promedio de 40 casos por año, con diferencias proporcionales durante los años 2009 y 2016 en los que el periodo de observación fue menor, de 10 y 3 meses respectivamente. La Gráfica 4 muestra el número de eventos de CAD en cada año que abarcó el periodo de observación.



Gráfica 4. Eventos de CAD por año durante el periodo de estudio.

De los 124 pacientes que se estudiaron, se observó que 39 presentaron eventos de CAD recurrentes, con un promedio de 4.5 eventos por paciente durante el periodo de observación. Del total de pacientes con eventos recurrentes, 15 tuvieron únicamente 2 episodios, 20 pacientes tuvieron entre 3 y 10 episodios y 4 pacientes tuvieron más de 10 eventos de CAD. El 100% de estos últimos corresponde a pacientes femeninas adolescentes e incluso hubo una paciente que presentó entre 4 y 8 eventos por año, con un total de 35 eventos de CAD desde marzo 2009 hasta junio de 2015 cuando fue egresada por mayoría de edad y actualmente lleva su seguimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.



Gráfica 5. Porcentaje de eventos de CAD recurrente.



Gráfica 6. Eventos de CAD recurrente por paciente.

Durante el periodo de observación se identificaron 58 nuevos pacientes con diabetes que se presentaron al servicio de Urgencias del INP con CAD como manifestación inicial de la enfermedad. En la mayor parte se diagnosticó DM1, pero en un paciente se diagnosticó DM tipo 2, en 3 pacientes diabetes esteroidea. De estos 58 pacientes, únicamente 5 eran menores de 5 años de edad.

## DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La CAD es la emergencia más grave en los pacientes con DM1. Se realizó el presente estudio retrospectivo con la finalidad de analizar su epidemiología en la población pediátrica mexicana, al conocer la frecuencia con la que se presentaron pacientes con este diagnóstico al servicio de Urgencias del INP. Se evaluaron un total de 124 expedientes en los que se encontraron 273 episodios de CAD en un periodo de tiempo correspondiente a 7 años 1 mes.

En nuestra institución, los pacientes atendidos son exclusivamente pediátricos, pero la DM1 es una patología con diagnóstico predominante en pacientes dentro de este grupo etáreo, además de que el INP es un centro de referencia nacional para el tratamiento de pacientes con esta patología.

Con los resultados obtenidos se confirman algunos hallazgos previamente descritos en la literatura, y son comparables con los resultados reportados a nivel nacional e internacional con algunas diferencias puntuales.

Existe una tesis previa que analizó algunos casos de CAD que se presentaron al servicio de Urgencias del INP entre 1997 y 2010 en la cual se describieron 56 eventos, si embargo los autores definieron un periodo de recolección específico y se tomó únicamente un solo evento por paciente, mientras que en el presente estudio se estudiaron todos los eventos de cetoacidosis que se presentaron al servicio de Urgencias en el periodo de observación [39]. Por este motivo, no se cuenta con un antecedente que permita valorar los cambios en la frecuencia de presentación de esta enfermedad a través del tiempo y se requieren más estudios o un periodo de observación más amplio para ver si el comportamiento epidemiológico la CAD en nuestra institución coincide con las referencias de grandes centros hospitalarios a nivel mundial, en los que se ha descrito una incidencia incremento cercano al 3% anual [4,5].

En relación al género, en los reportes epidemiológicos internacionales se menciona que no hay una diferencia significativa [40], sin embargo en este estudio se encontró un ligero predominio del género femenino tanto en el número de pacientes que presentaron el diagnóstico, como en el número total de eventos de cetoacidosis.

Si bien, algunos de estos casos fueron eventos únicos, cerca de una tercera parte de los pacientes estudiados se presentaron en más de una ocasión al servicio de Urgencias por CAD, lo que representa una frecuencia más elevada con respecto a lo reportado en de manera internacional en donde sólo el 20% de los pacientes presentan eventos recurrentes [41].

No se estudiaron los factores desencadenantes para presentar CAD ni CAD recurrente, pero se ha reportado que el que se encuentran mayormente asociado es el mal apego al tratamiento, pero también contribuyen otros factores como el estado socioeconómico, la educación de los padres y el comportamiento

psicosocial de los pacientes, en especial durante el periodo de la adolescencia. Varios estudios reportan que las pacientes adolescentes tienen el riesgo más alto para presentar CAD recurrente, lo cual se confirma en este estudio [16,28].

Cerca de una cuarta parte de los pacientes pediátricos con DM1 de reciente diagnóstico, se presentan a algún servicio de urgencias con CAD como manifestación inicial de diabetes. En este estudio durante el periodo de observación se identificaron 58 nuevos pacientes con diabetes que se diagnosticaron por haber presentado CAD. No conocemos la incidencia de DM1 ni de otros tipos de diabetes en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo estudiado, por lo que no podemos calcular la incidencia de CAD como manifestación inicial de diabetes. Aún así, estos 58 pacientes representan un número inaceptablemente elevado, sobre todo si se considera que está documentado que cerca de la mitad de los pacientes que debutan con esta complicación, cursan con episodios moderados y severos de CAD [42].

Se ha planteado que en los países con una baja prevalencia de DM1, los profesionales de la salud y los familiares podrían estar menos familiarizados con los síntomas iniciales de la diabetes, lo que podría causar demoras en el diagnóstico y un aumento de la aparición de CAD como manifestación inicial al diagnóstico [34,43,44,45].

El gran número tanto de pacientes como de eventos de cetoacidosis y el largo período de observación son puntos fuertes de este análisis. El principal inconveniente de este estudio fue el carácter retrospectivo del análisis y, como resultado, la disponibilidad limitada de datos. Otra limitante es la falta de registro nacional tanto de pacientes con DM1 como de eventos de cetoacidosis, sin lo que no se puede comparar los datos obtenidos con lo que está sucediendo en otras regiones de México y no se puede saber si este reporte refleja la epidemiología nacional de esta patología y la información conseguida no puede ser generalizable.



## CONCLUSIONES

La CAD es una complicación importante de la DM1 y de otros tipos de diabetes, tanto al momento del diagnóstico, como durante el curso de la enfermedad. Es la causa más común de mortalidad y la principal causa de hospitalización por diabetes en los pacientes pediátricos.

La ausencia notable de datos epidemiológicos en nuestro país es una de las razones por las que hay un desconocimiento importante sobre su incidencia, prevalencia y frecuencia de presentación. Para nuestro conocimiento, este es el único estudio sobre frecuencia de presentación de esta patología en México.

En este estudio se muestran datos similares a lo reportado en la literatura y se observan diferencias muy puntuales que proporcionan información acerca de los pacientes pediátricos mexicanos con diabetes que se ven afectados con CAD. Es un reporte inicial sobre el comportamiento epidemiológico de la CAD en pacientes pediátricos en nuestro país, y que a pesar de sus limitaciones, se puede utilizar como una herramienta de reflexión y concientización sobre su impacto.

La forma más importante de impactar en la morbilidad y mortalidad de la CAD es a través de la prevención. Por consiguiente, es imprescindible desarrollar programas de concientización que tengan como objetivo difundir información sobre esta patología y sus complicaciones, diagnosticar de manera precoz a los pacientes con DM1, darles un seguimiento longitudinal intensivo, educarlos continuamente e identificar y reducir los factores de riesgo para el desarrollo de esta grave complicación en los niños pequeños.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Canadian Diabetes Association. The history of diabetes. <http://www.diabetes.ca/about-diabetes/history-of-diabetes>
2. Kussmaul A. Zur Lehre von Diabetes Mellitus. Über eine eigentümliche Todesart bei Diabetischen, über Acetonämie, Glycerin-Behandlung des Diabetes und Einsparungen von Diastase in 's Blut bei dieser Krankheit. *Deutsches Archiv für Klinische Medizin* 1874; 14: 1-46 (texto completo disponible en: <http://www.bium.univ-paris5.fr/hist/medmedica/cote?epo0585>).
3. Dreschfeld J. The Bradshaw lecture on diabetic coma. *BMJ* 1886;2:358-63.
4. DIAMOND Project Group (2006) Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 23:857-866
5. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet*. 2000 Mar 11 ;355(9207):873-6.
6. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J (2000) Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 23:1516-1526
7. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr*. 2005;146(5):693-700
8. Helgason T, Danielsen R, Thorsson AV. Incidence and prevalence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Icelandic children 1970-1989. *Diabetologia*. 1992; 35 (9):880-883. [PubMed: 1397784]
9. Reunanen A, Akerblom HK, Käär M-L. Prevalence and ten-year (1970-1979) incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in children and adolescents in Finland. *Acta Paediatr Scand*. 1982; 71 (6):893-899. [PubMed: 6760663]
10. Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2006; 118 (4):1510-1518. [PubMed: 17015542]
11. Lipman TH, Ratcliffe SJ, Cooper R, Levitt Katz LE. Population-based survey of the prevalence of type 1 and type 2 diabetes in school children in Philadelphia. *J Diabetes*. 2013; 5 (4):456-461. [PubMed: 23480262]
12. Dabelea, D., Mayer-Davis, E. J., Saydah, S., Imperatore, G., Linder, B., Divers, J., ... & Liese, A. D. (2014). Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*, 311(17), 1778-1786.
13. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009 Jun 13;373(9680):2027-33. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7. Epub 2009 May 27.
14. Saydah S, Imperatore G, Geiss L, Gregg E. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes death rates among youths aged ≤19 years—United States, 1968-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61 (43):869-872. [PubMed: 23114253]
15. Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the US population aged <20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diabetes Care*. 2012; 35 (12): 2515-2520. [PubMed: 23173134]
16. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 33-37.
17. LEVY-MARCHAL C, PAPOZ L, DE BEAUFORT C, DOUTREIX J, FROMENT V, VOIRIN J, et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992 Apr; 9(3): 279 - 84.
18. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child* 1996; 75(5): 410-5.
19. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes*. *Diabetologia* 2001 Oct; 44(Suppl 3): B75 - 80.
20. Liu LL, Yi JP, Beyer J, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Type 1 and type 2 diabetes in Asian and Pacific Islander U.S. youth: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl 2): S133-S140
21. Lawrence JM, Mayer-Davis EJ, Reynolds K, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Diabetes in Hispanic American youth: prevalence, incidence, demographics, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009; 32(suppl 2):S123-S132

22. Mayer-Davis EJ, Beyer J, Bell RA, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Diabetes in African American youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl 2): S112–S122
23. Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Diabetes in non-Hispanic white youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl 2):S102–S111
24. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2008;121(5). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/121/5/e1258](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/121/5/e1258)
25. Osilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, Gen-Drault B, Carel JC, Couvaras O et al. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group [see comments]. *Diabetes Care* 1998; 21(7): 1146–53.
26. Smith CP, Firth D, Bennett S, Howford C, Chisholm P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. *Acta Paediatr* 1998 May; 87(5): 537–41.
27. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet* 1997; 350(9090): 1505–10.
28. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 2511-2518.
29. Icks A, Strassburger K, Baechle C et al. Frequency and cost of diabetic ketoacidosis in Germany – study in 12001 paediatric patients. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* doi:10.1055/s-0032-1312639 (2012) (Epub ahead of print).
30. Basu, A. et al. Persisting mortality in diabetic ketoacidosis. *Diabet. Med.* 10, 282–284 (1993).
31. Otieno CF, Kayima JK, Omonge EO, Oyoo GO. Diabetic ketoacidosis: risk factors, mechanisms and management strategies in sub-Saharan Africa: a review. *East Afr Med J* 2005; 82: S197–203.
32. Guillermo Umpierrez & Mary Korytkowski. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Apr;12(4):222-32. doi: 10.1038/nrendo.2016.15. Epub 2016 Feb 19.
33. Foster, D. W. & McGarry, J. D. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N. Engl. J. Med.* 309, 159–169 (1983).
34. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM (2011) Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ* 343:d4092
35. Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Miles, J. M. & Fisher, J. N. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 32, 1335–1343 (2009).
36. Kitabchi, A. E. et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 24, 131–153 (2001).
37. Randall, L. et al. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care* 34, 1891–1896 (2011).
38. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1150 – 1159.
39. Laura Cistina Orta Castillón. Cetoacidosis diabética en niños, manejo de líquidos y su asociación con edema cerebral en el Instituto Nacional de Pediatría de 1997 – 2010 [Tesis de postgrado]. México D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina; 2013.
40. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the Prevalence of Ketoacidosis at Diabetes Diagnosis: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-e945.
41. Al-Hayek AA, Robert AA, Braham RB, Turki AS, Al-Sabaan FS. Frequency and associated risk factors of recurrent diabetic ketoacidosis among Saudi adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*. 2015;36(2):216-220.
42. Szybowska, Agnieszka et al. “High Frequency of Diabetic Ketoacidosis in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes.” *Journal of Diabetes Research* 2016 (2016): 9582793. *PMC*.
43. Szybowska and A. Skorka, “The risk factors of ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus,” *Pediatric Diabetes*, vol. 12, no. 4, pp. 302–306, 2011.
44. M. Wojcik, M. Sudacka, B. Wasyl et al., “Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years,” *European Journal of Pediatrics*, 2015.
45. I. Pietrzak, B. Mianowska, A. Zmysłowska, W. Fendler, W. Młynarski, and A. Szadkowska, “Epidemiology and clinical course of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus,” *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, vol. 19, no. 4, pp. 137–142, 2013.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Marzo-junio 2016	Septiembre 2016	Octubre 2016	Noviembre 2016	Diciembre 2016	Enero-febrero 2017
Búsqueda de la literatura y elaboración del marco teórico						
Corrección del protocolo y presentación al Comité de Enseñanza y al Comité de Ética						
Recolección de datos y realización del análisis estadístico						
Conclusiones y sugerencias						
Redacción del escrito e informe final						
Envío del estudio para su publicación						