



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Título:

**“Identificación de los factores de riesgo para el desarrollo
de cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes
mellitus tipo 1 y su impacto en la morbi mortalidad”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A:

FRANCISCO JAVIER PORQUILLO CORTÉS

TUTOR PRINCIPAL:

M. en C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

CO-TUTOR:

DR. MARIO ANTONIO MOLINA AYALA

Servicio de Endocrinología y Unidad de Investigación en
Enfermedades Endocrinas
Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021





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.

HOJA DE DATOS

Alumno: Francisco Javier Porquillo Cortés

Universidad Nacional Autónoma de México. No de cuenta: 517233306

Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología.

Servicio de endocrinología. Hospital de especialidades, CMN S.XXI, IMSS.

Tel: 56276900 Ext 21551.

Celular: 2211591970

E-mail: javier901014@gmail.com

Tutor principal: Dr. Aldo Ferreira Hermosillo.

Especialista en endocrinología.

Maestro en Ciencias Médicas, UNAM.

Investigador asociado, UIM en endocrinología experimental y servicio de endocrinología Hospital de especialidades, CMN S.XXI, IMSS.

Tel: 56276900 Ext 21551.

E-mail: aldo.nagisa@gmail.com

Cotutor principal: Dr. Mario Molina Ayala.

Especialista en endocrinología.

Departamento de Endocrinología Hospital de especialidades, CMN S.XXI, IMSS.

Tel: 56276900 Ext 21551.

E-mail: mmol_17@yahoo.com.mx

Datos de la tesis:

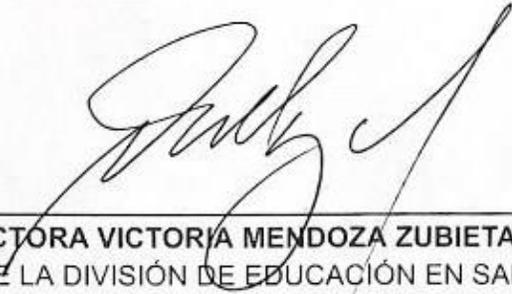
Título: "Identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y su impacto en la morbi mortalidad"

No de páginas: 52

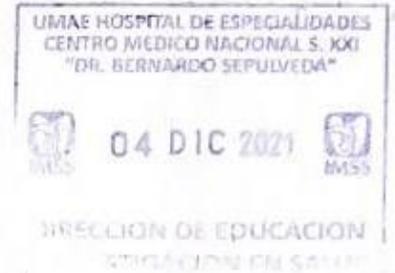
Año: febrero 2021

Número de registro: R-2020-3601-058

**"IDENTIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 Y SU IMPACTO EN
LA MORBI MORTALIDAD"**



DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA GUADALUPE VARGAS ORTEGA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



MAESTRO EN CIENCIAS ALDO FERREIRA HERMOSILLO
INVESTIGADOR ASOCIADO, UIM EN ENDOCRINOLOGÍA EXPERIMENTAL Y SERVICIO
DE ENDOCRINOLOGÍA HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN S. XXI, IMSS.

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS IT CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Viernes, 15 de mayo de 2020**

M.C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y su impacto en la morbi-mortalidad** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R.2020.3601.058

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Freddy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

ÍNDICE

TEMA		PÁGINA
1	Resumen	5
2	Marco teórico	7
3	Planteamiento del problema.	20
4	Justificación.	21
5	Pregunta de investigación.	21
6	Hipótesis	21
7	Objetivos.	22
8	Pacientes, material y métodos.	23
9	Criterios de selección.	24
10	Definición de variables.	26
11	Tamaño de la muestra y análisis estadístico.	29
12	Aspectos éticos	30
13	Resultados.	32
14	Discusión.	40
15	Conclusión	44
16	Referencias	45
17	Anexos	48

IDENTIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y SU IMPACTO EN LA MORBI MORTALIDAD.

RESUMEN.

Introducción: La cetoacidosis diabética (CAD) es una de las complicaciones agudas más graves de la diabetes mellitus. El Programa Nacional de Vigilancia de la Diabetes de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) estimó que hubo 140,000 egresos hospitalarios por CAD en 2009 en los Estados Unidos, en comparación con 62,000 en 1980. Dado el aumento del 226% en las hospitalizaciones por CAD, es crucial la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de CAD y su prevención. La mortalidad durante el evento agudo de CAD es < 5% (1), sin embargo, cada evento de CAD incrementa la mortalidad en un 19% (2). En nuestro país no existen datos sobre el número de internamientos hospitalarios por CAD y tampoco sobre el impacto que estos eventos generan en la mortalidad de nuestra población. Estudiar a esta población puede ayudar a desarrollar modelos predictivos de los eventos de CAD y conocer su impacto en la morbi mortalidad.

Objetivo: Comparar dos poblaciones de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI IMSS que hayan y no hayan desarrollado eventos de CAD hasta el momento de la evaluación e identificar posibles factores de riesgo para su desarrollo, así como determinar su impacto en la morbimortalidad.

Pacientes y métodos: Estudio de casos y controles. Se revisaron expedientes de pacientes con DM1 tratados en la clínica de diabetes del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI IMSS, que desarrollaron eventos de CAD desde su detección hasta el momento de la evaluación y aquellos que no la desarrollaron. Los casos se parearon por edad, sexo e índice de masa corporal. Se analizaron las características de cada población para identificar posibles

factores de riesgo de desarrollo de CAD. Así también se analizó el impacto sobre la morbi mortalidad de cada una de las poblaciones.

Análisis estadístico: Las variables cuantitativas se presentan como medias (desviación estándar) o medianas (rangos intercuartílicos) dependiendo de su distribución. Las variables cualitativas se presentan como porcentajes o frecuencias y la diferencia entre ellas se analizó mediante chi cuadrada. Para evaluar la diferencia entre variables cuantitativas se utilizó prueba de Wilcoxon o t de Student. Se realizó un análisis de regresión lineal multivariado para evaluar los factores de riesgo del desarrollo de CAD. Se consideró $p < 0.05$ como significativa.

Resultados: La única diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos estudiados fue la HbA1c, los pacientes con diabetes tipo 1 que jamás han sufrido algún evento de cetoacidosis diabética tienen una menor HbA1c basal (8.5% vs 10.1 %, $p = 0.037$) y un promedio menor de HbA1c en el último año (8.4% vs 9.6%%, $p = 0.050$). En el análisis multivariado, el sexo ($p = 0.076$) y la ocupación ($p = 0.064$) se encontraron cerca de tener diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: Los pacientes con y sin eventos de CAD a lo largo de su vida, presentaron complicaciones similares tanto micro y macrovasculares. El buen control de la diabetes es el único elemento que mejora el pronóstico de la enfermedad y la mejor herramienta para evaluar el buen control en nuestro medio es la HbA1c.

Palabra clave: diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética, hemoglobina glucosilada.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 1 (DM1) es un trastorno heterogéneo caracterizado por la destrucción de las células beta pancreáticas, lo que resulta en una deficiencia absoluta de insulina (3). Suele desarrollarse en la infancia; sin embargo, puede ocurrir a cualquier edad siendo diagnosticada hasta en 25% durante la edad adulta (4). En todo el mundo, la DM1 comprende del 5 al 10% del número total de casos de diabetes (5).

La DM1 es una enfermedad crónica asociada con el desarrollo de complicaciones agudas (como cetoacidosis o hipoglucemia) y complicaciones crónicas micro y macrovasculares. Las complicaciones microvasculares incluyen nefropatía, retinopatía y neuropatía. Las complicaciones macrovasculares son la arteriopatía coronaria, la arteriopatía periférica y el accidente cerebrovascular. Los pacientes con DM1 tienen un riesgo diez veces mayor de eventos cardiovasculares en comparación con las poblaciones no diabéticas de la misma edad (6). Además, la enfermedad renal progresiva y la retinopatía son más frecuentes en DM1 que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La incidencia de estas complicaciones depende de la duración de la enfermedad. La tasa de incidencia más alta (3% por año) de enfermedad renal progresiva se ha informado de 10 a 20 años después del inicio de la diabetes (7). Aproximadamente un tercio de los pacientes con DM1 desarrollan microalbuminuria después de 15 años de progresión de la enfermedad; de los cuales, menos de la mitad desarrollan nefropatía (8). La incidencia de la retinopatía diabética aumenta al 14.7% en pacientes con <5 años de duración y puede alcanzar el 81% después de 20 años (9). La polineuropatía diabética es otra complicación frecuente; alcanza hasta un 50% de prevalencia, causando dolor neuropático y discapacidad debido a la ulceración y amputación del pie (10). La esperanza de vida de los pacientes con DM1 es de 11 a 13 años menos en comparación con la población general (11). Los pacientes con DM1 enfrentan un doble riesgo de muerte por cualquier

causa en comparación con los controles pareados, y el riesgo aumenta con niveles elevados de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y es más alto para pacientes con HbA1c > 9% (12).

La cetoacidosis diabética (CAD) es una de las complicaciones agudas severas de la diabetes mellitus. La CAD consiste en la tríada bioquímica de hiperglucemia, cetonemia y acidosis metabólica con alto intervalo aniónico (13). Se produce por una alteración en el metabolismo de los lípidos, carbohidratos y proteínas, como resultado de una deficiencia absoluta o relativa de insulina con exceso de hormonas contrarreguladoras (14).

Criterios diagnósticos de la CAD.

Los criterios de diagnóstico para la CAD no están bien definidos, por lo que es importante mantener un alto índice de sospecha. El pH sérico y el bicarbonato son generalmente bajos (≤ 7.30 y ≤ 15.0 mmol/L, respectivamente), y las cetonas en suero u orina son positivas. Típicamente, la brecha aniónica está elevada (> 12 mmol/L), están presentes cetonas séricas o beta-hidroxibutirato, y aumenta la glucosa en sangre sérica (> 200 mg/dl); sin embargo, la glucosa en sangre normal no impide el diagnóstico de CAD, ya que puede ocurrir cetoacidosis diabética euglucémica en casos específicos (p. ej. durante el embarazo, con el uso de inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2, cuando existe restricción de alimentos y con el consumo de alcohol). Además, las cetonas en orina negativas no deben usarse para descartar cetoacidosis diabética, ya que los análisis de orina miden la presencia de acetoacetato, pero no beta-hidroxibutirato (15).

Características de la CAD

La CAD es una emergencia de la diabetes mellitus. Con la deficiencia de insulina, la hiperglucemia causa pérdidas urinarias de agua y electrolitos (sodio, potasio, cloruro) y el agotamiento resultante del volumen de líquido extracelular. El potasio se elimina de las células y la cetoacidosis se produce como resultado de niveles elevados de glucagón y deficiencia de insulina (16).

Los factores de riesgo para CAD incluyen un reciente diagnóstico de diabetes mellitus, omisión de la aplicación de la insulina, infección, infarto de miocardio, abdomen agudo, trauma y, posiblemente, el uso de terapia de infusión subcutánea continua de insulina, la presencia de tirotoxicosis, el uso de cocaína y padecer depresión (17). Su presentación clínica incluye síntomas y signos de hiperglucemia, acidosis y datos de la enfermedad precipitante. Hay un grupo de personas con diabetes que se presentan con CAD pero no tienen las características típicas de la DM1. Hay varios términos dados para caracterizar esta afección, como diabetes plana, diabetes tipo 1.5, diabetes atípica o diabetes tipo 1B, pero puede ser más útil etiquetar este estado como diabetes propensa a cetosis. Existen varios sistemas de clasificación utilizados para describir la diabetes propensa a cetosis que tienen en cuenta la fisiopatología y pronóstico. Las personas con diabetes propensa a cetosis tienen muy poca función de células beta, pueden o no tener anticuerpos de células beta, y algunas pueden requerir terapia de insulina temporal o de por vida (18).

Epidemiología

Se estima que la incidencia de CAD es 4.6–8.0 por 1,000 años-paciente para aquellos con DM1 y 0.32–2.0 por 1,000 años-paciente para aquellos con DM2 (19). Si bien la mortalidad hospitalaria por CAD es generalmente baja en los países desarrollados (<1%), estudios recientes han demostrado que las tasas de mortalidad por CAD hospitalizada en algunos países en desarrollo pueden ser tan altas como 30% y que 54% -76% de todas las muertes relacionadas con la DM1 para personas <30 años pueden atribuirse a la CAD (20). De acuerdo con el Boletín Epidemiológico 2010, emitido por la Secretaría de Salud, en México la CAD fue la segunda causa de ingreso hospitalario en pacientes diagnosticados con diabetes con 1365 casos registrados (9.21%), seguida de la necrobiosis con 1529 casos (10.31%).

Causas precipitantes

La CAD es la presentación inicial de la diabetes en aproximadamente el 15% al 20% de los adultos y en aproximadamente el 30% al 40% de los niños con DM1 (21). Las infecciones son la causa más común de CAD en todo el mundo; sin embargo, la mala adherencia al tratamiento con insulina es la causa desencadenante más común de CAD en pacientes jóvenes con DM1 y en poblaciones del centro de los Estados Unidos. Según un informe reciente de un hospital de la red de seguridad en Atlanta, la interrupción de la insulina representó el 56% de los pacientes con su primer episodio de CAD y el 78% de los pacientes con múltiples episodios de CAD (22). Otros posibles precipitantes de la CAD incluyen infecciones (14%) y enfermedades no infecciosas (4%) (16), tales como infarto agudo de miocardio, accidentes neurovasculares, consumo de alcohol y pancreatitis. Se han informado factores de riesgo psicológicos, como depresión y trastornos alimentarios, en hasta el 20% de los episodios recurrentes de cetoacidosis en pacientes jóvenes (22). El mal funcionamiento de la bomba de insulina ha sido reconocido por mucho tiempo como una causa de CAD debido al uso de insulina de acción corta utilizada en dichos dispositivos; sin embargo, este no es un evento común con la tecnología de bomba mejorada actual.

Varios medicamentos que alteran el metabolismo de los carbohidratos pueden precipitar el desarrollo de CAD, incluidos los glucocorticoides, los betabloqueantes, los diuréticos tiazídicos, ciertos agentes quimioterapéuticos y los antipsicóticos atípicos (22). Una revisión retrospectiva del Reino Unido informó que las emergencias hiperglucémicas ocurrieron a una tasa de 1 a 2 por 1000 personas-años después del inicio de los antipsicóticos. De los antipsicóticos, la olanzapina y la risperidona se asociaron con el mayor riesgo (22).

Recientemente, los inhibidores del cotransportador de glucosa sodio 2 (iSGLT-2), una nueva clase de agentes antidiabéticos orales que reducen la glucosa en plasma al inhibir la reabsorción tubular proximal de glucosa en el riñón, se han asociado con CAD en pacientes con DM1 (23). Una presentación atípica de CAD, que puede conducir a un reconocimiento y tratamiento retrasados, que se ha

denominado "CAD euglucémica" debido a las elevaciones leves a moderadas de la glucosa en sangre notificadas en muchos casos. Alrededor del 10% de los pacientes con DM1 tratados con iSGLT-2 desarrollan cetosis y el 5% requieren ingreso hospitalario por CAD. Se han propuesto mecanismos potenciales, que incluyen niveles más altos de glucagón, reducción del requerimiento diario de insulina que conduce a una disminución en la supresión de la lipólisis y la cetogénesis, y una disminución de la excreción urinaria de cetonas (23).

Fisiopatología

Los 2 mecanismos fisiopatológicos más importantes para CAD son la deficiencia de insulina y el aumento de la concentración de hormonas contrarreguladoras como el glucagón, las catecolaminas, el cortisol y la hormona del crecimiento. La deficiencia de insulina puede ser absoluta en pacientes con DM1. La deficiencia de insulina junto con el aumento de las hormonas contrarreguladoras conduce a una mayor producción de glucosa hepática debido al aumento de la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas, así como un uso reducido de glucosa en tejidos periféricos, en particular músculos. La insulinopenia también conduce a la activación de la lipasa sensible a las hormonas y a la descomposición acelerada de los triglicéridos en ácidos grasos libres. En el hígado, los ácidos grasos libres se oxidan a cuerpos cetónicos, un proceso predominantemente estimulado por el glucagón. El aumento de la relación glucagón/insulina reduce la actividad de la malonil coenzima A, la enzima que modula el movimiento de ácidos grasos libres hacia las mitocondrias hepáticas donde tiene lugar la oxidación de los ácidos grasos. El aumento de la producción de cuerpos cetónicos (acetoacetato y β -hidroxibutirato), 2 ácidos fuertes, conduce a la reducción de bicarbonato y acidosis metabólica (24).

La diuresis osmótica inducida por hiperglucemia, si no se acompaña de una ingesta suficiente de líquidos vía oral, conduce a deshidratación, hiperosmolaridad, pérdida de electrolitos y posterior disminución de la filtración glomerular.

Con la disminución de la función renal, la glucosuria disminuye y la hiperglucemia empeora. Con la acción alterada de la insulina y la hiperglucemia hiperosmolar, la absorción de potasio por el músculo esquelético disminuye notablemente, lo que, junto con el flujo de potasio mediado por la hiperosmolaridad de las células, da como resultado el agotamiento intracelular de potasio. El potasio se pierde a través de la diuresis osmótica, causando una deficiencia profunda de potasio en todo el cuerpo. Por lo tanto, los pacientes con CAD pueden presentar una amplia gama de concentraciones séricas de potasio. Una concentración de potasio en plasma "normal" todavía indica que las reservas de potasio en el cuerpo están severamente disminuidas y la institución de la terapia con insulina y la corrección de la hiperglucemia resultará en hipokalemia (25).

En promedio, los pacientes con CAD tienen el siguiente déficit de agua y electrolitos: agua 100 ml / kg, sodio 7 a 10 mEq / kg, potasio 3 a 5 mEq / kg y fósforo 1 mmol / kg (13).

Complicaciones de la CAD

La hipoglucemia es la complicación más común y se puede prevenir mediante el ajuste oportuno de la dosis de insulina y el monitoreo frecuente de los niveles de glucosa en sangre. La hipoglucemia en pacientes con DM1 se define como cualquier nivel de glucosa en sangre por debajo de 70 mg/dL. Si la CAD no se resuelve y el nivel de glucosa en sangre está por debajo de 200 a 250 mg/dL, se puede implementar una disminución en la velocidad de infusión de insulina y/o la adición de dextrosa al 5% o al 10% a los líquidos intravenosos. Para los pacientes en los que se ha resuelto la CAD, las estrategias para controlar la hipoglucemia dependen de si el paciente puede comer o no. Para los pacientes que pueden beber o comer, se recomienda la ingestión de 15 a 20 gramos de carbohidratos, por ejemplo, cuatro tabletas de glucosa o 6 onzas (175 ml) de jugo de naranja o de manzana o un refresco "regular". En pacientes a los que no se les permite nada por vía oral, no pueden tragar o tienen un nivel de conciencia alterado, se debe administrar 25 ml de dextrosa al 50% IV o 1 mg de glucagón IM si no hay acceso por vía intravenosa. La glucosa en sangre se debe volver a controlar en 15

minutos; solo si el nivel de glucosa es inferior a 80 mg/dL, se deben repetir estos pasos (26).

La acidosis hiperclorémica sin brecha aniónica se produce por la pérdida urinaria de cetooniones, que son necesarios para la regeneración del bicarbonato, y la reabsorción preferencial de cloruro en los túbulos renales proximales secundaria a la administración intensiva de fluidos que contienen cloruro y bicarbonato bajo en plasma. La acidosis generalmente se resuelve y no debe afectar el curso del tratamiento. Se ha informado de edema cerebral en pacientes adultos jóvenes. Esta condición se manifiesta por la aparición de dolor de cabeza, letargo, cambios papilares o convulsiones. La mortalidad es de hasta el 70% (27). La infusión de manitol y la ventilación mecánica deben usarse para tratar esta afección. La rhabdomiólisis es otra posible complicación resultante de la hiperosmolaridad y la hipoperfusión. El edema pulmonar puede desarrollarse a partir del reemplazo excesivo de líquidos en pacientes con enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca congestiva (13).

Tratamiento

Los objetivos de la terapia en pacientes con crisis hiperglucémicas incluyen: 1) mejora del volumen circulatorio y perfusión tisular, 2) reducción gradual de la glucosa y la osmolalidad séricas, 3) corrección del desequilibrio electrolítico y 4) identificación y tratamiento rápido de la o las causas del evento de cetoacidosis diabética (28). El tratamiento exitoso de la cetoacidosis diabética requiere un monitoreo frecuente de los pacientes con respecto a los objetivos anteriores por parámetros clínicos y de laboratorio.

Terapia con líquidos

La CAD es un estado caracterizado por volumen circulante reducido con un déficit de agua corporal total de aproximadamente 6 litros. Por lo tanto, la fluidoterapia inicial se dirige a la expansión del volumen intravascular y a asegurar un flujo de orina adecuado. El líquido inicial de elección es la solución salina isotónica a razón de 15–20 ml/kg de peso corporal por hora o 1–1.5 L durante la primera hora

(29). La elección del líquido para una mayor reposición depende del estado de hidratación, los niveles de electrolitos en suero y el gasto urinario. En pacientes con hipernatremia o eunatremia, el 0.45% de NaCl infundido a 4–14 ml/kg/hora es apropiado, y el 0.9% de NaCl a una tasa similar se prefiere en pacientes con hiponatremia. El objetivo es reemplazar la mitad del déficit estimado de agua y sodio durante un período de 12-24 horas (16). En pacientes con hipotensión, la terapia con líquidos agresivos con solución salina isotónica debe continuar hasta que la presión arterial se estabilice. Además, el uso de líquido hidratante en la primera hora de terapia antes de la administración de insulina proporciona tiempo para obtener el valor de potasio en suero antes de la administración de insulina, previene el posible deterioro de pacientes hipotensos con el uso de insulina sin hidratación adecuada y disminuye la osmolalidad sérica (13). La hidratación sola también puede reducir el nivel de hormonas contrarreguladoras y la hiperglucemia. La expansión del volumen intravascular reduce los niveles séricos de glucosa en sangre, BUN y potasio sin cambios significativos en el pH o el bicarbonato.

Terapia con insulina

La piedra angular de la terapia en la CAD es la insulina en dosis fisiológicas. La insulina sólo debe iniciarse después de que el valor de potasio sérico sea > 3.3 mmol/L. En la CAD se puede iniciar el manejo con un bolo intravenoso (IV) de insulina regular (0.1 U/kg de peso corporal) seguido de una infusión continua de insulina regular a la dosis de 0.1 U/kg/h. La tasa óptima de reducción de glucosa está entre 50-70 mg/h. Si no se logra una reducción de glucosa deseable en la primera hora, se puede administrar un bolo de insulina adicional a 0.1 U/kg. Cuando la glucosa en plasma alcanza 200-250 mg/dL, la tasa de insulina debe reducirse a 0.05 U/kg/h, seguido, como se indica, por el cambio en el líquido de hidratación a solución glucosada al 5%. La velocidad de infusión de insulina debe ajustarse para mantener la glucosa en sangre entre 150-200 mg/dL hasta que se resuelva la cetoacidosis (16).

La administración de infusión IV continua de insulina regular es la ruta preferida debido a su corta vida media y a su fácil titulación y al inicio de acción retardado y a la vida media prolongada de la insulina regular subcutánea. Es importante señalar que el uso IV de análogos de insulina de acción rápida no se recomienda para pacientes con CAD grave, ya que no hay estudios que respalden su uso. Nuevamente, estos agentes pueden no ser efectivos en pacientes con depleción severa de líquidos ya que se administran por vía subcutánea (13).

Manejo del potasio

Aunque el potasio en todo el cuerpo está agotado, la hipercalemia leve a moderada que se observa con frecuencia en pacientes con cetoacidosis diabética se debe a acidosis e insulinopenia. La terapia con insulina, la corrección de la acidosis y la expansión del volumen disminuyen las concentraciones séricas de potasio. Para prevenir la hipocalcemia, el reemplazo de potasio se inicia después de que los niveles séricos caen por debajo de 5.3 mmol/L en pacientes con una producción de orina adecuada (50 ml/h). Agregar 20–30 mmol de potasio a cada litro de líquido infundido es suficiente para mantener una concentración de potasio en suero dentro del rango normal de 4–5 mmol/L. Los pacientes con CAD con vómitos severos o con uso crónico de diuréticos pueden presentar hipocalcemia significativa. En tales casos, el reemplazo de potasio debe comenzar con la fluidoterapia, y el tratamiento con insulina debe posponerse hasta que la concentración de potasio sea > 3.3 mmol/L para prevenir arritmias y debilidad muscular respiratoria (30).

Manejo del bicarbonato

El uso de bicarbonato en el tratamiento de la cetoacidosis diabética sigue siendo controvertido. En pacientes con $\text{pH} > 7.0$, la terapia con insulina inhibe la lipólisis y también corrige la cetoacidosis sin el uso de bicarbonato. La terapia con bicarbonato se ha asociado con algunos efectos adversos, como hipocalcemia, disminución de la absorción de oxígeno en los tejidos y edema cerebral y retraso en la resolución de la cetosis. Sin embargo, los pacientes con CAD severa (bicarbonato bajo < 10 mEq/L, o $\text{PCO}_2 < 12$) pueden experimentar un deterioro del

pH si no se tratan con bicarbonato (27). Un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes con pH entre 6.9 y 7.1 mostró que la terapia con bicarbonato no tenía riesgo ni beneficio en la CAD (31). Por lo tanto, en pacientes con un pH entre 6.9 y 7.0, puede ser beneficioso administrar 50 mmol de bicarbonato en 200 ml de agua estéril con 10 mmol de cloruro de potasio (KCl) durante dos horas para mantener el pH a > 7.0 . Teniendo en cuenta los efectos adversos de la acidosis grave, como la contractilidad miocárdica alterada, los pacientes adultos con pH < 6.9 deben recibir 100 mmol de bicarbonato de sodio en 400 ml de agua estéril (una solución isotónica) con 20 mmol de KCl administrado a una velocidad de 200 ml/h durante dos horas hasta que el pH venoso sea mayor a 7.0. El pH venoso debe evaluarse cada 2 horas hasta que el pH aumente a 7.0; El tratamiento puede repetirse cada 2 horas si es necesario (16).

Resolución de la CAD

Durante el seguimiento, se debe extraer sangre cada 2-4 h para la determinación de electrolitos séricos, glucosa, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, osmolalidad y pH venoso. Después de extraer el pH arterial inicial, se puede utilizar el pH venoso para evaluar el estado ácido/base. La resolución de la CAD se alcanza cuando la glucosa en sangre es < 200 mg/dL, el bicarbonato sérico es ≥ 15 mEq/L, el pH es > 7.30 y la brecha aniónica es ≤ 12 mEq/L (25).

Los criterios de la ADA propuestos para la resolución de CAD incluyen un nivel de glucosa en suero < 200 mg/dL y dos de los siguientes: nivel de bicarbonato en suero ≥ 15 mEq/L, pH > 7.3 y brecha aniónica ≤ 12 mEq/L (12). Por lo tanto, el objetivo del tratamiento de la CAD es mejorar la hiperglucemia y detener la cetosis con la resolución subsecuente de la acidosis (25).

Una vez que la CAD se ha resuelto, los pacientes que pueden comer pueden comenzar con un régimen de insulina de dosis múltiples con insulina de acción prolongada e insulina de acción corta/rápida administrada antes de las comidas según sea necesario para controlar la glucosa en plasma. La infusión intravenosa de insulina debe continuar durante 2 horas después de administrar la insulina subcutánea para mantener niveles adecuados de insulina en plasma. La

interrupción inmediata de la insulina intravenosa puede provocar hiperglucemia o recurrencia de la cetoacidosis. Si el paciente no puede comer, es preferible continuar con la infusión de insulina intravenosa y el reemplazo de líquidos. Los pacientes con diabetes conocida pueden recibir insulina en la dosis que tenían antes del inicio de las crisis hiperglucémicas. En pacientes con diabetes de nueva aparición, se debe comenzar un régimen de insulina multidosis a una dosis de 0.5-0.8 U/kg por día (25).

Prevención

Varios estudios sugirieron que la omisión de la insulina es uno de los factores desencadenantes más comunes de la CAD, a veces porque los pacientes tienen un bajo nivel socioeconómico y es posible que no tengan acceso o no puedan pagar la atención médica (32). Además, pueden tener una tendencia a usar drogas ilícitas como la cocaína, que se ha asociado con CAD recurrente, o vivir en áreas con mayor riesgo de privación de alimentos. Por lo tanto, es importante reevaluar continuamente el estado socioeconómico de los pacientes que tuvieron al menos un episodio de CAD. Los datos más recientes demuestran un aumento significativo en las tasas de hospitalización por CAD en pacientes con diabetes de 45 años o menos, lo que sugiere que este grupo puede requerir una atención particular para comprender por qué son más vulnerables que otros para desarrollar crisis hiperglucémicas. La educación del paciente sobre el manejo de los días de enfermedad es muy vital para prevenir la CAD y debe incluir información sobre cuándo comunicarse con el proveedor de atención médica, los objetivos de glucosa en sangre, el uso de insulina y el inicio de una nutrición adecuada durante la enfermedad y debe revisarse periódicamente con los pacientes. Se debe aconsejar a los pacientes que continúen con la insulina y que busquen asesoramiento profesional temprano en el curso de la enfermedad. El seguimiento cercano es muy importante (32).

COMPLICACIONES A CORTO Y LARGO PLAZO DE LA CAD

La mortalidad por cada episodio de CAD para pacientes hospitalizados en un servicio de salud en países de primer mundo es inferior al 1% (22). Sin embargo,

la mortalidad por todas las causas en el seguimiento después de los episodios de CAD varía de 13 a 17%, lo que implica que es un marcador de riesgo de mortalidad subyacente. Un estudio longitudinal nacional retrospectivo de 2016 con sede en Taiwán siguió a las personas después de un episodio de CAD durante un máximo de 8 años después de la admisión e indicó una mortalidad por todas las causas del 17.7%, con una razón de riesgo cuatro veces mayor que la población general después del ajuste por edad y género (33). Estas cifras están respaldadas por otros estudios longitudinales retrospectivos del mismo año. Por ejemplo, Gibb *et al.* evaluaron la mortalidad en un gran centro único en Edimburgo durante 6 años y encontraron una mortalidad del 14.8% (34). Además el riesgo de mortalidad en ambos estudios aumentó al 29.6% en aquellas personas con cinco o más episodios. También se debe tener en cuenta que 19 de 44 muertes (43.2%) en dicho estudio fueron de causa incierta, con una edad promedio de 31 años (35).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS PARA EL DESARROLLO DE CAD

En un estudio realizado en México para describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con DM1 afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y determinar los factores de riesgo sociodemográficos y clínicos asociados con las visitas a la sala de emergencias y las hospitalizaciones relacionadas con la diabetes en el que se incluyeron a 192 pacientes, se encontró que los factores de riesgo comunes para las visitas a la sala de emergencias y la hospitalización fueron la edad avanzada al comienzo de la diabetes, complicaciones agudas graves, complicaciones microvasculares y macrovasculares crónicas y otras comorbilidades. El sexo femenino, la educación secundaria, la depresión y las visitas repetidas al endocrinólogo se asociaron con las visitas a la sala de emergencias, mientras que el tabaquismo activo y la interacción entre la duración de la diabetes > 10 años y la HbA1c > 9.0% fueron factores de riesgo adicionales para la hospitalización (9).

PANORAMA ACTUAL DE LA CAD EN MÉXICO

Considerando que la CAD es una complicación potencialmente fatal de la diabetes y genera importantes gastos económicos, la identificación de pacientes de alto riesgo durante el primer ingreso de CAD y la realización de intervenciones relevantes (instrucciones repetidas de uso de insulina, ayuda social y participación de miembros de la familia en el tratamiento médico, colaboración con el médico de atención primaria del paciente para establecer un programa de seguimiento cercano y frecuente) puede ayudar a prevenir futuras admisiones. Se necesitan más estudios para determinar si las intervenciones tempranas con esos factores impiden futuras admisiones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La CAD es una complicación aguda y grave de la DM1 y una de las causas más frecuentes de visita a la sala de emergencias y de ingreso hospitalario. Se sabe que cada evento de CAD, incrementa la mortalidad y riesgo de complicaciones micro y macro vasculares en el paciente que vive con diabetes, pero existen escasos estudios al respecto en nuestro país.

El adecuado tratamiento y control de la DM1, debería disminuir el riesgo de eventos de CAD y mejorar la calidad de vida, así como retrasar las complicaciones micro y macro vasculares en el paciente que vive con diabetes. No existen estudios que evalúen lo anteriormente mencionado en la población mexicana.

Entre los pacientes tratados en nuestra clínica, se ha identificado dos grupos; aquellos que han tenido al menos un evento de CAD a lo largo de su vida y aquellos, la minoría, los cuales no han desarrollado desde su diagnóstico y hasta la fecha, ningún evento de CAD. En este estudio buscamos identificar cuáles son los factores de riesgo particulares en el primer grupo versus el segundo grupo para el desarrollo de CAD. Lo cual nos permitirá desarrollar estrategias dirigidas a la prevención de eventos de CAD, disminuyendo la morbimortalidad del paciente con DM1. Cabe mencionar que a la fecha no existen estudios que evalúen lo anteriormente mencionado en la población mexicana.

JUSTIFICACIÓN

La clínica de diabetes del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI IMSS atiende a pacientes cuya diabetes inició antes de los 30 años de edad, la mayoría de los cuales tiene DM1. Al ser un hospital de referencia, se reciben casos de pacientes con una larga evolución de la enfermedad, teniendo un grupo de pacientes con adecuado control de la enfermedad y sin eventos de CAD a lo largo de su vida. En el otro extremo, se tiene a pacientes con mal control de la enfermedad y múltiples eventos de CAD. Actualmente no existe evidencia suficiente sobre los factores de riesgo que generan los cuadros de CAD en la población mexicana y cómo dichos eventos impactan en la morbi mortalidad de los pacientes con DM1. Identificar dichos factores nos permitiría disminuir la incidencia y complicaciones relacionados con la CAD.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de CAD en los pacientes con DM1?

¿Cuál es la frecuencia de complicaciones micro y microvasculares en los pacientes con CAD en comparación con pacientes con DM1 sin eventos de CAD?

HIPÓTESIS

Los factores de riesgo para que los pacientes con DM1 desarrollen CAD son el tipo y dosis de insulina, la ausencia de monitoreo de glucosa, la presencia de resistencia a la insulina, el promedio de hemoglobina glucosilada un año previo al desarrollo de CAD, la presencia de depresión o ansiedad, el uso de tabaco, alcohol o drogas, la presencia de infecciones recurrentes y la asistencia irregular a las citas a la clínica de diabetes.

Los pacientes con DM1 sin episodios de CAD tendrán menos complicaciones micro y macrovasculares en comparación con pacientes con DM1 con eventos de CAD.

OBJETIVOS

A) Objetivo general.

- Identificar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de CAD en pacientes con DM1.
- Evaluar las complicaciones micro y macro vasculares en los pacientes con DM1 con eventos de CAD en comparación con los pacientes con DM1 sin CAD.

B) Objetivos secundarios.

- Comparar si los pacientes con DM1 sin eventos de CAD tiene con mayor frecuencia HbA1c en metas de control.
- Identificar si los pacientes con DM1 sin eventos de CAD tienen mejor apego al tratamiento y un mejor automonitoreo de glucosa capilar.
- Identificar si los pacientes con DM1 con eventos de CAD tiene resistencia a insulina.
- Identificar si los pacientes con eventos de CAD consumen tabaco, alcohol o drogas.
- Identificar la regularidad de la asistencia a las citas en la clínica de diabetes en los dos grupos estudiados.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Observacional analítico, retrospectivo, retrolectivo.

Población de estudio:

- **Universo de estudio:** pacientes con DM1 pertenecientes a la clínica de “Diabetes tipo 1” del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
- **Periodos de estudio:** de diciembre 2016 a diciembre 2019.
- **Lugar de estudio:** Ciudad de México, México.

Procedimientos

1. Para los casos: se identificó a aquellos pacientes con DM1, con al menos un evento de CAD a lo largo de su enfermedad, que ingresaron a nuestra clínica durante el periodo comprendido entre diciembre 2016 a diciembre 2019.
2. Para el grupo control: se identificó a aquellos pacientes con DM1, sin eventos de CAD a lo largo de su enfermedad, que ingresaron a nuestra clínica durante el periodo comprendido entre diciembre 2016 a diciembre 2019 y que tenían la misma edad, sexo e IMC que los casos.
3. Previa solicitud y firma de consentimiento informado para acceder a su información en el expediente se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos de los pacientes con DM1 incluidos en el estudio. Dichos datos se recabaron del expediente físico, el expediente electrónico y el sistema de laboratorio electrónico de la institución. De la misma forma, se identificó si los pacientes ya habían sido diagnosticados con alguna complicación microvascular de la enfermedad como retinopatía, neuropatía y/o nefropatía diabética; así como si ya habían sido diagnosticados con alguna complicación macrovascular como infarto agudo del miocardio, enfermedad vascular cerebral y/o enfermedad arterial periférica. No se solicitaron

estudios, visitas ni intervenciones adicionales para los pacientes que decidieron participar.

4. Se recopiló en una base de datos electrónica la información recabada.
5. Se analizó los factores de riesgo del desarrollo de CAD comparando los datos de los pacientes casos y controles y se identificó si la frecuencia de complicaciones es diferente entre los grupos.

Criterios de inclusión

1. Edad mayor de 18 años y menor de 40 años.
2. Diagnóstico de DM1, utilizando como método diagnóstico glucosa en ayuno, curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 gr en 2 horas o hemoglobina glucosilada y una concentración baja de péptido C, con un corte < 0.95 ng/ml y/o la evidencia de otras enfermedades autoinmunes, ya que no se cuenta con anticuerpos anti GAD o IA2 en la institución.
3. Pacientes del grupo Control.
 - Con por lo menos dos determinaciones de hemoglobina glucosilada en un año.
 - Sin eventos de CAD a lo largo de su enfermedad (desde el diagnóstico al momento de la evaluación).
 - Que cuenten con expediente clínico completo (notas y laboratorios) desde su ingreso a la clínica de diabetes.
4. Pacientes del grupo Casos.
 - Con por lo menos dos determinaciones de hemoglobina glucosilada en un año.
 - Con al menos un evento de CAD a lo largo de su enfermedad (desde el momento del diagnóstico hasta el momento de la evaluación).
 - Que se haya identificado la causa desencadenante del evento de CAD.
 - Que cuenten con expediente clínico completo (notas y laboratorios) desde su ingreso a la clínica de diabetes.

Criterios de no inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de DMT2, diabetes gestacional, por medicamentos, eventos de pancreatitis, y otros tipos de diabetes confirmados.
2. Pacientes que no tengan un expediente clínico completo.
3. Pacientes que no lleven un seguimiento usual en la clínica de diabetes (menos de dos consultas por año).
4. Paciente con uso de microinfusora de insulina.
5. Pacientes con eventos de CAD no documentada.

Criterios de eliminación

1. Pacientes en los que no esté documentada la evolución y antecedentes de su enfermedad al momento de ser incluidos a la clínica de diabetes.
2. Pacientes que perdieron el seguimiento en la clínica de diabetes durante el periodo de recolección de datos.
3. Pacientes que fallecieron por causas distintas a la diabetes o sus complicaciones durante el periodo de recolección de datos.
4. Pacientes sin identificación de la causa del evento de CAD.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE DE INFORMACIÓN
VARIABLES DEMOGRAFICAS					
EDAD.	Cuantitativa. Continua.	Años cumplidos desde el nacimiento.	Años cumplidos.	Años	Expediente clínico.
SEXO.	Cualitativa. Dicotómica.	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres.	Genero consignado en hoja de datos o expediente clínico.	M o F	Expediente clínico.
IMC.	Cuantitativa. Continua.	Relación entre la masa y la talla de la persona.	Resultado de la relación Peso en kilogramos entre talla en metros cuadrados.	Peso (Kg) / Talla (m)	Expediente clínico.
DURACIÓN DE LA DM1.	Cualitativa. Dicotómica.	Enfermedad crónica caracterizada por destrucción autoinmune de las células B, generando una deficiencia absoluta de insulina.	Años desde el diagnóstico hasta el día de la inclusión al estudio.	Años	Expediente clínico.
TIPO DE INSULINA.	Cualitativa.	Hormona secretada por las células b pancreáticas.	Tipo de insulina utilizada como tratamiento.	1.Insulina Basal: NPH/glargina 2.Insulina prandial: rapida/lispro.	Expediente clínico.
VARIABLE DEPENDIENTE					
CETOACIDOSIS DIABETICA.	Cuantitativa. Nominal.	Descompensación de la diabetes mellitus por falta de insulina.	Descompensación de la diabetes mellitus por falta de insulina durante la vida del paciente.	Si/no	Expediente clínico.
OTRAS VARIABLES DE INTERES					
RETINOPATIA DIABETICA.	Cualitativa. Dicotómica.	Complicación microvascular de DM	Diagnóstico realizado por oftalmología alteraciones e retina secundario a DM.	Si/No	Expediente clínico.
NEUROPATIA	Cualitativa.	Complicación	Diagnóstico	Si/No	Expediente

DIABETICA.	Dicotómica .	microvascular de DM.	realizado por síntomas sensitivos/motor es secundario a DM		clínico.
PROTEINURIA.	Cuantitativa. Continua.	Presencia de proteínas en orina.	Valor >150 mg de proteínas en orina de 24 hrs.	mg	Reporte de laboratorio en expediente
COLESTEROL TOTAL.	Cuantitativa. Continua.	Suma del HDL+LDL+ VDL.	Nivel de colesterol Total.	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente
C- LDL.	Cuantitativa.	Lipoproteína de alta densidad.	Nivel de c-LDL medido.	Mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente
C- HDL.	Cuantitativa. Continua.	Lipoproteína de baja Densidad.	Nivel de c-HDL Medido.	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente
CREATININA.	Cuantitativa. Continua.	Producto final del metabolismo de la creatina del tejido muscular excretada por la vía renal.	Nivel de creatinina sérica medida.	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente
DEPURACIÓN DE CREATININA.	Cuantitativa. Continua.	Determinación de depuración de creatinina, mediante recolección de orina de 24 hrs.	Determinación de depuración de creatinina, mediante recolección de orina de 24 hrs.		Reporte de laboratorio en expediente.
Péptido C.	Cualitativa. Continua.	Cadena de aminoácidos, que conecta las cadenas A y B de la proinsulina.	Concentración del péptido C medida durante el seguimiento de los pacientes.	Ng/dl	Reporte de laboratorio en expediente.
HIPERTENSIÓN.	Cualitativa. Categorica. Dicotómica .	Diagnóstico de hipertensión.	Diagnóstico de hipertensión por criterios descritos en la JNC.	Si/no	Expediente clínico.
PESO.	Cuantitativa Continua	Medida de la fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo.	Medición en kilogramos en balanza.	Kilogramos	Expediente clínico.
MEDICAMENTOS	Cualitativa.	Medicamentos	Presencia de	Nombre y	Expediente

CONMOMITANTE S.	Nominal.	asociados al tratamiento de la diabetes, los cuales son para patologías diferentes a la misma.	medicamentos para las comorbilidades que presenta el paciente.	dosis del medicamento utilizado.	clínico.
COMPLICACIONES DE DIABETES.	Cualitativa. Nominal.	Presencia de alguna complicación originada por diabetes mellitus.	Retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad cardiovascular, oftálmica.	Si/no.	Expediente clínico.
DIETA POR NUTRIÓLOGO	Cuantitativa. Continua.	Número de kilocalorías/día.	Número de kilocalorías/día asignado por el nutriólogo.	Número de kilocalorías/día.	Expediente clínico.
TOXICOMANÍAS	Cualitativa. Nominal.	Proceso en el que se origina dependencia física y psicológica de una sustancia.	Tipo de sustancia a la que se es adicto.	Nombre de la sustancia a la que se es adicto.	Expediente clínico.
Monitoreo de la glucosa	Cuantitativa. Continua.	Determinación de glucosa capilar por el paciente.	Determinación de glucosa capilar por el paciente a lo largo de su enfermedad.	Mg/dl	Bitácora de glucosas del expediente clínico.
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	Continua. Cuantitativa.	Concentración de HbA1C.	Concentración de HbA1C al momento del estudio.	%	Reporte de laboratorio en expediente.
PRESENCIA DE INFECCIONES O PROCESOS INFLAMATORIOS IMPORTANTES	Cuantitativa. Nominal.	Antecedente de infección o proceso inflamatorio.	Antecedente de infección o proceso infeccioso previo a eventos de cetoacidosis diabética.	Nombre de la infección o proceso inflamatorio,	Expediente clínico.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como medias (desviación estándar) o medianas (rangos intercuartílicos) dependiendo de su distribución. Se evaluó la distribución de los datos mediante la prueba de Shapiro Wilk. Las variables cualitativas se presentan como porcentajes o frecuencias.

Se analizó la diferencia entre las variables cualitativas mediante la prueba de chi cuadrada. Para evaluar la diferencia entre variables cuantitativas se utilizó prueba de Wilcoxon (no paramétricas) o t de Student (paramétricas). Se realizó un análisis de regresión lineal multivariado (stepwise) para evaluar los factores de riesgo del desarrollo de CAD considerando las variables que fueron clínicamente significativas o cuyo valor sea significativo en el análisis bivariado. Se consideró $p < 0.05$ como significativa.

Para el análisis estadístico utilizamos los paquetes estadísticos STATA v.1 (StataCorp, College Station, TX) y el SPSS v.23 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Tamaño de la muestra

En un artículo previo Doubova et al. identificaron que la frecuencia de CAD en 2016 en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Siglo XXI y La Raza fue de 8.3%. Considerando dicha prevalencia en una población finita de 150 pacientes con DM1, se realizó el cálculo del tamaño de la muestra utilizando la fórmula (36):

$$n = \frac{Z_{\alpha} \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

Donde:

$Z_{\alpha} = 1.96$ (valor de confianza para $\alpha = 0.05$)

$p_0 = 0.083$

$q_0 = 0.917$

$d^2 = 8\%$

$n = 23$; aplicando el factor de corrección de una muestra finita [$1 / (1+n/N)$], donde $N = 150$; la muestra esperada es de 30 pacientes. Se realizó un pareamiento con relación casos/controles de 1:1.

Consideraciones éticas

Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación en Salud del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS. Número de registro: R-2020-3601-058

Riesgo de investigación. Los procedimientos realizados durante el estudio clínico, el manejo de información y la confidencialidad del paciente se realizaron de acuerdo a lo establecido según la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su artículo 17, así como la declaración de Helsinki de 2013 para estudios biomédicos. Conforme la Ley General de Salud, se trató de un estudio de riesgo menor al mínimo, ya que únicamente se recabó la información de los expedientes clínicos.

En todos los casos se solicitó la autorización por escrito para participar en este proyecto mediante la firma del consentimiento informado (Anexo 1).

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad: Los pacientes no se beneficiaron directamente de este estudio. Sin embargo, la presente investigación pretendió identificar los factores de riesgo para el desarrollo de CAD en los pacientes con DM1, ofrecer un manejo oportuno y así evitar el deterioro en la calidad de vida de los pacientes.

Confidencialidad: En cuanto al paciente, se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Para lograr lo anterior se utilizó su número de folio y se evitó utilizar identificadores.

Condiciones en las que se solicitará consentimiento informado: un médico diferente al médico tratante solicitó al paciente firmar la carta de consentimiento informado para recabar la información necesaria mediante

la revisión de expediente clínico (Anexo 1). La solicitud se realizó cuando el paciente acudió a consulta.

11. Recursos humanos y financieros.

Recursos humanos.

Un investigador asociado a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, un médico adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS y un médico residente de tercer año de endocrinología del mismo hospital.

Materiales y equipo.

Expedientes clínicos y material de oficina, hoja de recolección de datos.

Recursos físicos.

Las instalaciones del hospital como área de captura de los datos clínicos.

Recursos financieros.

No se requirió apoyo financiero.

RESULTADOS

Resultados del total de la muestra evaluada.

Se obtuvieron registros de 28 pacientes, de los cuales 61% eran mujeres, con una mediana de edad de 32 ± 9 años y una mediana de edad al momento del diagnóstico de diabetes de 13 años (10-17 años). El tiempo de evolución de la diabetes tipo 1 desde el diagnóstico hasta el momento de concluir el estudio fue de 19.7 ± 9.7 años.

El índice de masa corporal fue de 25.6 ± 4.5 kg/m², en cuanto a sus antecedentes personales el tabaquismo, alcoholismo y uso de otras drogas estuvo presente en el 18%, 11% y 4%, respectivamente. En cuanto al nivel de escolaridad, el 100% de los pacientes tenía al menos un grado de escolaridad concluido: secundaria 18%, licenciatura 32% y preparatoria 50%, siendo esta última el grado académico de mayor prevalencia entre los participantes. En relación a su estado civil, se desconoce en el 43%, siendo solteros, casados y divorciados el 39%, 14% y 4% respectivamente. Destaca que el 86% del total de pacientes es sedentario, sin existir diferencia entre los diferentes grupos evaluados, esto se analizará y discutirá más adelante. En relación con las enfermedades asociadas, se encontró que el 36% padece hipotiroidismo y el 11% padece depresión (tabla 1).

Tabla 1: comparación de las enfermedades asociada entre los grupos estudiados.

Variable	Paciente sin eventos de CAD (n = 14)	Paciente con al menos un evento de CAD (n = 14)	Total (n = 28)
Hipotiroidismo	43%	29%	36%
Depresión	14%	7%	11%

Los datos entre los diferentes grupos no mostraron diferencia significativa estadística.

En relación a las alteraciones microvasculares se encontró lo siguiente: retinopatía diabética no proliferativa 11%, retinopatía diabética proliferativa 25%, catarata 11%. La nefropatía estuvo presente en el 29% de pacientes, los cuales presentan los siguientes grados de enfermedad renal crónica: KDIGO I 68%, KDIGO II 14%,

KDIGO IIIA 4%, KDIGO IIIB 14%. Por último en relación a la neuropatía y gastropatía, se presentaron en el 50% y 4% respectivamente (Tabla 2). Las alteraciones macrovasculares encontradas fueron las siguientes: hipertensión 29%, enfermedad cardiovascular 32%.

Tabla 2: Tabla comparativa de las alteraciones microvasculares entre ambos grupos estudiados.

Variable	Paciente sin eventos de CAD (n = 14)	Paciente con al menos un evento de CAD (n = 14)	Total (n = 28)
RDNP	0%	21%	11%
RDP	36%	14%	25%
Catarata	14%	7%	11%
Nefropatía	29%	29%	29%
KDIGO I	64%	71%	68%
KDIGO II	7%	21%	14%
KDIGO IIIA	7%	0%	4%
KDIGO IIIB	21%	7%	14%
Neuropatía	50%	50%	50%
Gastropatía	7%	0%	4%

RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa. RDP: Retinopatía diabética proliferativa. KDIGO: Kidney diseases improving global outcomes. No se encontró diferencia estadística significativa entre los grupos.

En cuanto al perfil bioquímico se encontró hipercolesterolemia en el 21%, dislipidemia mixta en el 29% (tabla 4), con una media de colesterol total de 185 ± 38 mg/dl, colesterol de alta densidad (HDL) 46 ± 11 mg/dl, colesterol de baja densidad (LDL) 110 ± 35 mg/dl y proteinuria en el 14%. La determinación más reciente de HbA1c tuvo una media de 9.3 ± 2.1 %, mientras que se encontró una media del promedio de los niveles de HbA1c del último año en 10.1 ± 2.4 % y una media de glucosa en ayuno de 147 ± 75 mg/dl.

Finalmente, sobre el uso de insulinas, del total de pacientes evaluados usan como insulina basal: insulina glargina 71%, insulina NPH 29%; el 100% de los pacientes usa insulina lispro como insulina preprandial (tabla 6). La dosis diaria de insulina basal fue de 42 ± 21 UI, insulina prandial de 15 ± 8 UI, dosis total diaria de insulina de 57 ± 27 UI y con una dosis promedio de 0.83 ± 0.36 UI/kg/24 hrs.

Resultados del grupo de pacientes sin eventos de cetoacidosis diabética.

En este grupo de pacientes conformado por una muestra de 14 individuos de los cuales las mujeres representan el 79% del total, se encontraron los siguientes resultados. Una mediana de edad de 32.7 ± 9.5 años y una edad media del diagnóstico de diabetes a los 12 años (6-18 años). El tiempo de evolución de la diabetes tipo 1 desde el diagnóstico hasta el momento de concluir el estudio fue de 22.2 ± 9.4 años.

El índice de masa corporal fue de 25.6 ± 4 kg/m², en cuanto a sus antecedentes personales el tabaquismo, alcoholismo y uso de otras drogas estuvo presente en el 21%,14% y 0% respectivamente. En cuanto al nivel de escolaridad se encontró lo siguiente: secundaria 14%, licenciatura 43% y preparatoria 43%. En relación a su estado civil, se desconoce en el 36%, siendo solteros, casados y divorciados el 36%, 21% y 7% respectivamente. Sobre la ocupación, la mayoría del grupo es empleado 71%. La mayor parte del grupo es sedentario, con el 86% de la muestra. En relación a las enfermedades asociadas, se encontró que el 43%padece hipotiroidismo y el 14% padece depresión.

En relación a las alteraciones microvasculares se encontró lo siguiente: retinopatía diabética proliferativa 36%, catarata 14%. La nefropatía estuvo presente en el 29% de pacientes, los cuales presentan los siguientes grados de enfermedad renal crónica: KDIGO I 64%, KDIGO II 7%, KDIGO IIIA 7%, KDIGO IIIB 21%. Por último en relación a la neuropatía y gastropatía, se presentaron en el 50% y 7% respectivamente. Las alteraciones macrovasculares encontradas fueron las siguientes: hipertensión 29%, enfermedad cardiovascular 36%.

En cuanto al perfil bioquímico se encontró hipercolesterolemia en el 14%, hipercolesterolemia mixta en el 21%, con una media de colesterol total de 180 ± 40 mg/dl, HDL de 44 ± 11 mg/dl, LDL de 110 ± 36 mg/dl y proteinuria en el 7%. La determinación más reciente de HbA1c tuvo una media de 8.5 ± 1.5 %, mientras que se encontró una media del promedio de los niveles de HbA1c del último año en 8.4 ± 1.03 % y una media de glucosa en ayuno de 153 ± 69 mg/dl (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de las variables bioquímicas entre ambos grupos estudiados.

	Paciente sin eventos de CAD (n = 14)	Paciente con al menos un evento de CAD (n = 14)	Total (n = 28)	P
HbA1c, %	8.5 ± 1.5	10.1 ± 2.4	9.3 ± 2.1	0.037
Promedio del último año de HbA1C, %	8.4 ± 1.03	9.6 ± 2.02	9.03 ± 1.7	0.050
Glucosa en ayuno, mg/dl	153 ± 69	141 ± 82	147 ± 75	NS
Colesterol total, mg/dl	180 ± 40	190 ± 37	185 ± 38	NS
HDL, mg/dl	44 ± 11	49 ± 11	46 ± 11	NS
LDL, mg/dl	110 ± 36	110 ± 37	110 ± 35	NS
Vitamina D, ng/dl	24 ± 14	23 ± 6	23 ± 10	NS

*En sombreado se presentan las variables que presentaron significancia estadística. NS = No significativo.

Finalmente, sobre el uso de insulinas, el total de pacientes evaluados usan como insulina basal: insulina glargina 64%, Insulina NPH 36%; el 100% de los pacientes usa insulina lispro como insulina preprandial (tabla 4). La dosis diaria de insulina basal fue de 40 ± 18 UI, insulina prandial de 16 ± 7 UI, dosis total diaria de insulina de 56 ± 23 UI y con una dosis promedio de 0.81 ± 0.3 UI/kg/24 hrs (tabla 5).

Tabla 4: Comparación sobre el tipo de insulinas utilizadas entre ambos grupos estudiados.

Variable	Paciente sin eventos de CAD (n = 14)	Paciente con al menos un evento de CAD (n = 14)	Total (n = 28)
Insulina glargina	64%	79%	71%
Insulina NPH	36%	21%	29%

No hubo diferencia estadística significativa entre los grupos.

Tabla 5: Comparación de las diferentes dosis de insulina utilizadas entre ambos grupos.

	Paciente sin eventos de CAD (n = 14)	Paciente con al menos un evento de CAD (n = 14)	Total (n = 28)
Dosis de insulina basal, U/día	40 ± 18	44 ± 23	42 ± 21
Dosis de insulina prandial, U/día	16 ± 7	15 ± 10	15 ± 8
Dosis total de insulina, U/día	56 ± 23	59 ± 31	57 ± 27
Unidades de insulina/kg/24hrs	0.81 ± 0.3	0.85 ± 0.42	0.83 ± 0.36

No hubo diferencia estadística significativa entre los grupos.

Resultados del grupo de pacientes con al menos un evento de cetoacidosis diabética.

Este grupo se conformó igualmente por 14 pacientes de los cuales los hombres representan el 57% del total, a continuación, se describen los resultados para este grupo en específico. Se encontró una mediana de edad de 31.1 ± 8.7 años y una edad media del diagnóstico de diabetes a los 13 años (11-16 años) (tabla 6). El tiempo de evolución de la DM1 desde el diagnóstico hasta el momento de concluir el estudio fue de 17.2 ± 9.7 años (tabla 7).

Tabla 6. Comparativa de las variables no paramétricas de pacientes sin eventos de cetoacidosis diabética vs. pacientes con al menos un evento de cetoacidosis diabética.

	Paciente sin eventos de CAD (n = 14)	Paciente con al menos un evento de CAD (n = 14)	Total (n = 14)
Edad al diagnóstico, años	12 (6-18)	13 (11-16)	13 (10-17)
Ac. úrico, mg/dl	5 (3-6)	5 (4-6)	5 (3.8-6.2)
Triglicéridos, mg/dl	129 (77-155)	116 (101-166)	123 (100-157)
Creatinina, mg/dl	0.9 (0.75-1.28)	0.87 (0.69-1.1)	0.87 (0.72-1.17)
Prot. en orina de 24 hrs.mg/24 hrs	0.27 (0.1-1.12)	0.15 (0.08-0.7)	0.21 (0.09- 1.04)
Prot. en orina, mg/dl	0.65 (0.09-3.38)	0.26 (0.04-4.77)	0.46 (0.07-3.66)
Tasa de filtrado glomerular, ml/min/1,73 m ²	99.1 (53.4-110.4)	105.4 (84.7-122.2)	102.5 (75.67-111.45)

No se encontraron diferencias con significancia estadística.

El índice de masa corporal fue de 25 ± 5.1 kg/m² (tabla 8), en cuanto a sus antecedentes personales el tabaquismo, alcoholismo y uso de otras drogas estuvo presente en el 14%, 7% y 7% respectivamente. En cuanto al nivel de escolaridad se encontró lo siguiente: secundaria 32%, licenciatura 57% y preparatoria 22%. En relación a su estado civil, se desconoce en el 50%, siendo solteros y casados el 43%, 7% respectivamente. Sobre la ocupación, la mayoría del grupo es empleado 79%. La mayor parte del grupo es sedentario, con el 86% de la muestra. En relación con las enfermedades asociadas, se encontró que el 29% padece hipotiroidismo y el 7% padece depresión. La determinación más reciente de HbA1c tuvo una media de 10.1 ± 2.4 %, mientras que se encontró una media del promedio de los niveles de HbA1c del último año en 9.6 ± 2.02 % y una media de glucosa en ayuno de 141 ± 82 mg/dl.

Tabla 7. Comparativa de las variables cuantitativas de pacientes sin eventos de cetoacidosis diabética vs pacientes con al menos un evento de cetoacidosis diabética.

	Paciente sin eventos de CAD (n = 14)	Paciente con al menos un evento de CAD (n = 14)	Total (n = 28)
Edad, años	32.7 ± 9.5	31.1 ± 8.7	31.9 ± 9.01
Tiempo con DM, años	22.2 ± 9.4	17.2 ± 9.7	19.7 ± 9.7
Peso, kg	67.4 ± 8.8	70 ± 14.5	68.72 ± 11.9
IMC, kg/m ²	25.6 ± 4	25 ± 5.1	25.6 ± 4.5

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

En relación con las alteraciones microvasculares se encontró lo siguiente: retinopatía diabética no proliferativa 21%, retinopatía diabética proliferativa 14%, catarata 7%. La nefropatía estuvo presente en el 29% de pacientes, los cuales presentan los siguientes grados de enfermedad renal crónica: KDIGO I 71%, KDIGO II 21%, KDIGO IIIB 7%. Por último en relación a la neuropatía y gastropatía, estas se presentaron en el 50% y 0% respectivamente. Las alteraciones macrovasculares encontradas fueron las siguientes: hipertensión 29%, enfermedad cardiovascular 29%.

En cuanto al perfil bioquímico se encontró hipercolesterolemia en el 29%, hipercolesterolemia mixta en el 36%, con una media de colesterol total de 190 ± 37 mg/dl, HDL de 49 ± 11 mg/dl, LDL de 110 ± 37 mg/dl y proteinuria en el 21%.

Finalmente, sobre el uso de insulinas, el total de pacientes evaluados en este grupo, usan como insulina basal: insulina glargina 79%, Insulina NPH 21%; similar al grupo previo, el 100% de los pacientes usa insulina lispro como insulina preprandial. La dosis diaria de insulina basal fue de 44 ± 23 UI, insulina prandial de 15 ± 10 UI, dosis total diaria de insulina de 59 ± 31 UI y con una dosis promedio de 0.85 ± 0.42 UI/kg/24 hrs.

Respecto a la causa identificada en el primer evento de cetoacidosis diabética en este grupo de pacientes los resultados arrojan lo siguiente: al momento del

diagnóstico 84%; debido a un mal apego 7% y por infecciones de vías urinarias 11%. Y como causa identificada de eventos de cetoacidosis diabética subsecuentes tenemos que el 40% fue debido a mal apego mientras que el 60% debido a infecciones de vías urinarias.

Resultados finales del análisis estadístico.

La única diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos estudiados fue la HbA1c, los pacientes con diabetes tipo 1 que jamás han sufrido algún evento de cetoacidosis diabética tienen una menor HbA1c basal (8.5% vs 10.1 %, $p= 0.037$) y un promedio menor de HbA1C en el último año (8.4% vs 9.6%%, $p= 0.050$). En el análisis multivariado, el sexo ($p=0.076$) y la ocupación ($p=0.064$) se encontraron cerca de tener diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) es una de las complicaciones agudas más graves de la diabetes mellitus. El Programa Nacional de Vigilancia de la Diabetes de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) estimó que hubo 140,000 egresos hospitalarios por CAD en 2009 en los Estados Unidos, en comparación con 62,000 en 1980. Dado el aumento del 226% en las hospitalizaciones por CAD, es crucial la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de CAD y su prevención. La mortalidad durante el evento agudo de CAD es < 5% (1), sin embargo, cada evento de CAD incrementa la mortalidad en un 19% (2). En nuestro estudio no se registraron defunciones durante el evento agudo de CAD ni durante el seguimiento.

En cuanto a las causas precipitantes en los eventos de CAD, se sabe que esta se presenta en al momento del diagnóstico en el 15% al 20% de los adultos y en aproximadamente el 30% al 40% de los niños con DM1 (21). Las infecciones son la causa más común de CAD en todo el mundo; sin embargo, la mala adherencia al tratamiento con insulina es la causa desencadenante más común de CAD en pacientes jóvenes con DM1 y en poblaciones del centro de los Estados Unidos. Según un informe reciente de un hospital de la red de seguridad en Atlanta, la interrupción de la insulina representó el 56% de los pacientes con su primer episodio de CAD y el 78% de los pacientes con múltiples episodios de CAD (22). Otros posibles precipitantes de la CAD incluyen infecciones (14%) y enfermedades no infecciosas (4%) (16). Se han informado factores de riesgo psicológicos, como depresión y trastornos alimentarios, en hasta el 20% de los episodios recurrentes de cetoacidosis en pacientes jóvenes (22). En nuestro estudio encontramos como causas precipitantes más frecuentes en el primer evento de CAD: al momento del diagnóstico (84%), seguida por infecciones de vías urinarias (11%) y mal apego al tratamiento (7%). Las causas identificadas como eventos subsecuentes de CAD fueron: infección de vías urinarias (60%), mal apego al tratamiento (40%). Destaca que el mal apego al tratamiento como causa de eventos subsecuentes de CAD fue marcadamente menor en relación a lo

reportado en la literatura, mientras que las infecciones son una causa 4 veces mayor de eventos de CAD. También es importante señalar que en la población estudiada no se encontraron como factores precipitantes factores psicológicos o abuso de sustancias. En ciertos apartados nuestros datos contrastan y difieren con lo reportado en la literatura, resaltando principalmente el momento del diagnóstico como causa precipitante del primer evento de CAD en nuestra población con una prevalencia mayor al doble en relación a lo reportado en otros países, siendo un dato de vital importancia para tomar en consideración y reflexionar. Es muy probable que esto se deba a la falta de atención médica oportuna que sufre nuestra población, producto de la escasez de recursos tanto médicos como materiales que padecen nuestras instituciones y de un sistema de salud que en muchas ocasiones prioriza los trámites administrativos más allá de la atención centrada en el paciente. Todo lo anterior en conjunto retrasa el diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes, incrementando en número de complicaciones potencialmente prevenibles.

Como parte de los objetivos principales, sobre los factores de riesgo para el desarrollo de eventos de CAD, en un estudio realizado en México para describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con DM1 afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y determinar los factores de riesgo sociodemográficos y clínicos asociados con las visitas a la sala de emergencias y las hospitalizaciones relacionadas con la diabetes en el que se incluyeron a 192 pacientes, se encontró que los factores de riesgo comunes para las visitas a la sala de emergencias y la hospitalización fueron la edad avanzada al comienzo de la diabetes, complicaciones agudas graves, complicaciones microvasculares y macrovasculares crónicas y otras comorbilidades. El sexo femenino, la educación secundaria, la depresión y las visitas repetidas al endocrinólogo se asociaron con las visitas a la sala de emergencias, mientras que el tabaquismo activo y la interacción entre la duración de la diabetes > 10 años y la HbA1c > 9.0% fueron factores de riesgo adicionales para la hospitalización (9). Sin embargo, previo a esta investigación no había estudios elaborados en nuestro país que identifiquen factores de riesgo en la población con DM1 de desarrollar eventos de CAD. En

nuestro estudio, más allá de la HbA1c, no encontramos factores de riesgo que sirvan como herramientas para identificar a pacientes con alto riesgo de desarrollar CAD, cabe señalar que en el análisis multivariado el sexo y la ocupación estuvieron cerca de tener significancia estadística, lo que nos lleva a reflexionar sobre las limitaciones de nuestro estudio en cuanto a la muestra recolectada, y que muy probablemente se requiera ampliar el número de pacientes estudiados para revelar aquellos factores predictivos en el desarrollo de eventos de CAD y de esta manera desarrollar estrategias de prevención en los grupos vulnerables. Cabe señalar que en nuestro estudio no llegamos a la muestra de pacientes propuesta debido a limitaciones impuestas en el manejo de expedientes de nuestro hospital, esto debido a las medidas de control sanitario impuestas por la pandemia de SARS-CoV-2.

Otro de los objetivos principales del estudio fue evaluar las complicaciones micro y macrovasculares entre ambos grupos. La DM1 es una enfermedad crónica asociada con el desarrollo de complicaciones agudas (como cetoacidosis o hipoglucemia) y complicaciones crónicas micro y macrovasculares. Los pacientes con DM1 tienen un riesgo diez veces mayor de eventos cardiovasculares en comparación con las poblaciones no diabéticas de la misma edad (6). La incidencia de estas complicaciones depende de la duración de la enfermedad. La tasa de incidencia más alta (3% por año) de enfermedad renal progresiva se ha informado de 10 a 20 años después del inicio de la diabetes (7). La incidencia de la retinopatía diabética aumenta al 14.7% en pacientes con menos de 5 años de duración y puede alcanzar el 81% después de 20 años (9). La polineuropatía diabética es otra complicación frecuente; alcanza hasta un 50% de prevalencia (10). En nuestro estudio encontramos que la prevalencia de complicaciones micro y macrovasculares en el total de la población estudiada fue: nefropatía 29%, retinopatía 36%, neuropatía 50%, enfermedad cardiovascular 32%. Siendo la neuropatía, la complicación con mayor prevalencia en nuestro estudio, coincidiendo con lo reportado en la literatura. Cabe destacar que, contrario a nuestra hipótesis, no se encontraron diferencias con significancia estadística en cuanto al desarrollo de complicaciones microvasculares, macrovasculares y

bioquímicas entre ambos grupos estudiados. Lo anterior es en extremo interesante, ya que nos lleva a replantear si verdaderamente la CAD es causa del incremento de la morbimortalidad en nuestra población y en cambio, el incremento en la morbimortalidad y el impacto en el pronóstico a largo plazo es en mayor parte consecuencia del adecuado control de la diabetes a lo largo de los años y reflejado en los niveles de HbA1c medidos a lo largo del tiempo.

El único dato con significancia estadística entre ambos grupos fue la HbA1c más reciente (8.5 ± 1.5 vs 10.1 ± 2.4 $P=0.037$) y el promedio de la HbA1c en el último año (8.4 ± 1.03 vs 9.6 ± 2.02 $P=0.05$) previo a concluir este estudio. Lo anterior deja en evidencia una clara diferencia entre la HbA1c entre ambos grupos, siendo más baja en el grupo de pacientes sin eventos de CAD, traduciendo un mejor control de la diabetes en este grupo. No obstante, es evidente que en ninguno de los casos se llegan a metas de buen control de la diabetes. Por lo tanto es de esperar que las complicaciones micro, macrovasculares y las alteraciones bioquímicas sean similares en ambas poblaciones, tal cual lo reflejan los datos ya analizados en párrafos previos.

Conclusión

Contrario a nuestra hipótesis inicial, la edad del diagnóstico, el peso, el IMC, la dosis de insulina empleada, el tipo de insulina, el sexo, la escolaridad, las toxicomanías y demás variables, no predijeron el riesgo de desarrollar CAD. Además, contrario a nuestra hipótesis inicial, los pacientes con y sin eventos de CAD a lo largo de su vida, presentaron complicaciones similares tanto micro y macrovasculares, lo que nos debe hacer reflexionar si realmente los eventos de CAD diabética por sí mismos incrementan la morbimortalidad.

En conclusión y hasta no tener más estudios que amplíen el número de pacientes estudiados, el buen control de la diabetes es el único elemento que mejora el pronóstico de la enfermedad y la única herramienta medible y medianamente accesible para valorar el buen control de nuestros pacientes, al menos en nuestro medio, es la HbA1c.

Referencias

1. Liu CC, Chen KR, Chen HF, Huang HL, Ko MC, Li CY. Trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in diabetic patients in Taiwan: Analysis of national claims data, 1997-2005. *J Formos Med Assoc.* 2010;
2. Kent L, Williams G, Gill G V. Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. *Lancet.* 1994;
3. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2010.
4. Monaghan M, Helgeson V, Wiebe D. Type 1 Diabetes in Young Adulthood. *Curr Diabetes Rev.* 2015;
5. Aznar Rodríguez S, Lomas Meneses A, Quílez Toboso RP, Huguet Moreno I. Diabetes mellitus. *Med.* 2012 Oct;11(17):995–1002.
6. De Ferranti SD, De Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Vol. 37, *Diabetes Care.* American Diabetes Association Inc.; 2014. p. 2843–63.
7. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J nephro pharmacology [Internet].* 2016 [cited 2020 Jan 27];5(1):49–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28197499>
8. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec 7;12(12):2032–45.
9. Doubova S V., Ferreira-Hermosillo A, Pérez-Cuevas R, Barsoe C, Gryzbowski-Gainza E, Valencia JE. Socio-demographic and clinical characteristics of type 1 diabetes patients associated with emergency room visits and hospitalizations in Mexico. *BMC Health Serv Res.* 2018 Aug 3;18(1).
10. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. Vol. 5, *F1000Research.* Faculty of 1000 Ltd; 2016.
11. Huo L, Harding JL, Peeters A, Shaw JE, Magliano DJ. Life expectancy of type 1 diabetic patients during 1997–2010: a national Australian registry-based cohort study. *Diabetologia.* 2016 Jun 1;59(6):1177–85.
12. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med [Internet].* 2014 Nov 20 [cited 2020 Jan 27];371(21):1972–82. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1408214>
13. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. In: *Diabetes Care.* 2006. p. 2739–48.
14. Seth P, Kaur H, Kaur M. Clinical profile of diabetic ketoacidosis: A prospective study in a tertiary care hospital. *J Clin Diagnostic Res.* 2015 Jun 1;9(6):OC01–4.

15. Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic Emergencies in Adults. *Can J Diabetes*. 2018 Apr 1;42:S109–14.
16. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic Crises in Diabetes Mellitus: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2006.
17. Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic Emergencies in Adults. *Can J Diabetes*. 2018;
18. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, Hampe CS, Gaur L, Lernmark Å, et al. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care*. 2006;
19. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ékoé JM, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Vol. 168, *CMAJ*. Canadian Medical Association; 2003. p. 859–66.
20. Farsani SF, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): A systematic literature review. *BMJ Open*. 2017.
21. Klingensmith GJ, Tamborlane W V., Wood J, Haller MJ, Silverstein J, Cengiz E, et al. Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: Still an all too common threat in youth. *J Pediatr*. 2013;162(2).
22. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Vol. 101, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 587–606.
23. Simes BC, Mac Gregor GG. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician’s Guide. Vol. 12, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2019. p. 2125–36.
24. Gosmanov AR, Kitabchi AE. Diabetic Ketoacidosis [Internet]. *Endotext*. MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2020 Feb 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905369>
25. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. In: *Diabetes Care*. 2006.
26. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. Vol. 7, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2014. p. 255–64.
27. Van den Berghe G, Kitabchi AE, Fisher JN. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA) and Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS). In: *Acute Endocrinology*. Humana Press; 2008. p. 119–47.
28. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001.
29. Umpierrez GE, Murphy MB, Kitabchi AE. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome. *Diabetes Spectr*. 2002 Jan 1;15(1):28–36.

30. Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic Emergencies in Adults Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes*. 2018;
31. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med*. 1986;
32. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality — United States, 2000-2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018.
33. Kao Y, Hsu CC, Weng SF, Lin HJ, Wang JJ, Su S Bin, et al. Subsequent mortality after hyperglycemic crisis episode in the non-elderly: a national population-based cohort study. *Endocrine*. 2016;
34. Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia*. 2016;
35. Garrett CJ, Choudhary P, Amiel SA, Fonagy P, Ismail K. Recurrent diabetic ketoacidosis and a brief history of brittle diabetes research: contemporary and past evidence in diabetic ketoacidosis research including mortality, mental health and prevention. *Diabetic Medicine*. 2019.
36. Doubova S V., Ferreira-Hermosillo A, Pérez-Cuevas R, Barsoe C, Gryzbowski-Gainza E, Valencia JE. Socio-demographic and clinical characteristics of type 1 diabetes patients associated with emergency room visits and hospitalizations in Mexico. *BMC Health Serv Res*. 2018;

ANEXOS

Carta de consentimiento informado



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN
NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Hospital De Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"**



NOMBRE DEL ESTUDIO: "Identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y su impacto en la morbi-mortalidad"

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL: M EN C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: UIM Endocrinología Experimental/Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico CMN SIGLO XXI

NÚMERO TELEFÓNICOS 56276900 EXT 21551

NÚMERO DEL PARTICIPANTE: _____

CDMX a _____

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La cetoacidosis diabética es una complicación severa de la diabetes tipo 1, es provocada por la elevación de glucosa en sangre debido a una cantidad insuficiente de insulina; en la mayoría de los casos es provocada por una infección en cualquier parte del cuerpo. Durante un evento de cetoacidosis diabética, el paciente requiere ser tratado en un hospital. Todo esto, es producto de una descompensación severa que el cuerpo sufre, y que puede poner en peligro la vida de la persona que lo padece en los primeros días pero también a lo largo de los años, ya que se sabe que cada vez que usted desarrolla un cuadro de cetoacidosis diabética, usted tienen mayores posibilidades de desarrollar complicaciones propias de la diabetes (problemas de la vista, de los nervios, daño a los riñones, oclusión de las arterias del corazón y otros órganos, etc), además de que disminuyen los años que usted va a vivir.

El objetivo del estudio es identificar qué cosas usted está o no está haciendo para evitar tener episodios de cetoacidosis diabética (apego a indicaciones médicas, medición de glucosa capilar, acudir de manera regular a sus consultas programadas, consumo de alcohol, tabaco, drogas, grado de estudios, etc.) e identificar si estas medidas están siendo efectivas, ya que si este es el caso, podríamos ayudar a otros paciente como usted a evitar que desarrollen eventos de cetoacidosis diabética.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Lo mejor de todo, es que usted no tiene que hacer nada, toda la información que necesitemos se recabará de su expediente clínico, únicamente necesitamos su autorización para poder recabar esta información.

POSIBLES BENEFICIOS

Usted no recibirá beneficio directo por su participación, los resultados del estudio permitirán identificar factores de riesgo para desarrollar un cuadro de cetoacidosis diabética en paciente con diabetes tipo 1, y de esta manera poder desarrollar planes para un mejor tratamiento.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, esto no tendrá repercusiones en su atención cotidiana en la clínica de diabetes. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que se le han mencionado. Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del mismo.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado. Su información se almacenará en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador el estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal. Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan concluido el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dr. Aldo Ferreira Hermosillo, Dra. Victoria Mendoza Zubieta o Dr. Javier Porquillo Cortés al tel. **56276900 Ext 21551**

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos: **56276900 ext. 21230**, de 9 a 16:00 horas.; o si así lo prefiere al correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com.. La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de él/la participante en letra de molde

Firma del participante

fecha y hora

Nombre de él/la testigo 1 en letra de molde

Firma del testigo 1

fecha y hora

Nombre de él/la testigo 2 en letra de molde

Firma del testigo 2

fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

M EN C. **Aldo Ferreira Hermosillo** Investigador Principal **Matricula 99397513**

Firma del médico que explica el consentimiento

fecha y hora



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
NOMBRE DEL ESTUDIO: "Identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y su impacto en la morbi-mortalidad"



FECHA DE IDENTIFICACION

NN: _____

FECHA DE NACIMIENTO:

NSS:

TELÉFONO:

EDAD:

SEXO:

PESO:

TALLA:

IMC:

HBA1C:

GLUCOSA EN AYUNO:

TRATAMIENTO ACTUAL:

COMORBILIDADES:

Número de evento de CAD.	
Tipo y dosis de insulina.	
Glucosa en ayuno.	
Promedio de HbA1C en el año previo al desarrollo de la CAD.	
Depresión o ansiedad diagnosticada por un psicólogo o psiquiatra.	
Consumo de alcohol, tabaco u otras drogas.	
Infecciones presentes al momento de la CAD.	