



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“ RELACIÓN ENTRE SEVERIDAD DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y
NIVELES SÉRICOS DE LIPASA ”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR DAISY ALEJANDRA SEGOVIA LÓPEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Germán Vargas Ayala

ASESORES DE TESIS

Dr. Miguel Márquez Saucedo



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**“ RELACIÓN ENTRE SEVERIDAD DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y
NIVELES SÉRICOS DE LIPASA ”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR DAISY ALEJANDRA SEGOVIA LÓPEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Vo. Bo.
Dr. José Juan Lozano Nuevo**

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

**Vo. Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret**

Director de Educación e Investigación

**“ RELACIÓN ENTRE SEVERIDAD DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y
NIVELES SÉRICOS DE LIPASA ”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR DAISY ALEJANDRA SEGOVIA LÓPEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Vo. Bo.
Dr. Germán Vargas Ayala**

Director de Tesis
Médico Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, SSDF

**Vo. Bo.
Dr. Miguel Márquez Saucedo**

Asesor de Tesis
Médico Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, SSDF

Dedicatorias y Agradecimientos

Son muchas las personas especiales a las que me gustaria agradecer su amistad, apoyo, ánimo y compañía en las diferentes etapas de mi vida. Algunas están aqui conmigo y otras en mis recuerdos. Sin importar donde estén o si alguna vez llegan a leer estas dedicatorias quiero darles las gracias por formar parte de mi y por todo lo que me han brindado.

Esta tesis esta dedicada a mis Padres, a quienes agradezco el apoyo para poder dar un paso más en mi carrera.

Agradezco a mis hermanos por la compañía y la enseñanza que me dan cada día. Se que cuento con ellos siempre.

Agradezco a los amigos por su confianza y lealtad.

Agradezco a mis maestros por su disposición y ayuda brindadas.

Agradezco a las personas que están a mi lado, para lo bueno o lo malo.

Daisy

INFORME FINAL

Resumen.....	6
Introducción.....	7
Antecedentes.....	16
Planteamiento del problema.....	16
Pregunta de investigación.....	17
Justificación.....	17
Hipótesis.....	17
Objetivos.....	17
Material y métodos.....	18
Aspectos metodológicos.....	18
Diseño.....	18
Definición de variables.....	18
Selección de la muestra.....	18
Tipo de muestreo.....	19
Cálculo del tamaño de muestra.....	19
Procedimientos.....	20
Plan de análisis estadístico.....	20
Resultados.....	20
Discusión.....	21
Conclusiones.....	22
Recomendaciones.....	22
Referencias bibliográficas.....	22
Anexos.....	24
Cronograma de actividades.....	24
Carta de consentimiento informado.....	25

Resumen

Introducción. La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación metabólica aguda que afecta a los pacientes diabéticos. Las anomalías metabólicas propias de la CAD favorecen el incremento de los niveles de lipasa y amilasa, así como la formación de cuerpos cetónicos, empeorando el estado de acidosis y el desequilibrio hídroelectrolítico. Estas alteraciones aunadas a las manifestaciones clínicas asociadas a la CAD, son fuente de interpretación errónea con cuadros de abdomen agudo. Aunque no se conoce un significado clínico claro, los niveles de hiperlipasemia parecen variar en función de la severidad de la CAD, por lo que en el presente estudio exploramos esta posible correlación.

Material y métodos

Estudio observacional con diseño transversal analítico y comparativo, que incluyó a pacientes de Medicina Interna en los Hospitales Generales de Xoco, Balbuena y Ticomán, SSDF; con diagnóstico de CAD, distintos niveles de lipasa y en ausencia de pancreatitis aguda, patología gástrica y/o de glándula parótida. El grado de severidad de CAD se determinó con base en la información del expediente clínico. Se consideró hiperlipasemia con un valor de lipasa >38 UI/L).

Resultados. Se incluyó a 45 pacientes con CAD y se excluyó a 4 pacientes. Los 41 pacientes estudiados, se dividieron en tres grupos de acuerdo a la severidad de la CAD. La prevalencia general de hiperlipasemia fue de 51.2%, con una distribución de 42.8%, 33.3% y 23.9%, entre la población con CAD leve, moderada y severa; respectivamente. Se encontró que los niveles de lipasa de los grupos de CAD leve y severa eran distintos; pero no hubo diferencia al considerar únicamente la población que mostró hiperlipasemia. Se encontró una correlación inversa, aunque baja, entre la severidad de CAD y los niveles de lipasa sérica ($r=-0.37$, IC95% -0.07 a -0.6; $p=0.01$), así como una relación de la lipasa con el pH ($r=0.3$), el HCO_3 ($r=0.3$) y la brecha aniónica ($r=-0.23$), de acuerdo al análisis de regresión múltiple. Este estudio sugiere que la presencia de hiperlipasemia carece de valor como marcador de severidad de CAD.

Conclusión. Existe una tendencia a la relación inversa entre los niveles lipasa y la severidad de la CAD, que a la luz del conocimiento actual, no se puede dar un valor significativo para la interpretación clínica.

Introducción

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, consecuencia de defectos en la secreción, acción de la insulina o ambas cosas. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia a daño, disfunción y el fracaso de diferentes órganos, especialmente en ojos, riñón, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes. Estos van desde la destrucción autoinmune de las células β del páncreas con deficiencia de insulina y con anomalías que resultan en la resistencia a la acción de la insulina. La base de las anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas en la diabetes es la acción deficiente de la insulina sobre los tejidos diana. La acción deficiente de la insulina resulta de la secreción inadecuada y / o disminución de las respuestas del tejido a la insulina en uno o más puntos en las vías de la acción hormonal. El deterioro de la secreción y defectos en la acción de la insulina con frecuencia coexisten en el mismo paciente, y es a menudo la principal causa de la hiperglucemia. Los síntomas de la hiperglucemia marcada incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, en ocasiones polifagia y visión borrosa. Deterioro del crecimiento y susceptibilidad a ciertas infecciones también pueden acompañar a la hiperglucemia crónica. Complicaciones agudas como cetoacidosis o estado hiperosmolar no cetósico pueden llegar a ser mortales. Entre las complicaciones a largo plazo se encuentra retinopatía con pérdida potencial de la visión; nefropatía que conduce a la insuficiencia renal; neuropatía periférica con riesgo de úlceras en los pies, amputaciones y articulación de Charcot; neuropatía autonómica con alteraciones gastrointestinales, genitourinarias, síntomas cardiovasculares y disfunción sexual. Los pacientes con diabetes tienen una mayor incidencia de aterosclerosis cardiovascular, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular. Hipertensión y anomalías del metabolismo de las lipoproteínas se asocian con diabetes (1). Dado que está aumentando su incidencia en todo el mundo, seguirá siendo una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el futuro próximo (2).

CLASIFICACIÓN

La gran mayoría de los casos de diabetes se dividen en dos categorías de acuerdo a la etiopatogénia. En una categoría, la diabetes tipo 1, la causa es una deficiencia absoluta de la secreción de insulina. Las personas en mayor riesgo de desarrollar este tipo de diabetes a menudo pueden ser identificados por evidencia serológica de un proceso patológico autoinmune que ocurre en los islotes pancreáticos y por factores genéticos. La otra categoría, mucho más frecuente, diabetes tipo 2, la causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una inadecuada secreción de esta. En esta última categoría, puede existir un grado suficiente de hiperglucemia para causar daño en los tejidos diana pero sin síntomas clínicos durante un largo periodo de tiempo antes de que la diabetes se detecte. Durante este período es posible demostrar una anomalía en el metabolismo de hidratos de carbono mediante la medición de glucosa en plasma en ayuno o después de una carga oral de glucosa. El grado de hiperglucemia puede cambiar con el tiempo, dependiendo de la extensión de la enfermedad subyacente (1). La Diabetes mellitus tipo 2 es precedida por un período de homeostasis anormal de la glucosa clasificado como alteración de la glucosa en ayunas o intolerancia a la glucosa. Dos aspectos de la clasificación actual de la Diabetes mellitus difieren de las clasificaciones previas. En primer lugar, se han vuelto obsoletos los términos *diabetes mellitus insulino dependiente* y *diabetes mellitus no insulino dependiente*. Como muchos individuos con Diabetes mellitus tipo 2 acaban requiriendo tratamiento con insulina para el control de la glucemia, el empleo del término diabetes mellitus no

insulinodependiente generaba confusión considerable. Una segunda diferencia es que la edad ha dejado de emplearse como criterio en el nuevo sistema de clasificación. Aunque la Diabetes mellitus tipo 1 se desarrolla con más frecuencia antes de los 30 años, puede producirse un proceso de destrucción autoinmunitaria de las células beta a cualquier edad. De hecho, se estima que entre 5 y 10% de las personas que padecen Diabetes mellitus después de los 30 años tiene Diabetes mellitus tipo 1. De modo similar, aunque es más típico el desarrollo de Diabetes mellitus tipo 2 con el paso de los años, también se da en niños, en especial en adolescentes obesos (3).

OTROS TIPOS DE DM

Otras causas de Diabetes mellitus son defectos genéticos específicos de la secreción o acción de la insulina, alteraciones metabólicas que trastornan la secreción de insulina y un sinnúmero de situaciones que alteran la tolerancia a la glucosa. La diabetes de tipo adulto de comienzo en la juventud (MODY) es un subtipo de Diabetes mellitus que se caracteriza por herencia autosómica dominante, comienzo precoz de la hiperglucemia y trastorno de la secreción de insulina. Las mutaciones del receptor de insulina causan un grupo de trastornos poco frecuentes caracterizados por resistencia grave a la insulina. La Diabetes mellitus puede ser el resultado de enfermedad exocrina pancreática cuando se destruye gran parte de los islotes pancreáticos (>80%). Las hormonas que antagonizan la acción de la insulina pueden producir Diabetes mellitus. Por este motivo, la Diabetes mellitus es a menudo una manifestación de ciertas endocrinopatías, como acromegalia y síndrome de Cushing. La destrucción de los islotes pancreáticos se ha atribuido a infecciones víricas, pero son una causa extremadamente rara de Diabetes mellitus. La rubéola congénita incrementa en gran medida el riesgo de Diabetes mellitus; sin embargo, la mayoría de estos individuos también poseen inmunomarcadores que indican destrucción autoinmunitaria de las células beta (4).

DIABETES GESTACIONAL

Durante muchos años, ha definido como Diabetes gestacional ha cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio o reconocimiento por primera vez durante el embarazo. A medida la obesidad ha aumentado la diabetes en mujeres de edad fértil también y el número de embarazadas con diabetes tipo 2 sin diagnosticar se ha incrementado. Aproximadamente el 7% de todos los embarazos (que van desde 1 hasta 14%, dependiendo en la población estudiada y las pruebas diagnósticas empleadas) son complicados por Diabetes mellitus gestacional, resultando en más de 200.000 casos al año (5). El aumento de estrógenos y progesterona produce hiperplasia de las células β del páncreas, y por consiguiente se afecta el metabolismo de los carbohidratos, aumentando la secreción de insulina. Se produce un aumento del glucógeno tisular, del consumo de glucosa periférica y un descenso en la gluconeogénesis hepática, por lo que, conforme progresa el embarazo, la glucosa sanguínea materna disminuye y aumentan los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos; además, disminuye la respuesta insulínica a la glucosa, lo cual conduce a hipoglucemia en ayuno, aumento de los lípidos plasmáticos e hipoaminoacidemia. Durante la segunda mitad del embarazo (24-28 semanas), el metabolismo de los carbohidratos se afecta al aumentar la producción de somatostatina coriónica humana placentaria, prolactina, cortisol y glucagón, lo que contribuye a producir menor tolerancia a la glucosa y mayor resistencia a la insulina (6).

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia mundial de la Diabetes mellitus se ha incrementado en grado impresionante durante los dos últimos decenios. De manera similar, están aumentando también las tasas de prevalencia de la alteración de la glucosa en ayunas. Aunque la prevalencia tanto de la Diabetes mellitus tipo 1 como de la tipo 2 está aumentando en todo el mundo, cabe esperar que la del tipo 2 aumente con más rapidez en el futuro a causa de la obesidad creciente y la reducción de la actividad física. La Diabetes mellitus se incrementa con la edad. En el año 2000 se estimaba que la prevalencia de la diabetes era de 0.19% en personas menores de 20 años, y de 8.6% en las mayores de esa edad. En los individuos de más de 65 años la prevalencia de Diabetes mellitus fue de 20.1%. La prevalencia es semejante en varones y mujeres dentro de la mayor parte de los grupos de edad, pero es ligeramente más elevada en los varones mayores de 60 años. Existe considerable variabilidad geográfica en la incidencia de diabetes de tipo 1 y tipo 2. Por ejemplo, Escandinavia tiene la tasa máxima del tipo 1 (en Finlandia, la incidencia por año es de 35/100 000). La frecuencia de Diabetes mellitus de tipo 1 es mucho más baja en la cuenca del Pacífico (en Japón y China, la incidencia anual es de uno a tres por 100 000); Europa (norte) y Estados Unidos comparten una frecuencia intermedia (ocho a 17/100 000 por año). Se piensa que buena parte del aumento del riesgo de Diabetes de tipo 1 es el reflejo de la frecuencia de alelos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de alto riesgo en grupos étnicos de diferentes zonas geográficas. La prevalencia de Diabetes mellitus de tipo 2 y su precursora, la alteración de glucosa en ayuna, es máxima en determinadas islas del Pacífico, intermedia en países como India y Estados Unidos, y relativamente baja en Rusia y China. Es probable que esta variabilidad se deba tanto a factores genéticos como ambientales. La prevalencia de la Diabetes mellitus varía también entre las diferentes poblaciones étnicas dentro de un país determinado. En el año 2000, la prevalencia de la Diabetes mellitus en Estados Unidos fue de 13% en afroestadounidenses, 10.2% en hispanoestadounidenses, 15.5% en nativos (amerindios y esquimales de Alaska) y 7.8% en blancos no hispanos. El inicio de la Diabetes mellitus tipo 2 ocurre, en promedio, a edad más temprana en los grupos étnicos distintos del blanco no hispano (1).

En México existen más de cuatro millones de personas enfermas, de las cuales poco más de un millón no han sido diagnosticadas¹. El tipo de diabetes más frecuente en la población mundial y en particular en la población mexicana es la de tipo 2. En general, la frecuencia de la correspondiente al tipo 1 es de 5 a 10%, la de tipo 2 varía entre 80 y 90%, del cual, entre 5 y 10 % corresponde a la denominada MODY y otro 5-10% se produce por diversos desórdenes genéticos (6).

ASPECTOS GENÉTICOS

Una de las claves para entender la causa de la enfermedad es el análisis de loci de susceptibilidad, es decir, aquellos genes con una marca genética específica (alelo polimórfico) que se presenten con mayor frecuencia en pacientes que en controles, ya que una asociación significativa de este tipo facilita la detección de personas con mayor riesgo para desarrollar la enfermedad. El progreso en la identificación de mutaciones han derivado en el estudio de los llamados genes candidatos, y como en la diabetes es obvia la importancia de la acción de la insulina, los genes que la codifican, así como los de sus receptores, son los que se investigan intensamente. En la diabetes tipo 1, el locus primariamente involucrado está representado por genes del complejo HLA, los cuales codifican antígenos de clase I y II, involucrados en la discriminación entre lo propio y lo

extraño, así como en la inducción y regulación de las respuestas celulares y humorales. El modelo de riesgo que se ha propuesto corresponde a la participación de varios genes, cada uno con un efecto moderado, pero que actúan en forma aditiva, es decir, es un modelo que se refiere a una herencia de tipo poligénico. Se ha demostrado que al menos 17 regiones cromosómicas pueden estar ligadas a la susceptibilidad para adquirir dicha enfermedad, sin embargo la principal asociación se refiere a 2 genes, uno correspondiente al HLA (particularmente en la región IDDM1 de la clase II), el cual representa entre un 40-50% de riesgo para heredar la afección y el otro gen es el que codifica la insulina en la región IDDM2 constituido por un número variable de polinucleótidos repetidos en tándem. Los genes del HLA se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) y la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1 se han relacionado con polimorfismos de los antígenos HLA (alelos DR3, DR4 DQ). El locus (INS-VNTR) de la región IDDM2, se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.5), y sus modificaciones se relacionan con alteraciones en la expresión del gen de la insulina. La diabetes tipo MODY se caracteriza por una herencia autosómica dominante y una temprana edad de aparición. En esta variante se han detectado mutaciones en el gen de la glucocinasa y en los factores transcripcionales, como el factor nuclear hepático (HNF-1 α , HNF-4 α , HNF-1 β y HNF-3 β), así como en el factor promotor de insulina (IPF-1). Estas alteraciones resultan en un defecto en la síntesis ó secreción de la insulina. Los genes involucrados se encuentran en diversos loci cromosómicos, el MODY1/HNF-4 α en el brazo largo del cromosoma 20 (20q12-q13.1), el MODY2/glucocinasa en el brazo corto del cromosoma 7 (7p15-p13), el MODY3/HNF-1 α en el brazo largo del cromosoma 12 (12q24.2), MODY4/IPF-1 en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12.1), MODY 5/HNF-1 β en 17cen-q21.3, MODY6/HNF-3 β en el brazo corto del cromosoma 20 (20p11). Los estudios sobre la diabetes tipo 2 están encaminados a conocer la frecuencia de la enfermedad en distintas poblaciones, entre los familiares del paciente, así como la aparición por edad y sexo. Esta enfermedad no sigue un patrón de herencia mendeliana específico, pero como en la diabetes tipo 1 se ha sugerido que en su desarrollo participan genes de susceptibilidad. En la búsqueda de estos genes se han estudiado diversas regiones cromosómicas, microsatélites y cambios en la secuencia nucleotídica de genes que codifican proteínas involucradas en la señalización para el control de la glucosa. En este sentido el escrutinio de la tolerancia a la glucosa en más de 4,000 individuos en Suecia y Finlandia, mostró que los sujetos con los niveles más bajos de insulina presentaron un ligamiento (alelos que coheredan con alta frecuencia)³² con el cromosoma 12 cerca de la región de D12S1349, en la cual está un gen relacionado con MODY 3 (el NIDDM2), por lo que se ha sugerido la existencia de varios alelos en dicho gen. Por otra parte el examen en 716 hermanos afectados provenientes de 477 familias finlandesas, mostró de dos genes ubicados en el cromosoma 20 con el desarrollo de la diabetes tipo 2,³⁴ además estudios efectuados en poblaciones México- Americanas señalaron una asociación de la enfermedad con polimorfismos en los cromosomas 2, 6, 10, 11 y 15. Para entender el papel de la genética en el desarrollo de la diabetes tipo 2, se han estudiado genes que codifican para las proteínas que participan en la incorporación y el metabolismo de la glucosa, así como en la señalización y secreción de la insulina. Al respecto se han demostrado polimorfismos en genes del sustrato del receptor de la insulina (IRS), en factores transcripcionales, como el PPAR- γ y la calpaína 10; en cambio, no se han encontrado variaciones en el gen de la insulina, el receptor de la insulina (IR) y los transportadores de glucosa (GLUTs) (6).

DIAGNÓSTICO

El National Diabetes Data Group y la Organización Mundial de la Salud han propuesto criterios diagnósticos para la Diabetes mellitus basados en las siguientes premisas: 1) el espectro de la glucosa plasmática en ayunas y la reacción a una carga oral de glucosa varían entre los individuos normales, y 2) la Diabetes mellitus se define como nivel de glucemia al que ocurren las complicaciones específicas de la diabetes más que como desviaciones a partir de una media basada en la población. Por ejemplo, la prevalencia de la retinopatía en los amerindios estadounidenses (específicamente los pimas) empieza a incrementarse a una glucosa plasmática en ayunas que pasa de 6.4 mmol/L (116 mg/100 ml). Síntomas de diabetes más concentración de glucosa sanguínea al azar 11.1 mmol/L (200 mg/100 ml) o bien Glucosa plasmática en ayunas 7.0 mmol/L (126 mg/100 ml) o bien Glucosa plasmática a las 2 h 11.1 mmol/L (200 mg/100 ml) durante una prueba de tolerancia a la glucosa. La tolerancia a la glucosa se clasifica en tres categorías con base en la glucosa plasmática en ayunas: 1) la glucosa plasmática en ayunas menor de 5.6 mmol/L (100 mg/100 ml) se considera normal, 2) la glucosa plasmática en ayunas de 5.6 mmol/L o mayor (100 mg/100 ml) pero menor de 7.0 mmol/L (126 mg/100 ml) se define como alteración de la glucosa en ayunas y 3) la glucosa plasmática en ayunas de 7.0 mmol/L o más (126 mg/100 ml) justifica establecer el diagnóstico de Diabetes mellitus. La alteración de la glucosa en ayunas es equivalente a la intolerancia a la glucosa que se define como concentraciones plasmáticas de glucosa de 7.8 a 11.1 mmol/L (140 a 200 mg/100 ml) 2 h después de recibir una carga oral de glucosa de 75 g. Los individuos con alteración de la glucosa en ayunas o intolerancia a la glucosa están en riesgo sustancial de desarrollar Diabetes mellitus de tipo 2 (40% de riesgo durante los siguientes cinco años) y enfermedad cardiovascular. Los criterios revisados de diagnóstico de la Diabetes mellitus resaltan que la glucosa plasmática en ayunas es el método más fiable y cómodo de diagnóstico de Diabetes mellitus en sujetos asintomáticos. Una concentración de glucosa plasmática 11.1 mmol/L (200 mg/100 ml) tomada al azar y acompañada de los síntomas clásicos de Diabetes mellitus (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) basta para el diagnóstico de Diabetes mellitus. La prueba de sobrecarga oral de glucosa, aunque sigue siendo un método válido de diagnóstico de Diabetes mellitus, no se recomienda como parte de la atención sistemática (7). En los últimos reportes señalan determinación de hemoglobina A1C (A1C) > 6.5% como prueba diagnóstica de Diabetes mellitus. Aunque existe correlación firme entre las elevaciones de la glucosa plasmática y la A1C, las relaciones entre glucosa plasmática en ayuna y A1C en individuos con tolerancia normal o intolerancia ligera a la glucosa son menos claras. El diagnóstico de Diabetes mellitus tiene implicaciones profundas para el individuo desde los puntos de vista médico y financiero. Por lo anterior, deben satisfacerse estos criterios diagnósticos antes de confirmar que el individuo experimenta Diabetes mellitus. Deben persistir las anomalías indicadoras de diabetes en estudios repetidos antes de establecer el diagnóstico definitivo de esta enfermedad, a menos que se encuentren trastornos metabólicos agudos o concentración plasmática de glucosa notablemente elevada. Los criterios revisados permiten además eliminar el diagnóstico de Diabetes mellitus en las situaciones en las que la glucosa plasmática en ayunas se normaliza (1).

COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES MELLITUS

La cetoacidosis diabética constituye todavía una causa importante de morbilidad en pacientes diabéticos mal tratados o inadecuadamente instruidos. La incidencia anual varía entre 4-8 episodios por cada 1000 pacientes al año y es causa del 20 al 30% de las formas de

presentación de una diabetes tipo 1 e inicialmente se caracteriza por una producción aumentada de cuerpos cetónicos con elevadas concentraciones plasmáticas de los ácidos acetoacéticos e hidroxibutírico. Esta entidad y el Estado hiperosmolar hiperglucémico representan dos extremos en el espectro de cuadros de descompensación severa de la Diabetes mellitus siendo de las principales causas para la admisión en el hospital de pacientes con diabetes y están catalogadas entre las emergencias endocrinometabólicas que pueden requerir manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos. La tasa de mortalidad en los pacientes con Cetoacidosis diabética es de menos del 5% en centros experimentados mientras que la tasa de mortalidad en pacientes con Estado hiperosmolar hiperglucémico permanece elevada en aproximadamente un 15% de los casos y su pronóstico es peor en extremos de la vida y en presencia de coma e hipotensión (8).

La cetoacidosis diabética es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus tipo 1. Fue descrita en 1886 por Derescheld. Se presenta en 35 a 40% de niños y adolescentes en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. Adultos jóvenes y adolescentes con otros tipos de diabetes también pueden presentar cetoacidosis al momento del diagnóstico (9).

La cetoacidosis es un estado de severidad metabólica caracterizada por: hiperglucemia mayor de 250 mg/dL, cetonuria mayor de 3 mmol/L, pH menor de 7.3 y bicarbonato menor de 18. Se produce por una alteración en el metabolismo de las grasas, carbohidratos y proteínas, como resultado de una deficiencia absoluta o relativa de insulina con exceso de hormonas contrarreguladoras. Las hormonas contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento) se elevan frecuentemente durante los momentos de enfermedad, infección o estrés y la cetoacidosis puede ser precipitada por estos eventos (10).

PATOGÉNESIS DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Cuando existe deficiencia de insulina, los niveles elevados de glucagón, catecolaminas y cortisol estimulan la producción hepática de glucosa, originando un incremento en la glucogenólisis y gluconeogénesis. La hipercortisolemia puede generar incremento en la proteólisis y provee aminoácidos precursores para la gluconeogénesis. La combinación del incremento en la producción hepática de glucosa y disminución en la captación periférica son los principales trastornos responsables de la hiperglucemia en la cetoacidosis, la cual origina glucosuria, diuresis osmótica y deshidratación (11). La insulinopenia y la activación de hormonas contrarreguladoras activan la lipasa que incrementa los triglicéridos y ácidos grasos libres, que son captados por el hígado y se transforman en cuerpos cetónicos. El proceso de cetogénesis es estimulado por el incremento en los niveles de glucagón. Esta hormona activa la enzima carnitinpalmoiltransferasa que permite que los ácidos grasos libres se transformen en coenzima A, la cual cruza la membrana mitocondrial después de su esterificación a carnitina. Esta esterificación es revertida por la carnitinpalmoiltransferasa II para formar acil coenzima A y entra al ciclo β -oxidativo para producir acetil coenzima A. Esta acción es mediada por la acetil Coenzima A carboxilasa a malonil Coenzima A que es el primer intermediario en la vía de la lipogénesis. En la cetoacidosis, gran parte de la acetil coenzima A es utilizada en la síntesis de ácido β -hidroxibutírico y ácido acetoacético. El acetoacetato es convertido en acetona a través de la descarboxilación espontánea no enzimática en relación lineal a su concentración. El ácido β -hidroxibutírico, ácido acetoacético y la acetona son filtrados por el riñón y parcialmente excretados en la orina. La acidosis es secundaria a la sobreproducción de ácido β -hidroxibutírico y acetoacético. En condiciones fisiológicas de pH, estos dos cetoácidos se disocian completamente y el exceso de hidrogeniones se une al bicarbonato, originando un descenso en los niveles séricos del

mismo. Los cuerpos cetónicos circulan en forma aniónica, lo cual origina el desarrollo de acidosis de anión gap elevado, característico de la cetoacidosis. El anión gap puede ser calculado utilizando la siguiente fórmula: $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$. De acuerdo con esta fórmula, el anión gap es $12 (\pm 2 \text{ DS})$. En condiciones normales, los niveles de ácido β -hidroxibutírico son dos a tres veces mayores que los del ácido acetoacético, la diferencia refleja el estado redox mitocondrial. La acidosis metabólica induce hiperventilación a través de estimulación de quimiorreceptores periféricos y del centro respiratorio a nivel cerebral. Esto origina una disminución en la presión parcial de dióxido de carbono que compensa la acidosis metabólica. Existe elevación de prostaglandinas I₂ y E₂ (PGI₂, PGE₂) que son generadas en el tejido adiposo y producen vasodilatación durante la cetoacidosis (12). La hiperglucemia origina diuresis osmótica y pérdida severa de líquidos. El déficit total de agua en la cetoacidosis puede llegar a ser de cinco a siete litros y representa 10 a 15% del déficit total del peso. Cuando los niveles de glucosa son cercanos a 600 mg/dL, la tasa de filtración glomerular se reduce 25%. En casos de hiperglucemia severa, mayor de 800 mg/dL, se reduce 50%, aproximadamente, como resultado de una deshidratación severa. El déficit de sodio en la cetoacidosis es de 5 a 13 mmol/kg y de cloro de 3 a 7 mmol/kg. Inicialmente, el incremento en la concentración de glucosa se restringe al espacio extracelular que permite el paso de agua del espacio intracelular al extracelular e induce dilución de las concentraciones plasmáticas de sodio. Al incrementarse la concentración de glucosa plasmática se produce diuresis osmótica con pérdida de agua y sodio urinarios, y disminuye la resorción a nivel del túbulo distal; sin embargo, es mayor la pérdida de agua que de sodio. La concentración de sodio en plasma debe corregirse ante un estado de hiperglucemia, adicionando 1.6 meq/L de sodio por cada incremento en la glucosa mayor de 100 mg/dL. Las concentraciones de sodio también pueden encontrarse ficticiamente disminuidas ante una hiperlipidemia severa. La cetoacidosis también se asocia con una disminución profunda de potasio, de 3 a 15 mmol/kg; sin embargo, la concentración de potasio suele ser normal o elevada en el momento del diagnóstico. La hiperglucemia origina pérdida de agua y potasio del espacio intracelular al extracelular. El cambio en el potasio está dado por: acidosis, proteólisis intracelular e insulinoopenia. La disminución de potasio es originada por las pérdidas urinarias excesivas, secundarias a diuresis osmótica; esto permite que se desarrolle un incremento en la actividad secretora de potasio a nivel de la nefrona distal. Por otro lado, incrementan los niveles de aldosterona, secundarios a la deshidratación. El fosfato, magnesio y calcio se eliminan por la orina durante la cetoacidosis; en promedio se pierden de 1 a 2 mmol/kg. La hipofosfatemia es el resultado de la disminución en los niveles de 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG) y puede alterar el transporte de oxígeno demostrado en la curva de disociación de la hemoglobina del eritrocito (10).

FACTORES PRECIPITANTES

Las infecciones son los factores precipitantes de mayor importancia para el desarrollo de cetoacidosis. La infección es la primera manifestación previa al diagnóstico de diabetes mellitus en 20 a 25% de los casos. La falta en la administración de insulina, en pacientes ya conocidos diabéticos precipita la cetoacidosis diabética en 21 a 49%. Los pacientes que utilizan bomba de infusión subcutánea de insulina pueden desarrollar cetoacidosis, secundaria a una obstrucción del catéter y problemas técnicos de la bomba. Con más frecuencia se presenta en sujetos con trastornos de personalidad y de alimentación. Otros factores precipitantes son infartos silenciosos, accidentes cerebrovasculares, isquemia mesentérica, pancreatitis aguda, uso de esteroides, tiazidas, bloqueadores de los canales de calcio, propranolol y fenitoína. En dos a 10% de los casos, no se encuentran factores precipitantes (13).

Aun cuando la Cetoacidosis diabética ocurre mas frecuentemente en pacientes con Diabetes mellitus Tipo 1 también puede ocurrir en sujetos con Diabetes mellitus tipo 2 y generalmente se presenta en el caso de los adultos en sujetos jóvenes entre 28 y 38 años²; en niños la Cetoacidosis ocurre en 25 a 40% de los debutantes con esta enfermedad (8).

DIAGNÓSTICO DE CETOACIDOSIS

Característicamente encontramos la cetoacidosis en pacientes jóvenes quienes muchas veces debutan de esta forma de una Diabetes mellitus tipo 1 sin embargo se puede presentar en pacientes de cualquier edad y que cursen con Diabetes mellitus tipo 2. Estos pacientes ingresan generalmente con alteraciones del nivel de conciencia que van desde la simple desorientación y somnolencia hasta el estupor y el coma. Así mismo conseguimos un sui generis aliento con olor a manzanas, expresión esta, descrita por varios autores como feto cetónico. Es muy frecuente la presencia de un patrón ventilatorio profundo y variable en cuanto a frecuencia producto de una marcada acidosis metabólica conocido como respiración de Kussmaul que aun cuando no es patognomónico de la cetoacidosis le es muy característico. Este tipo de respiración puede llegar a confundir al medico al interpretarlo como una disfunción primaria de tipo respiratorio. De allí que es sumamente importante el examen clínico del paciente en búsqueda de agregados respiratorios y el auxilio paraclínico con medición de niveles de saturación por pulsioximetría, gasometría arterial y radiología torácica que nos ayude a identificar dicho patrón o a descartar un cuadro infeccioso respiratorio asociado o causal de la misma cetoacidosis. Se describe un típico dolor abdominal difuso que también tiende a desorientar al medico hacia un cuadro abdominal agudo pero que muchas veces desaparece al estabilizar clínicamente al paciente. No obstante es importante descartar patologías abdominales como la pancreatitis, apendicitis y colecistitis aguda entre otros. Los vómitos y la poliuria muy frecuentes llevan a la deshidratación del individuo a extremos tales que pueden desencadenar hipovolemia franca que a su vez desencadena hipotensión, oliguria e insuficiencia renal aguda asociados a mal pronóstico en estos sujetos (13). Tal vez los datos mas orientadores y fáciles de obtener son los niveles de glicemia (entre 250 y 300 mg/dl) y la presencia de cuerpos cetónicos en orina, los que asociados a un pH < 7.3, un Bicarbonato Serico < 18 mEq/lit; cuerpos cetónicos positivos y a la clínica antes mencionada nos ayudan a plantear el diagnostico de cetoacidosis (10). Se sugiere la realización de determinaciones analíticas como hematocrito, hemoglobina, cuenta y fórmula leucocitaria para evidenciar el nivel de hemoconcentración y la asociación de procesos infecciosos; urea y creatinina para identificar la eventual retención de cuerpos azoados; niveles amilasa y lipasa séricas en búsqueda de pancreatitis en cuadros dolorosos abdominales severos; gasometría arterial, sodio y cloro en sangre para el calculo del anion gap a fin de hacer evidente la presencia de una acidosis metabólica de anion gap elevado típica de Cetoacidosis (13).

CLASIFICACIÓN POR SEVERIDAD (13)

	Leve	Moderada	Severa
Glucosa en plasma (mg/dl)	>250	>250	>250
pH arterial	7.25 a 7.30	7.00 a 7.24	<7.00
Bicarbonato sérico(mEq/L)	15 a 18	10 a <15	<10
Cetonas en orina	Positivo	Positivo	Positivo
Cetonas en suero	Positivo	Positivo	Positivo
Anion Gap	>10	>12	>12
Alteraciones mentales	Alerta	Confuso	Estupor/coma

ANORMALIDADES DE LABORATORIO

Es fundamental diagnosticar a tiempo la cetoacidosis diabética, lo que permite iniciar rápidamente el tratamiento. La cetoacidosis se caracteriza por hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica (con aumento de la brecha aniónica) además de algunas otras alteraciones metabólicas secundarias. En ocasiones está elevada sólo en grado mínimo la glucosa sérica. Es frecuente que el bicarbonato sérico sea <10 mmol/L, y el pH arterial oscile entre 6.8 y 7.3, dependiendo de la gravedad de la acidosis. A pesar del déficit de potasio corporal total, es frecuente que en el momento de la presentación el potasio sérico esté en el límite alto de la normalidad o ligeramente elevado, como consecuencia de la acidosis. También están disminuidas las reservas totales de sodio, cloruro, fósforo y magnesio, pero su valor sérico no lo refleja con precisión. El decremento de volumen intravascular se refleja en un ascenso del nitrógeno de la urea sanguínea y de la creatinina sérica. Las determinaciones de creatinina sérica pueden estar falsamente elevadas debido a una interferencia provocada por el acetoacetato. También se encuentran a menudo leucocitosis, hipertrigliceridemia e hiperlipoproteinemia. La hipermilaseemia se ha informado en el 21-79% de los pacientes con Cetoacidosis; sin embargo, existe poca correlación entre la presencia, grado o tipo de isoenzima de hiperamilaseemia. En la cetoacidosis la amilasa suele ser de origen salival y no es diagnóstica de pancreatitis. Debe efectuarse determinación de la lipasa sérica si se sospecha pancreatitis, sin embargo esta puede estar elevada, sin presentar el paciente pancreatitis. El sodio sérico medido está disminuido como consecuencia de la hiperglucemia [el sodio sérico disminuye 1.6 meq (1.6 mmol/L) por cada 100 mg/100 ml (5.6 mmol/L) de ascenso de la glucosa sérica]. Un valor de sodio sérico normal en caso de cetoacidosis indica un déficit de agua más profundo. En unidades "convencionales", la osmolalidad sérica calculada $[2 \times (\text{sodio sérico}) + \text{glucosa plasmática (mg/100 ml)}/18$ está ligera o moderadamente elevada, aunque en un grado menor que en caso del estado hiperosmolar. En la cetoacidosis, el cuerpo cetónico hidroxibutirato se sintetiza tres veces más rápido que el acetoacetato; sin embargo, es éste el que se detecta de manera preferencial con un reactivo de uso frecuente en la detección de cetosis (nitroprusiato). Existen concentraciones importantes de cetonas séricas (por lo común positivas a una dilución de 1:8 o más). A menudo se utiliza una pastilla o barra de nitroprusiato para detectar cetonas en orina; ciertos fármacos, como captopril o penicilamina, pueden provocar reacciones falsamente positivas. Los valores séricos o plasmáticos de hidroxibutirato reflejan con más precisión el verdadero valor corporal de cetonas. El espectro de alteraciones metabólicas de la Cetoacidosis comienza con acidosis ligera, en la cual una hiperglucemia moderada evoluciona hacia

parámetros de mayor gravedad. No necesariamente existe correlación estrecha entre el grado de acidosis y la hiperglucemia, porque diversos factores influyen en el nivel de hiperglucemia (ingestión oral, glucosuria). La cetonemia es un dato sistemático en la cetoacidosis, y la diferencia de la hiperglucemia simple. El diagnóstico diferencial de la cetoacidosis incluye cetoacidosis por inanición, cetoacidosis alcohólica (bicarbonato >15 meq/L) y otras acidosis con aumento de la brecha aniónica (13).

Antecedentes

La cetoacidosis se acompaña de un cuadro clínico caracterizado por poliuria, polidipsia, dolor abdominal, náusea y vómito que se presentan por la acidosis o por la disminución en la perfusión mesentérica y puede confundirse con un abdomen agudo quirúrgico. La respiración de Kussmaul con aliento cetósico es típica de la cetoacidosis, así como la deshidratación, pérdida aguda de peso, taquicardia, debilidad, alteraciones visuales, somnolencia, hipotermia, hipotensión, hiporreflexia y alteraciones de la conciencia. De acuerdo a algunos reportes, se puede encontrar hipotensión ortostática y choque, el cual se presenta en casos de edema cerebral. Los hallazgos típicos de laboratorio y que son los criterios diagnósticos de cetoacidosis diabética son: glucemia mayor de 250 mg/dL, pH menor de 7.3, ya sea en sangre venosa o arterial, bicarbonato menor de 18 mmol/L, cetonemia y/o cetonuria. La gran mayoría de pacientes cursan con leucocitosis severa, alrededor de 40,000 a 60,000/ mm³ con predominio de neutrófilos, secundaria a estrés y deshidratación. Se encuentran elevados los niveles de amilasa que representan la actividad enzimática de tejidos extrapancreáticos como la glándula parótida.

Se ha observado que los pacientes con cetoacidosis pueden cursar con elevación de los niveles séricos de lipasa; sin que dicha elevación se deba interpretar como un proceso de pancreatitis intercurrente, en la mayoría de los casos. En estudios prospectivos se ha encontrado una prevalencia de únicamente 2% entre los pacientes que cursan con cetoacidosis e hiperlipasemia. Sin embargo, esta prevalencia no se ha estudiado en nuestro país, y varias instituciones de salud la elevación de la lipasa y dolor abdominal en el contexto de un paciente con cetoacidosis, representa errores en la interpretación y dudas diagnósticas respecto a la presencia de pancreatitis aguda concomitante. Por lo que este tema debe ser estudiado con mayor detalle (14).

Planteamiento del problema

La elevación de enzimas pancreáticas como lipasa es común en pacientes con cetoacidosis diabética; sin embargo, no siempre reflejan un daño pancreático concomitante, por lo que se debe interpretar con cautela. Esto representa un tema de errores diagnósticos, ya que la pancreatitis es una causa de descompensación diabética, por lo que su presencia también se debe sospechar; así también, los pacientes sin pancreatitis pueden cursar con dolor abdominal, puntos pancreáticos dolorosos e hiperlipasemia. Aunque los mecanismos patogénicos no son muy claros, es posible que la elevación de la lipasa se presente en relación con la severidad de la cetoacidosis. En México, no se conoce la frecuencia de cetoacidosis e hiperlipasemia en ausencia de pancreatitis aguda; por lo que en este estudio se diseñó para conocer la frecuencia y determinar la posible relación entre la severidad de la cetoacidosis y los niveles de lipasa sérica.

Pregunta de investigación

¿Existe correlación entre la severidad de la cetoacidosis y los niveles de lipasa?

Justificación

La cetoacidosis diabética es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus. Dentro de las alteraciones frecuentes en exámenes de laboratorio podemos encontrar elevación de amilasa y lipasa que asociado al cuadro clínico, puede confundirse con pancreatitis, sin estar esta realmente presente. Por otro lado, es posible que los niveles séricos de enzimas pancreáticas se relacionen con la severidad de la cetoacidosis; aunque esta propuesta tenga un sustento fisiopatológico razonable, todavía no existen estudios que lo evalúen.

Hipótesis

a) Nula (H0):

No existe correlación entre la severidad de cetoacidosis y los niveles de lipasa sérica.

b) Alternativa (H1):

Existe correlación entre la severidad de cetoacidosis y los niveles de lipasa sérica.

Objetivos

General:

Determinar la correlación entre la severidad de cetoacidosis y los niveles séricos de lipasa

Específicos:

- Determinar la severidad de cetoacidosis.
- Determinar los niveles séricos de lipasa.
- Determinar la relación entre la severidad de cetoacidosis y los niveles de lipasa.
- Analizar otros factores relacionados con la elevación sérica de lipasa.

Material y métodos

a) Diseño o tipo de estudio:

Estudio transversal, analítico y comparativo.

b) Definición de variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	FUENTE	DEFINICIÓN		ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
		Conceptual	operativa		
Género	Evaluación clínica y exploración física	Papel bio-psico-social que caracteriza a un individuo como hombre o mujer	La misma	Cualitativa nominal	masculino femenino
Edad	Interrogatorio directo	Tiempo (años) transcurridos desde el nacimiento hasta el momento actual	La misma	Cuantitativa discreta	Tiempo en años
SEVERIDAD DE LA CETOACIDOSIS	VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO	Estado de conciencia, parámetros gasométricos (pH, HCO ₃ , brecha aniónica), glucosa plasmática y cetonuria.	La misma	Cualitativa ordinal	Leve Moderada Severa
Lipasa	Resultado de laboratorio	Nivel sérico de lipasa reportado por el laboratorio clínico	La misma	Cuantitativa discreta	Valor de lipasa en UI / L

Selección de la muestra.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de cetoacidosis diabética
2. Edad entre 16 a 70 años.
3. Causa precipitantes: mal apego terapéutico, sepsis, intoxicación etílica.
4. Cualquier nivel de lipasa sérica.

Criterios de no inclusión

1. Pancreatitis como causa precipitante.
2. Pacientes con pancreatitis aguda o crónica
3. Pacientes con úlcera gástrica perforada
4. Pacientes con patología de la glándula parótida
5. Pacientes con alteraciones del conducto pancreático

Criterios de interrupción

1. Solicitud del paciente de no continuar en el estudio

Criterios de exclusión o eliminación

1. Pacientes sin datos suficientes para el análisis.
2. Pacientes confirmados tardíamente con pancreatitis aguda.
3. Solicitud expresa del paciente.

Tipo de muestreo

Pacientes consecutivos, hospitalizados en Hospitales de la SSDF, con diagnóstico de cetoacidosis diabética, sin co-existencia de pancreatitis u otra condición que potencialmente eleva la lipasa sérica.

Cálculo del tamaño de muestra***Fórmula para cálculo de tamaño de muestra en estudios transversales***

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 \cdot (p(1-p))}{d^2}$$

donde:

n = cálculo del tamaño de muestra.

$Z_{\alpha/2}$ = valor Z del error alfa con una confianza de 95%, asignando a alfa = 0.05

p = prevalencia poblacional esperada para el evento en estudio (de acuerdo a reportes previos).

d = diferencia entre el valor de prevalencia poblacional esperada y el error aceptable.

Aplicación de la fórmula con datos propios

La prevalencia de hiperlipasemia en pacientes con cetoacidosis, de cualquier severidad es 2%, y se espera una variación entre cada grupo de severidad de aprox 10%. La diferencia entre la prevalencia poblacional y el error aceptable se fijó en 12%. Por lo tanto:

$$n = \frac{(1.96)^2 \cdot (0.06 (1-0.06))}{(0.12)^2} \quad n = \frac{0.2166}{0.0144} = \boxed{15}$$

Procedimientos

De acuerdo al análisis del expediente clínico, se obtuvo la información de pacientes hospitalizados, para establecer el nivel de severidad de cetoacidosis. También se determinaron los niveles séricos lipasa (considerando un nivel elevado como mayor a 38 UI / L), tanto al ingreso como en el momento del alta hospitalaria. La remisión del cuadro de dolor abdominal, el descenso temprano de las enzimas pancreáticas, y la ausencia de otras complicaciones se utilizó como parámetro para establecer la ausencia de pancreatitis.

Plan de análisis estadístico, modelo matemático que se aplicará

Para la descripción estadística de los resultados se utilizó media y desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó chi cuadrada y T student de acuerdo al tipo de variable. Para establecer las diferencias de promedio de lipasa entre cada uno de los grupos de severidad de cetoacidosis se utilizó T student y correlación mediante análisis de Pearson. Para analizar otros factores relacionados con la hiperlipasemia se utilizó el análisis de regresión múltiple.

Resultados

En el estudio se incluyó a 45 pacientes con cetoacidosis diabética, de los cuales se excluyó a 4 pacientes por haber confirmado diagnóstico de pancreatitis aguda. Finalmente se analizó a 41 pacientes, divididos en tres grupos de severidad de cetoacidosis, cuyas características demográficas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Análisis Poblacional

VARIABLE &	CAD leve n=13	CAD moderada n=14	CAD severa n=14	p
Género (♂ / ♀)	11 / 2	7 / 7	10 / 4	0.14
Edad (años)	40.5 ± 3.5	36.1 ± 3.7	40.5 ± 5.1	0.39
Tiempo enf	5.2 ± 1.0	3.5 ± 0.8	4.2 ± 1.0	0.19
pH	7.28 ± 0.036	7.24 ± 0.01	7.05 ± 0.03	< 0.001
HCO ₃	15.8 ± 0.24	12.2 ± 0.35	5.7 ± 0.61	< 0.001
Brecha aniónica	13.6 ± 0.62	18.2 ± 1.33	24.2 ± 1.24	< 0.05
Glucemia	520.9 ± 37.29	416.8 ± 24.41	569.8 ± 45.98	0.006 *
lipasa	153.6 ± 46.94	92.2 ± 30.36	41.6 ± 9.78	0.02 **

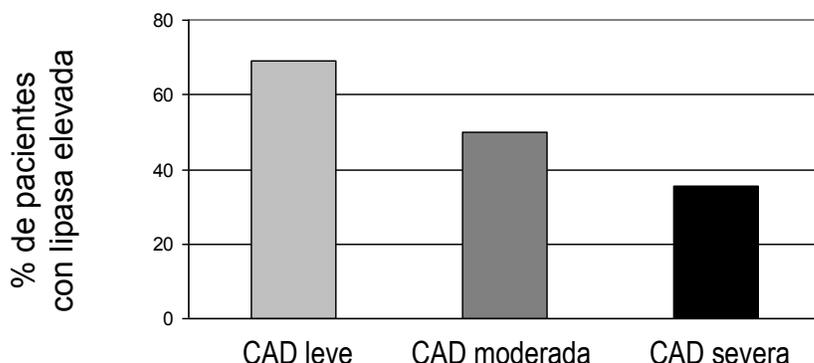
Resultados expresados como media ± desviación estándar

Análisis chi cuadrada y T student de acuerdo al tipo de variable

** diferencia estadística significativa entre CAD moderada-severa y leve-severa*

*** diferencia estadística significativa entre CAD leve-severa*

En el presente estudio se encontró una prevalencia general de hiperlipasemia de 51.2%. Esta población con lipasa sérica elevada, se distribuyó como sigue: 42.8%, 33.4% y 23.8%, en los grupos de cetoacidosis leve, moderada y severa; respectivamente.



Respecto a los niveles de lipasa sérica, solamente se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de cetoacidosis leve y severa; mientras que no se encontró diferencia al comparar los pacientes con hiperlipasemia.

Se encontró una correlación inversa entre la severidad de cetoacidosis y los niveles de lipasa sérica, con valores de $r=-0.37$, IC95% -0.07 a -0.6; $p=0.01$. En relación a las demás variables, el análisis de regresión múltiple mostró una mayor correlación con el pH ($r=0.3$), HCO_3^- ($r=0.3$) y la brecha aniónica (-0.23).

Discusión

En nuestro estudio se confirmó que la mayoría de los pacientes con cetoacidosis e hiperlipasemia no presentan pancreatitis aguda; sin embargo, 11.3% de los pacientes sí la presentaron. Esta prevalencia es discretamente mayor a la reportada en otros estudios, cuya probable explicación reside en la diversidad de causas de pancreatitis que suele presentar nuestra población en particular, mientras la población atendida en otros países quizá presenta un origen más homogéneo (15-17).

La población de estudio se puede considerar homogénea, y los grupos fueron bien diferenciados de acuerdo al análisis poblacional. Sin embargo, variables como la glucemia mostraron diferencias significativas de manera independiente, entre los tres grupos de severidad de cetoacidosis, aunque no fue origen de confusión durante el resto del análisis.

De acuerdo a nuestros resultados, la mitad de los pacientes con cetoacidosis cursan con hiperlipasemia. Existe una tendencia de correlación inversa entre los niveles de lipasa y la severidad de la cetoacidosis; que no se conserva en la población que cursa con hiperlipasemia. Esto sugiere que aunque pueda existir una relación entre la severidad de cetoacidosis y los niveles séricos de lipasa, la presencia de hiperlipasemia carece de valor como marcador de severidad de cetoacidosis.

De manera interesante, se encontró una correlación negativa entre la lipasemia y la severidad de la cetoacidosis, y otros factores que podrían contribuir de manera independiente son el pH, HCO₃ y brecha aniónica, de acuerdo al análisis de regresión múltiple. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a la relación entre la severidad de cetoacidosis y los niveles séricos de lipasa no son claros. Algunos autores han propuesto que factores como la perfusión, el lactato, el pH y la glucemia pueden jugar un papel. Incluso se ha propuesto que el nivel de acidez plasmática podría interferir con la adecuado desempeño del ensayo bioquímico para determinar la lipasa, y en consecuencia obtener resultados no reales (14, 18, 19). De cualquier forma, es claro que se requieren más estudios para conocer las causas de la elevación inespecífica de enzimas pancreáticas durante la cetoacidosis diabética.

Conclusiones

Existe una tendencia a la reducción en los niveles séricos de lipasa conforme progresa la severidad de la cetoacidosis diabética. Esta correlación inversa es inespecífica, y al momento actual carece de valor para la interpretación clínica.

Recomendaciones

Es recomendable hacer una interpretación cuidadosa de los niveles de amilasa y lipasa en los pacientes con cetoacidosis diabética. En la mayoría de los casos, estas enzimas descenderán al resolver la descompensación metabólica aguda. Mientras que la persistencia de niveles enzimáticos elevados sugiere una complicación pancreática.

Referencias bibliográficas

1. *Anonymous*. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*.2010; 33 S62: 8.
2. Thomas W. Donner, Kristin M. Flammer. Diabetes Management in the Hospital. *Med Clin N Am* 2008; 92: 407–425
3. Harrison, Kasper, Fauci. *Medicina Interna*, 16 ed, Mc Graw Hill
4. Stone MA, Camosso-Stefinovic J, Wilkinson J, de Lusignan S, Hattersley AT, Khunti K. Incorrect and incomplete coding and classification of diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2010; 27(5): 491-497.
5. Pridjian G. Update on gestational diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010; 37(2): 255-267.
6. Guzmán-Juárez N y Madrigal-Bujaidar E. Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus. *Bioquimia* 2003; 28(2):14-23.
7. Patel P and Macerollo A. Diabetes Mellitus: Diagnosis and Screening. *Am Fam Physician*. 2010; 81(7): 863-870.
8. Bracho F. Cetoacidosis Diabética. *Medicrit* 2005; 2(1): 9-16.
9. Tavera Hernández M, Coyote Estrada N. Cetoacidosis diabética. *An Med (Mex)* 2006; 51 (4): 180-187.
10. Trachtenbarg DE. Diabetic Ketoacidosis. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1705-1714.

11. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Belanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoe JM, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003; 168 (7): 859-866.
12. Magee M, Bhatt B. Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill. Management of decompensated diabetes. *Crit Car Clin* 2001; 17: 1.
13. Abbas E, Kitabchi, Ebenezer A, Nyenwe. Hyperglycemic Crises in Diabetes Mellitus: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 725–751.
14. Haddad NG, Croffie JM, Eugster EA. Pancreatic enzyme elevations in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145 (1):122-124.
15. Sánchez-Lozada R, Acosta-Rosero AV, Chapa-Azuela O, Hurtado-López LM. Etiology on determining the severity of acute pancreatitis. *Gac Med Mex* 2003; 139: 27-31.
16. Sánchez-Ramírez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martínez S, Sánchez-Corona J, Villa-Gómez A, Macías-Rosales R. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors. *Acta Paediatr* 2007; 96: 534-537.
17. Nøjgaard C, Bendtsen F, Matzen P, Becker U. The aetiology of acute and chronic pancreatitis over time in a hospital in Copenhagen. *Dan Med Bull* 2010; 57: A4103.
18. Quiros JA, Marcin JP, Kuppermann N, Nasrollahzadeh F, Rewers A, DiCarlo J, et al. Elevated serum amylase and lipase in pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 418-422.
19. Rizvi AA. Serum amylase and lipase in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3193-3194.

ANEXOS

Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	2008	2009	2010	2011
Datos del expediente clínico Toma de muestras	X	X		
Captura resultados en base de datos		X		
Análisis de datos		X	X	
Preparación del trabajo para tesis / publicación			X	X

Carta de consentimiento informado

México D. F., a

Día	Mes	Año

A quien corresponda.

Yo _____ acepto libre y voluntariamente participar en el estudio: " **RELACIÓN ENTRE SEVERIDAD DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y NIVELES SÉRICOS DE LIPASA** ", que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en determinar la relación entre la severidad de la cetoacidosis diabética y los niveles de lipasa en suero.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en el análisis de mis datos clínicos, así como la toma y análisis de muestras de sangre; y que ninguno de los dos procedimientos causa riesgo alguno a mi persona.

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: conocer los posible factores asociados a la elevación de lipasa en plasma en el curso de la cetoacidosis diabética. Esto significa importantes aplicaciones para estudiar la elevación inespecífica de enzimas pancreáticas en ausencia de una pancreatitis aguda.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Así mismo, cualquier trastorno temporalmente relacionado con esta investigación podré consultarlo con el Médico Tratante en turno, ó con los Médicos Investigadores responsable.

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre.		Firma.
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)		
Domicilio.	Teléfono	
Nombre y firma del testigo.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	
Nombre y firma del testigo.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	