



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**FACTORES RELACIONADOS CON EL CAMBIO EN LA INCIDENCIA  
DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA PREVIO Y DURANTE LA  
PANDEMIA DE COVID-19.**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**JOSÉ LUIS VÁZQUEZ IZETA**

**TUTOR TEÓRICO**

**DR. RAÚL CALZADA LEÓN  
MIEMBRO DEL COMITÉ TUTOR**

**TUTOR METODOLÓGICO**

**DR. ÓSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2022**





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.

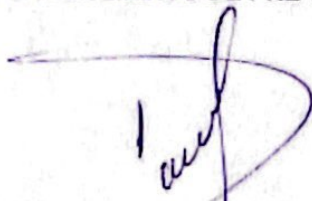
**"FACTORES RELACIONDOS CON EL CAMBIO EN LA INCIDENCIA DE CETOACIDOSIS  
DIABÉTICA PREVIO Y DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19".**



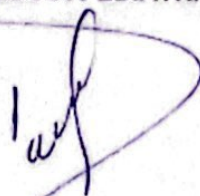
**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. RAÚL CALZADA LEÓN  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DR. RAÚL CALZADA LEÓN  
TUTOR DE TESIS**



**DR OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ  
ASESOR METODOLÓGICO**

## CONTENIDO

1. RESUMEN ESTRUCTURADO.....	1
2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1 Conceptos básicos de la diabetes mellitus.....	5
2.2 Epidemiología de la diabetes mellitus.....	5
2.3 Fisiopatología de la cetoacidosis diabética .....	6
2.4 Definición de cetoacidosis diabética .....	8
2.5 Epidemiología de cetoacidosis diabética.....	8
2.6 Factores predisponentes de cetoacidosis diabética.....	9
2.7 Cetoacidosis diabética y pandemia COVID-19.....	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	14
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	14
5. JUSTIFICACIÓN .....	14
6. OBJETIVO .....	15
6.1 Objetivo general .....	15
6.2 Objetivos específicos.....	15
7. HIPÓTESIS .....	16
8. MATERIAL Y MÉTODO .....	16
8.1 Tipo de estudio.....	16
8.2 Universo de estudio.....	16
8.3 Criterios de selección .....	16
8.4 Descripción del estudio .....	17
8.5 Variables a investigar .....	18
8.6 Estimación de tamaño de muestra y muestreo .....	23
8.7 Análisis estadístico.....	23
8.8 Consideraciones éticas .....	23
9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	24
10. RESULTADOS.....	25
11. DISCUSIÓN.....	36
12. CONCLUSIONES.....	41
13. BIBLIOGRAFÍA.....	42

## 1. RESUMEN ESTRUCTURADO

<b>Título de tesis</b>	Factores relacionados con cambios en la incidencia de cetoacidosis diabética previo y durante la pandemia de COVID-19
<b>Autor y Tutores</b>	Dr. José Luis Vázquez Izeta, Dr. Raúl Calzada León, Dr. Óscar Alberto Pérez González
<b>Introducción</b>	<p>La cetoacidosis diabética es la principal causa de emergencia hiperglucémica en pacientes con diabetes mellitus. Es generada a partir de la deficiencia absoluta o relativa de insulina y el aumento de hormonas contrarreguladoras, como glucagón, cortisol, hormona de crecimiento y catecolaminas; las cuales antagonizan su acción.</p> <p>Se ha identificado que el ambiente y múltiples factores exógenos pueden ejercer un papel importante en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, funcionando como detonantes de autoinmunidad.</p> <p>Se ha observado un aumento a nivel global en la prevalencia de cetoacidosis al diagnóstico de diabetes tipo 1, durante la oleada inicial de COVID-19. Con un aumento de incidencia y gravedad de los casos de cetoacidosis diabética</p>
<b>Planteamiento del problema</b>	<p>La cetoacidosis diabética es la principal causa de morbilidad y mortalidad en niños con diabetes tipo 1, y puede presentarse en diabetes tipo 2, especialmente en adolescentes. La mortalidad asociada a este padecimiento es generada principalmente por edema cerebral, pero la tasa de mortalidad cambia de forma significativa entre países desarrollados (&lt; 1%) y países en vías de desarrollo (3 – 13%).</p> <p>Entre los factores que contribuyen a una mayor incidencia de complicaciones en países en vías de desarrollo, se encuentra el retraso en el diagnóstico de cetoacidosis diabética, principalmente por dificultad de los padres y personal de salud en reconocer los síntomas de diabetes. El COVID-19 ha demostrado tener una relación causal con el desarrollo de diabetes mellitus y cetoacidosis diabética, lo que genera importantes implicaciones de salud pública dada la significativa cantidad de población expuesta a la enfermedad, por lo que el conocer los cambios en la incidencia que se han presentado en México cobra una mayor importancia.</p>

<p><b>Justificación</b></p>	<p>En México, al igual que en otros países, la pandemia por COVID-19 condicionó periodos de confinamiento que generaron restricciones y limitación para el acceso a servicios de salud. Durante este periodo se han reportado en todo el mundo aumentos en la incidencia y complicaciones agudas por la diabetes mellitus, de las cuales, la cetoacidosis diabética se presenta como la principal causa de emergencia hiperglucémica.</p> <p>Este estudio permitirá identificar el efecto de la pandemia en la población pediátrica mexicana, así como, el identificar al SARS-CoV-2 como un nuevo factor de riesgo para el desarrollo de diabetes y cetoacidosis diabética.</p>
<p><b>Objetivo general y específicos</b></p>	<p><b>Objetivo general</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificar los factores relacionados con cambio en incidencia de Cetoacidosis diabética previo y durante la pandemia por COVID-19 en el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido entre el 01 de marzo de 2017 y el 01 de marzo de 2023.</li> </ul> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar el cambio en la incidencia de cetoacidosis diabética antes y durante la pandemia por COVID-19.</li> <li>- Examinar la asociación entre la gravedad de la cetoacidosis diabética y la infección por SARS-CoV-2.</li> <li>- Evaluar las características clínicas y bioquímicas que presentaron los pacientes con cetoacidosis diabética antes y durante la pandemia por COVID-19.</li> </ul>
<p><b>Tipo de estudio</b></p>	<p>Se llevará a cabo un estudio observacional, comparativo, retrospectivo, longitudinal y retrolectivo.</p>

<p><b>Criterios de selección</b></p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de cetoacidosis diabética según los criterios diagnósticos del consenso de guías de práctica clínica ISPAD 2018, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.</li> <li>2. Hospitalización en el servicio de Urgencias entre el 01 de marzo de 2017 y el 28 de febrero de 2023.</li> </ol> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. No se consideran criterios de exclusión.</li> </ol> <p><b>Criterios de eliminación:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comorbilidades que cursan con acidosis metabólica de anion Gap elevado: intoxicación por metanol, uremia, intoxicación por paraldehído, intoxicación por hierro, intoxicación por fármacos (isoniacida, aminoglucósidos, teofilina, salicilatos), intoxicación por etanol.</li> </ol>
<p><b>Descripción del estudio</b></p>	<p>Se identificarán los expedientes clínicos de todos los pacientes menores de 18 años, ingresados al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, entre el día 01 de marzo de 2017 y el 01 de marzo de 2023, con diagnóstico de cetoacidosis diabética.</p> <p>Se realizará una selección de los casos en función de los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados para su evaluación en el Archivo Clínico y sistema de expediente electrónico Medsys®, del Instituto Nacional de Pediatría.</p> <p>Se recabarán datos auxológicos, talla, peso, índice de masa corporal; así como, resultados de gasometría venosa, glucosa sérica y uroanálisis.</p> <p>La finalidad del estudio es evaluación de incidencia, por lo que se registrarán todos los casos que cumplan con los criterios de inclusión, agrupando en 2 grupos. Un primer grupo “Prepandemia” en el que se registrarán todos los casos diagnosticados en los 3 años previos a la pandemia COVID-19, y un segundo grupo “Pandemia” en el que se registrarán todos los casos diagnosticados durante los 3 años de emergencia sanitaria por COVID-19.</p>

<p><b>Análisis estadístico</b></p>	<p>Se incluirá en el estudio a pacientes con diagnóstico de Cetoacidosis diabética ingresados al servicio de Urgencia del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2022. Se recabarán datos auxológicos, talla, peso, índice de masa corporal; así como, resultados de gasometría venosa, glucosa sérica y uroanálisis. La finalidad del estudio es evaluación de incidencia, por lo que se registrarán todos los casos que cumplan con los criterios de inclusión, agrupando en 2 grupos. Un primer grupo “Prepandemia” en el que se registrarán todos los casos diagnosticados en los 3 años previos a la pandemia COVID-19, y un segundo grupo “Pandemia” en el que se registrarán todos los casos diagnosticados durante los 3 años de emergencia sanitaria por COVID-19.</p> <p>Se integrará información en una base de datos que incluya todas las variables seleccionadas para análisis en el presente estudio. Posteriormente, dicha información se exportará al Software estadístico SPSS versión 25, en el cual se llevará a cabo un análisis estadístico y descriptivo de los datos recopilados; estableciendo asociación de variables mediante una prueba de <math>X^2</math> o T de Student, en función de cada variable; en caso de detectar asociaciones significativas, se procederán a hacer análisis de riesgo. Los resultados que se obtengan a partir de dicho análisis, serán presentados por medio de gráficos y tablas.</p>
<p><b>Palabras clave</b></p>	<p>Cetoacidosis diabética, cetoacidosis diabética grave, COVID-19, SARS-CoV-2.</p>



# **“FACTORES RELACIONADOS CON EL CAMBIO EN LA INCIDENCIA DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA PREVIO Y DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19”**

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Conceptos básicos de la diabetes mellitus**

La diabetes mellitus engloba a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica, originada a partir de defectos en la secreción de insulina, su acción o ambas. Es una enfermedad de etiología y presentación heterogénea, sin embargo, la mayor parte de los casos pueden clasificarse en 2 principales categorías etiopatogénicas.<sup>(1)</sup> La diabetes tipo 1 y tipo 2 son enfermedades con presentación clínica y progresión variable, en las que la clasificación es un factor importante para determinar el tratamiento, educación y pronóstico.<sup>(2)</sup> Las personas con diabetes de inicio en edad pediátrica tienen mayor riesgo de complicaciones tempranas, comorbilidad y exceso de mortalidad.

La diabetes tipo 1 es una de las principales enfermedades crónicas en pediatría, causada por la deficiencia de insulina por destrucción de células beta pancreáticas, habitualmente por un proceso autoinmune, con una consecuente disminución de la producción de insulina endógena. La diabetes tipo 2 es menos común en la infancia, sin embargo, se ha observado un aumento importante de prevalencia en las últimas 2 décadas. Se caracteriza por defectos en la secreción de insulina relacionados a factores genéticos, inflamación y estrés metabólico, en un contexto de resistencia a insulina, con la consecuente deficiencia en la secreción de la misma.<sup>(1)(2)</sup>

### **2.2 Epidemiología de la diabetes mellitus**

La diabetes tipo 1 es la forma más común de diabetes en la infancia, constituye alrededor de 90% de casos de diabetes en este grupo etario. En 2022, se identificaron 8.75 millones de personas con diabetes tipo 1, de las cuales 1.52 millones eran menores de 20 años; con 201,000 casos nuevos diagnosticados en dicho año.<sup>(1)(3)</sup> Su incidencia varía en función de factores como edad, sexo, etnicidad y localización geográfica. Las tasas más altas de incidencia se han reportado en Finlandia y Suecia, alcanzando hasta 52.2 casos por cada 100,000 habitantes por año, con un pico entre los 5 y 9 años.<sup>(4)(5)</sup> México es considerado uno de los países con baja incidencia de diabetes tipo 1, similar a países asiáticos como Japón o

China. Se observaba una disminución en la tendencia, pasando de 3.41 a 2.83 casos por cada 100,000 habitantes en el periodo 2000 – 2018, con picos de incidencia asociados a brotes de Influenza, lo que sugiere una importante relación con factores ambientales.<sup>(6)</sup>

En relación con diabetes tipo 2, la incidencia en población pediátrica ha presentado un aumento en múltiples países. En los E.U.A. se ha observado un aumento importante de la prevalencia, de 0.34 a 0.67 por cada 1000 habitantes en el periodo 2001 – 2017, significativamente mayor al aumento de diabetes tipo 1; identificando mayor aumento en grupos étnicos minoritarios, como hispanos o afroamericanos, posiblemente asociado a factores genéticos, metabólicos, culturales, ambientales y acceso a servicios de salud.<sup>(7)(8)</sup> Este cambio, se ha asociado con el alza en la prevalencia de obesidad, la cual ha aumentado del 11.3 al 17.4%, en niños entre 6 y 11 años; así como, de obesidad extrema del 2.6 al 9.1%, principalmente en adolescente entre 12 y 19 años.<sup>(9)</sup> En México, se observa una tendencia similar, con un alza significativa en la prevalencia de obesidad y sobrepeso, entre el 2006 y 2018. Con aumento de 34.8 a 35.6% en niños de 5 a 11 años y de 33.2 a 38.4% entre 12 y 19 años, según lo reportado por las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición.<sup>(10)</sup>

### **2.3 Fisiopatología de la cetoacidosis diabética**

La cetoacidosis diabética es la principal causa de emergencia hiperglucémica en pacientes con diabetes mellitus. Es generada a partir de la deficiencia absoluta o relativa de insulina y el aumento de hormonas contrarreguladoras, como glucagón, cortisol, hormona de crecimiento y catecolaminas; las cuales antagonizan su acción. Este desequilibrio, favorece un estado de catabolismo acelerado, en el que se aumenta la producción hepática de glucosa y se altera la captación periférica de glucosa, generando hiperglucemia e hiperosmolaridad.<sup>(11)(12)</sup>

A su vez, la deficiencia de insulina, aumenta el catabolismo proteico en el musculo esquelético, liberando aminoácidos, como tirosina, lisina, leucina, isoleucina, fenilalanina y triptófano, los cuales funcionan como productos gluconeogénicos y cetogénicos. El exceso de hormonas contrarreguladoras aumenta la actividad de la lipasa en el tejido adiposo, en donde la lipólisis de triglicéridos libera ácidos grasos libres y glicerol; estos ácidos grasos libres, son beta-oxidados en la mitocondria hepática, generando acetil-coenzima A. La elevada cantidad de acetil-coenzima A, sobrepasa los mecanismos enzimáticos del ciclo de

ácido cítrico, convirtiéndose en cuerpos cetónicos. El acetoacetato, acetona y b-hidroxiacetato constituyen los 3 cuerpos cetónicos producidos en el hígado. La acetona es eliminada por vía respiratoria lo que genera el “aliento frutal” característico de los pacientes con cetoacidosis diabética. El acetoacetato y b-hidroxiacetato son compuestos ácidos, con puntos de disociación de pKa de 3.6 y 4.7 respectivamente; es la acumulación de estos cetoácidos lo que lleva a una disminución del bicarbonato sérico con desarrollo subsecuente de acidosis metabólica, con aumento de la brecha aniónica generado a partir de la retención de estos “ácidos fuertes”.<sup>(12)(13)</sup>

También, la hiperglucemia y las altas concentraciones séricas de acetoacetato y b-hidroxiacetato generan diuresis osmótica, provocando hipovolemia. La diuresis osmótica también lleva a una disminución de la tasa de filtración glomerular, reduciendo así, la capacidad de excreción renal de glucosa. La hipoperfusión generada a partir de la disminución de volumen circulante estimula mayor liberación de hormonas contrarreguladoras, perpetuando el ciclo de la enfermedad. Esta hipoperfusión, asociada a hipoxia tisular, obliga a los tejidos a utilizar respiración anaerobia, produciendo ácido láctico que contribuye a la acidemia.<sup>(12)</sup>

Otra característica de la cetoacidosis diabética, son las alteraciones hidroelectrolíticas asociadas, afectando principalmente las concentraciones de sodio, potasio y fósforo. El aumento en la glucosa plasmática aumenta la tonicidad, generando una corriente osmótica que favorece el desplazamiento de líquido intracelular al espacio extracelular, diluyendo la concentración extracelular de sodio. En relación al potasio, la deficiencia de insulina desplaza potasio al espacio extracelular; la hipertonicidad y el consecuente movimiento transcelular de agua permiten un gradiente favorable de flujo de potasio del interior al exterior de la célula; y la progresión de la acidemia, intercambiado el potasio por hidrógeno extracelular. A partir de las circunstancias descritas, los pacientes pueden presentar hiperkalemia en la fase aguda, previo al tratamiento con insulina y líquidos, a pesar de una reducción en el potasio corporal total; esta reducción se debe a elevadas pérdidas renales de potasio, por diuresis osmótica de glucosa y aumento de sodio en la nefrona distal, con una subsecuente elevación de la actividad mineralocorticoide.<sup>(14)</sup>

Finalmente, la cetoacidosis e hiperglucemia conducen a un estado pro inflamatorio. La hiperglucemia es un inductor de estrés oxidativo e inflamación, con disminución de la capacidad antioxidante total. Se promueve la actividad de neutrófilos y monocitos para producir aniones superóxido, aumentando la expresión del complejo NADPH-oxidasa, lo que aumenta la conversión de oxígeno a aniones superóxido. Aumentan también de forma significativa, las citocinas inflamatorias en circulación periférica, como TNF- $\alpha$  e IL-6, lo que afecta el mecanismo de señalización del receptor de insulina en tejido adiposo y músculo esquelético.<sup>(15)</sup>

#### **2.4 Definición de cetoacidosis diabética**

Existen diferentes criterios para definir la cetoacidosis diabética, el diagnóstico se basa en la presencia de la tríada de: hiperglucemia, acidosis metabólica y cetosis. La Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente (ISPAD) en su declaración de consenso de 2022, estableció los siguientes criterios bioquímicos<sup>(11)</sup>:

- Hiperglucemia: glucosa sérica > 200mg/dL
- Acidosis metabólica: pH venoso < 7.30 o bicarbonato sérico < 18mmol/l
- Cetosis: b-hidroxibutirato sérico > 3mmol/L o cetonuria moderada/alta

Esta definición fue modificada recientemente, pues previamente, desde el 2000, los criterios diagnósticos incluían pH venoso < 7.30 o bicarbonato sérico < 15mmol/L.<sup>(16)</sup>

La gravedad de la cetoacidosis diabética se clasifica en función del grado de acidosis, en leve, moderada o grave<sup>(11)</sup>:

- Leve: pH venoso < 7.30 o bicarbonato sérico < 18mmol/L
- Moderada: pH venoso < 7.20 o bicarbonato sérico < 10mmol/L
- Grave: pH venoso < 7.10 o bicarbonato sérico < 5mmol/L

#### **2.5 Epidemiología de cetoacidosis diabética**

La cetoacidosis diabética constituye la principal causa de hospitalización mortalidad y morbilidad en pacientes pediátricos con diabetes mellitus. Es frecuentemente la forma de presentación de casos nuevos de diabetes, tanto tipo 1 como tipo 2. En E.U.A., en pacientes con diabetes tipo 1, se ha observado una prevalencia de 38.5% de cetoacidosis dentro del

primer mes de diagnóstico de diabetes, con un aumento progresivo en la última década, siendo mayor en el grupo entre 0 y 4 años, mientras que la menor se presenta entre 15 y 19 años.<sup>(17)</sup> En pacientes con diabetes tipo 2, la prevalencia es significativamente menor, del 5.7%, siendo más común al diagnóstico entre 10 y 14 años.<sup>(18)</sup> En Canadá, se reporta una incidencia similar al diagnóstico de diabetes tipo 1, con 30%, con una media de edad de  $9.9 \pm 4.8$  años.<sup>(19)</sup> En niños austriacos, se ha observado prevalencia de 37.2% al momento del diagnóstico, con 11.4% de casos de cetoacidosis grave.<sup>(20)</sup> En México, se han reportado tasas de cetoacidosis diabética similares, del 39.29%, con una prevalencia significativamente mayor en los pacientes con diabetes tipo 1.<sup>(21)</sup>

Existe una importante variabilidad en la incidencia de cetoacidosis diabética al diagnóstico, la cual se encuentra entre 12.8 a 80%, siendo menor en países como Suecia, Eslovaquia y Canadá, mientras que la mayor frecuencia se observa en Rumania, Arabia Saudita y Emiratos Árabes Unidos.<sup>(22)</sup>

Para pacientes con diabetes tipo 2, la información de prevalencia de cetoacidosis al diagnóstico varía significativamente entre series analizadas. En E.U.A y Canadá, la prevalencia oscila entre 16 y 41.4% en afroamericanos, 8% en afrocanadienses y asiáticos canadienses, y 4.2 en nativos canadienses. Una mayor prevalencia se asoció con menor edad, etnia minoritaria y género masculino.<sup>(18)</sup>

## **2.6 Factores predisponentes de cetoacidosis diabética**

Los factores que se han encontrado asociados a mayor riesgo de desarrollo de cetoacidosis diabética al diagnóstico incluyen: bajo nivel socioeconómico, seguridad en salud insuficiente y baja educación paterna, sin embargo, más de 20% de niños de familias afluentes presentan cetoacidosis diabética al diagnóstico.<sup>(23)</sup> Una revisión sistemática reciente, encontró aumento significativo en la incidencia con edad < 2 años, pertenencia a una etnia minoritaria, menor índice de masa corporal al diagnóstico y retraso en el diagnóstico de diabetes. Las barreras para alcanzar un diagnóstico oportuno incluyen: escaso reconocimiento de los síntomas por parte de los cuidadores y personal de salud dificultad para acceder a servicios de salud, desestimación de preocupación paterna e inhabilidad de los padres para tomar tiempo libre del trabajo.<sup>(24)</sup>

En cambio, en los pacientes con diabetes tipo 1 en quien ya se había establecido el diagnóstico, el riesgo de cetoacidosis diabética recurrente es del 1 – 10% por paciente por año y se han identificado otros factores asociados.<sup>(11)</sup> En Canadá se observó una mayor frecuencia de cetoacidosis en pacientes  $\geq 10$  años, favorecido por múltiples factores, entre los que se encuentra mal control glucémico, comorbilidades psicológicas, trastornos de conducta alimentaria, miedo de hipoglucemia y uso recreacional de alcohol o drogas.<sup>(19)</sup>

Una de las principales causas predisponentes para el desarrollo de cetoacidosis diabética es la omisión de administración de insulina. Particularmente las pacientes adolescentes se encuentran con el mayor riesgo de cetoacidosis diabética, con una incidencia aproximada de 12 por cada 100 años-paciente; esto puede estar asociado con alteraciones de la imagen corporal, problemas de comportamiento, menor competencia social y niveles mayores de conflicto familiar.<sup>(25)</sup> De forma similar, un mal control glucémico, evidenciado en niveles más altos de HbA1c, se asocia con mayor frecuencia de cetoacidosis.<sup>(26)</sup>

Las infecciones constituyen otra importante causa precipitante de cetoacidosis, en Reino Unido se han observado hasta en un 44.6% de los casos. En otras series en países en vías de desarrollo, como Siria e Indonesia, se ha identificado mayor prevalencia, de 47.8 y 58.3% respectivamente.<sup>(27)(28)</sup> Por lo tanto, la detección temprana de infección en pacientes con cetoacidosis diabética debe ser una prioridad. Se ha asociado una mayor morbilidad con infecciones en pacientes con diabetes, secundario a alteraciones en la respuesta inmunológica del huésped, dentro de las que se han identificado: alteración en la adherencia, quimiotaxis, fagocitosis y actividad antioxidante de polimorfonucleares.<sup>(29)</sup>

A pesar de que se ha observado que las infecciones bacterianas son más frecuentes en pacientes jóvenes, es de importancia considerar que la mayor parte de los pacientes con cetoacidosis diabética no presentan evidencia clínica de infección (69%), y que la frecuencia de infecciones bacterianas importantes o con secuelas graves son poco comunes (3.2%)<sup>(29)</sup>

## **2.7 Cetoacidosis diabética y pandemia COVID-19**

Se ha identificado que el ambiente y múltiples factores exógenos pueden ejercer un papel importante en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, funcionando como detonantes de autoinmunidad.<sup>(30)</sup> En relación a la diabetes tipo 1, se ha establecido asociación entre

infecciones por virus tróficos de los islotes pancreáticos y el desarrollo de la enfermedad. Se han propuesto los enterovirus como principal grupo asociado. Estos virus tienen un claro tropismo por las células beta pancreáticas, tanto en estudios in vitro como in vivo; a su vez, son capaces de establecer infecciones crónicas y persistentes.<sup>(31)</sup> Específicamente los virus Coxsackie B, que abarca 6 serotipos, se han asociado con el desarrollo de auto anticuerpos contra islotes pancreáticos; en particular el serotipo 1, capaz de causar insulinitis, pancreatitis y daño a células del islote.<sup>(31)(32)</sup>

En diciembre de 2019, se identificó un grupo de pacientes con neumonía de causa desconocida, epidemiológicamente ligados con un mercado de mariscos en Wuhan, China.<sup>(33)</sup> Posteriormente, se identificó como agente etiológico, un nuevo Coronavirus, coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2); este agente es causante de la enfermedad COVID-19, la cual fue declarada por la Organización Mundial de la Salud como una emergencia de salud pública internacional el 30 de enero de 2020.<sup>(33)(34)</sup> Hasta el 7 de mayo de 2023, se han registrado más de 765.8 millones de casos de COVID-19, en América se han detectado el 25% de los mismos.<sup>(35)</sup> En México, se han confirmado 7,587,643 casos y al igual que otros países de Latinoamérica se encuentra entre la mayor prevalencia de mortalidad asociada.<sup>(36)</sup>

Previamente, se han descrito importantes cambios en la incidencia de cetoacidosis asociados a episodios pandémicos, como el de la Influenza A (H3N2) en 1968.<sup>(37)</sup> La pandemia de COVID-19 ha generado una morbilidad y mortalidad considerable a nivel mundial, como respuesta a la crisis sanitaria, se implementaron medidas de contención de la enfermedad, lo que llevó a retraso en el diagnóstico de otras enfermedades y mayor mortalidad extrahospitalaria.<sup>(38)</sup>

Se ha observado a su vez, un aumento en la prevalencia de cetoacidosis al diagnóstico de diabetes tipo 1, durante la oleada inicial de COVID-19. En la región italiana de Calabria, se identificó una incidencia de 20.6 por cada 100,000 años-persona, con un aumento de incidencia anual del 43% entre 2019 y 2021; acompañado de un incremento en el número y gravedad de los casos de cetoacidosis diabética, con mayor tasa de casos en edad preescolar.<sup>(39)</sup> En Alemania, se observaba un aumento gradual en la incidencia, del 2.2% por año, entre 2011 y 2019, sin embargo, en 2020 y 2021 se observaron cambios significativos,

con un incremento del riesgo relativo de 1.35 y 1.30 respectivamente; en concordancia, se detectó una mayor incidencia de casos con cetoacidosis diabética y cetoacidosis grave al diagnóstico, con incremento de riesgo de 1.84 y 1.85 en comparación con el mismo periodo de 2019 y 2018 respectivamente.<sup>(40)(41)</sup> Nagl et al., identificaron en Austria, un aumento en prevalencia de cetoacidosis diabética al diagnóstico de 17.2%, con un 20% de casos de cetoacidosis grave, en el periodo de confinamiento por COVID-19 en 2020, en comparación con los 5 años previos al confinamiento.<sup>(42)</sup>

En E.U.A., un análisis multicéntrico detectó un aumento en la incidencia de cetoacidosis diabética al diagnóstico de diabetes tipo 1, pasando del 38.6 en 2019 a 42.8% en 2020. Específicamente en el estado de Florida, la incidencia por cuartil aumento de forma significativa tanto para diabetes tipo 1 como tipo 2.<sup>(43)(44)</sup> De forma similar, en un análisis multicéntrico de 13 registros nacionales en diabetes, se determinó un aumento en la prevalencia de cetoacidosis diabética al diagnóstico de diabetes tipo 1, el cual presentaba esa tendencia previo a la pandemia de COVID-19 y aumentó aún más durante la pandemia.<sup>(38)</sup>

Un meta-análisis realizado en 20 estudios observacionales, identificó un aumento de riesgo acumulado de cetoacidosis diabética y cetoacidosis grave del 35 y 76% respectivamente al comparar el periodo de pandemia con el periodo prepandemia.<sup>(45)</sup> Un segundo meta-análisis evaluando la incidencia global de diabetes tipo 1 y cetoacidosis, incluyó 26 estudios, evidenciando un aumento similar en la incidencia de diabetes tipo 1 al durante la pandemia COVID-19, mientras que la incidencia de cetoacidosis diabética aumentó con un riesgo relativo de 0.064 y 0.049 para cetoacidosis grave.<sup>(46)</sup>

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), identificó que en pacientes menores de 18 años, con COVID-19, el riesgo de diagnóstico de diabetes después de 30 días de la infección fue mayor que en pacientes sin COVID-19 e infecciones respiratorias prepandemia.<sup>(47)</sup> La asociación observada entre diabetes y COVID-19 puede atribuirse a efectos de la infección por SARS-CoV-2 en órganos involucrados en riesgo para diabetes. En estudios ex vivo, se identificó que el SARS-CoV-2 infecta de forma preferencial las células b pancreáticas, estas, expresan proteínas de entrada, como enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), neurofilina 1 (NRP1), proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) y receptor de transferrina (TFRC), que median el trofismo viral a través de la unión con la



proteína de la espícula.<sup>(47)(48)</sup> La infección por SARS-CoV-2 también se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes, incluyendo diabetes tipo 1, siendo un agente capaz de generar infección crónica o persistente y pérdida de tolerancia inmunológica, lo que linfocitos autorreactivos y auto anticuerpos.<sup>(49)</sup>

El tejido adiposo, se ha identificado como un factor predisponente para el desarrollo de diabetes mellitus, secundario a la resistencia a la insulina mediada por inflamación y secreción de adiponectinas; en pacientes con COVID-19, la infección del tejido adiposo por SARS-CoV-2 puede ser un factor permisivo para desarrollo de infección prolongada, lo que genera inflamación sistémica sostenida que contribuye a resistencia a la insulina y desarrollo de diabetes.<sup>(49)(50)</sup>

El COVID-19 también provoca una importante respuesta inmunológica, que puede conducir a una elevación de citocinas, incluyendo: IL-1b, IL-6, INF-g, TNF, VEGF. Esta tormenta de citocinas puede causar disfunción multiorgánica, incluyendo muerte de células b pancreáticas. De forma similar, la infección por COVID-19 activa el sistema de hormonas contrarreguladoras de insulina que genera una hiperglucemia de estrés, la cuál puede ser transitoria, o persistente en individuos con riesgo de diabetes.<sup>(49)</sup>

Finalmente, además de los efectos específicos del COVID-19 que se han descrito, los determinantes sociales de salud, las características del huésped y los efectos relacionados a la pandemia pueden actuar en forma concomitante para el desarrollo de diabetes. La pandemia por COVID-19 generó periodos de aislamiento, con múltiples restricciones y limitación en el acceso a los servicios de salud. Los retrasos en el proceso diagnóstico de la diabetes tipo 1 y el consecuente incremento en la frecuencia de cetoacidosis diabética, pueden ser atribuidos a un efecto indirecto de la pandemia.<sup>(39)(42)(49)</sup>

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La cetoacidosis diabética es la principal causa de morbilidad y mortalidad en niños con diabetes tipo 1, y puede presentarse en diabetes tipo 2, especialmente en adolescentes. La mortalidad asociada a este padecimiento es generada principalmente por edema cerebral, pero la tasa de mortalidad cambia de forma significativa entre países desarrollados (< 1%) y países en vías de desarrollo (3 – 13%). Mayores tasas de incidencia de edema cerebral, sepsis, choque séptico e insuficiencia renal se han identificado en pacientes pediátricos en países en vías de desarrollo.<sup>(11)(51)</sup>

Entre los factores que contribuyen a una mayor incidencia de complicaciones en países en vías de desarrollo, se encuentra el retraso en el diagnóstico de cetoacidosis diabética, principalmente por dificultad de los padres y personal de salud en reconocer los síntomas de diabetes.<sup>(51)</sup>

El COVID-19 ha demostrado tener una relación causal con el desarrollo de diabetes mellitus y cetoacidosis diabética, lo que genera importantes implicaciones de salud pública dada la significativa cantidad de población expuesta a la enfermedad, por lo que el conocer los cambios en la incidencia que se han presentado en México cobra una mayor importancia.<sup>(49)</sup>

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores relacionados con el cambio en la incidencia de cetoacidosis diabética previo y durante la pandemia de COVID-19?

### **5. JUSTIFICACIÓN**

En México, al igual que en otros países, la pandemia por COVID-19 condicionó periodos de confinamiento que generaron restricciones y limitación para el acceso a servicios de salud. Durante este periodo se han reportado en todo el mundo aumentos en la incidencia y complicaciones agudas por la diabetes mellitus, de las cuales, la cetoacidosis diabética se presenta como la principal causa de emergencia hiperglucémica.

A pesar de que el 5 de mayo de 2023, se haya establecido el fin de la emergencia sanitaria por COVID-19. Los efectos generados por el virus sobre el tejido endocrino pancreático se mantienen en estudio. Por lo que es importante identificar el efecto de la pandemia en la población pediátrica mexicana, así como, el reconocer al SARS-CoV-2 como un nuevo factor de riesgo para el desarrollo de diabetes y cetoacidosis diabética. Así mismo, se debe asegurar el acceso a servicios de salud, sensibilización de la población y personal de salud respecto a los síntomas de diabetes, en caso de nuevas olas de infección de la enfermedad o nuevas pandemias que puedan surgir en el futuro.

Los resultados obtenidos a partir del análisis de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, unidad de tercer nivel de atención y centro de referencia de todo el territorio nacional, permiten alcanzar una población mayor que en otros centros hospitalarios, favoreciendo que los resultados puedan ser extrapolados a otras áreas de la República Mexicana.

## **6. OBJETIVO**

### **6.1 Objetivo general**

Identificar los factores relacionados con cambio en incidencia de Cetoacidosis diabética previo y durante la pandemia por COVID-19 en el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido entre el 01 de marzo de 2017 y el 28 de febrero de 2023.

### **6.2 Objetivos específicos**

- Determinar el cambio en la incidencia de cetoacidosis diabética antes y durante la pandemia por COVID-19.
- Examinar la asociación entre la gravedad de la cetoacidosis diabética y la infección por SARS-CoV-2.
- Evaluar las características clínicas y bioquímicas que presentaron los pacientes con cetoacidosis diabética antes y durante la pandemia por COVID-19.

## 7. HIPÓTESIS

Ha1: Existe diferencia en incidencia de cetoacidosis diabética durante el periodo de pandemia por COVID-19.

Ha2: La gravedad de cetoacidosis diabética se modifica significativamente por la infección por SARS-CoV-2.

Ha4: Existen diferencias significativas entre las características clínicas de los pacientes con cetoacidosis diabética previo y durante la pandemia por COVID-19.

Ha5: Existen diferencias significativas entre la relación del índice de masa corporal y la cetoacidosis diabética previo y durante la pandemia por COVID-19.

Ha6: Existen diferencias significativas entre las características bioquímicas de los pacientes con cetoacidosis diabética previo y durante la pandemia por COVID-19.

## 8. MATERIAL Y MÉTODO

### 8.1 Tipo de estudio

Se llevará a cabo un estudio observacional, comparativo, retrospectivo, longitudinal y retrolectivo.

### 8.2 Universo de estudio

#### **Población objetivo:**

Niños menores de 18 años con diagnóstico de cetoacidosis diabética.

#### **Población elegible:**

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 01 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2022.

### 8.3 Criterios de selección

#### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de cetoacidosis diabética según los criterios diagnósticos del consenso de guías de práctica clínica ISPAD 2018, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

2. Hospitalización en el servicio de Urgencias entre el 01 de marzo de 2017 y el 28 de febrero de 2023.

**Criterios de exclusión:**

1. No se consideran criterios de exclusión.

**Criterios de eliminación:**

1. Comorbilidades que cursan con acidosis metabólica de anion Gap elevado: intoxicación por metanol, uremia, intoxicación por paraldehído, intoxicación por hierro, intoxicación por fármacos (isoniacida, aminoglucósidos, teofilina, salicilatos), intoxicación por etanol.

**8.4 Descripción del estudio**

**Técnica de recolección de información:**

Se identificarán los expedientes clínicos de todos los pacientes menores de 18 años, ingresados al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, entre el día 01 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2022, con diagnóstico de cetoacidosis diabética. Se realizará una selección de los casos en función de los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados para su evaluación en el Archivo Clínico y sistema de expediente electrónico Medsys®, del Instituto Nacional de Pediatría.

Se recabarán datos auxológicos, talla, peso, índice de masa corporal; así como, resultados de gasometría venosa, glucosa sérica y uroanálisis.

La finalidad del estudio es evaluación de incidencia, por lo que se registrarán todos los casos que cumplan con los criterios de inclusión, agrupando en 2 grupos. Un primer grupo “Prepandemia” en el que se registrarán todos los casos diagnosticados en los 3 años previos a la pandemia COVID-19, y un segundo grupo “Pandemia” en el que se registrarán todos los casos diagnosticados durante los 3 años de emergencia sanitaria por COVID-19.

La información se analizará de acuerdo a las variables descritas a continuación.

### 8.5 Variables a investigar

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

<b>Nombre de la Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala</b>	<b>Medición de la Variable</b>
<b>Sexo</b>	Definido en función de los genitales externos del paciente.	Cualitativa dicotómica	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
<b>Edad al diagnóstico</b>	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha en la que se establece el diagnóstico.	Cuantitativa	Discreta	Meses
<b>Estatura / talla al diagnóstico</b>	Distancia de un individuo medida del vértice de la cabeza a la planta de los pies, al momento del diagnóstico.	Cuantitativa	Continua	Centímetros
<b>Peso al diagnóstico</b>	Fuerza ejercida por cuerpo del individuo sobre un punto de apoyo, al momento del diagnóstico.	Cuantitativa	Continua	Kilogramos
<b>Índice de masa corporal al diagnóstico</b>	Razón matemática resultante de la división del peso en kilogramos	Cuantitativa	Continua	Kilogramos / metros cuadrados

	entre la estatura en metros al cuadrado, al momento del diagnóstico.			
<b>Escala de coma Glasgow</b>	Evaluación del nivel del estado de alerta en función de la respuesta verbal, motora y ocular.	Cuantitativa	Discreta	Puntuación
<b>Infección concomitante al diagnóstico</b>	Infección aguda identificada durante episodio de cetoacidosis diabética.	Cualitativa dicotómica	Nominal	0 = Sin infección evidente 1 = Con infección evidente
<b>Sospecha clínica de COVID-19</b>	Síntomas asociados a infección por SARS-CoV-2, incluyendo: tos, fiebre, dolor de cabeza, dificultad para respirar, anosmia, disgeusia, dolor faríngeo, ojos rojos, dolor corporal o articular, secreción nasal.	Cualitativa	Dicotómica	0 = No, menor de 11 puntos 1 = Sí, mayor o igual a 11 puntos
<b>PCR de SARS-CoV-2</b>	Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real para detección de material genético del virus SARS-CoV-2	Cualitativa politómica	Nominal	0 = Sin prueba realizada 1 = Prueba positiva 2 = Prueba negativa
<b>Diagnóstico de diabetes mellitus</b>	Grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por	Cualitativa dicotómica	Nominal	0 = Nuevo diagnóstico

	hiperglucemia crónica, como resultado de un defecto en la secreción o acción de insulina.			1 = Diagnóstico previamente establecido
<b>Estadio de Tanner mamario</b>	Escala de valoración de la maduración sexual con base en características físicas de la glándula mamaria en pacientes femeninos.	Cualitativa politómica	Ordinal	Puntuación 1 a 5
<b>Estadio de Tanner púbico</b>	Escala de valoración de la maduración sexual con base en características del vello púbico en pacientes femeninos y masculinos.	Cualitativa politómica	Ordinal	Puntuación 1 a 5
<b>Estadio de Tanner genital</b>	Escala de valoración de la maduración sexual con base en características físicas de los genitales externos en pacientes masculinos.	Cualitativa politómica	Ordinal	Puntuación 1 a 5
<b>Bicarbonato sérico (HCO<sub>3</sub>)</b>	Principal anión regulador de equilibrio ácido-base.	Cuantitativa	Continua	milimoles / litro
<b>pH sérico</b>	Coefficiente que indica el grado de acidez o basicidad de una solución.	Cuantitativa	Continua	Puntuación



<b>Glucosa plasmática al diagnóstico</b>	Concentración de glucosa en sangre al diagnóstico.	Cuantitativa	Continua	Miligramos / decilitro
<b>Gravedad de cetoacidosis diabética</b>	Grado de descompensación fisiológica secundaria al padecimiento.	Cualitativa politómica	Ordinal	1 = Leve 2 = Moderada 3 = Grave
<b>Período en el que se presentó la Cetoacidosis</b>	Presencia de evento de cetoacidosis en periodo previo a pandemia COVID-19 o durante la misma.	Cualitativa dicotómica	Nominal	1 = Prepandemia (01-MAR-2017 a 29-FEB-2020) 2 = Pandemia (01-MAR-2020 a 28-FEB-2023)
<b>Comorbilidad previa</b>	Presencia de otro trastorno o enfermedad identificada además del diagnóstico de Cetoacidosis diabética.	Cualitativa dicotómica	Nominal	0 = Sin comorbilidad 1 = Con comorbilidad
<b>Tipo de diabetes</b>	Etiología identificada o probable de la Diabetes mellitus.	Cualitativa politómica	Nominal	1 = Diabetes mellitus tipo 1 2 = Diabetes mellitus tipo 2 3 = Diabetes mellitus tipo 3
<b>Número de eventos de cetoacidosis</b>	Cantidad de eventos de cetoacidosis que se han	Cuantitativa	Discreta	Número de eventos de cetoacidosis

	presentado al momento del diagnóstico.			
<b>Índice de masa corporal al diagnóstico</b>	Razón matemática resultante de la división del peso en kilogramos entre la estatura en metros al cuadrado, al momento del diagnóstico.	Cuantitativa	Continua	Razón Kilogramos / metros cuadrados
<b>Escala de coma Glasgow</b>	Evaluación del nivel del estado de alerta en función de la respuesta verbal, motora y ocular.	Cuantitativa	Discreta	Puntuación
<b>Sospecha clínica COVID-19</b>	Síntomas asociados a infección por SARS-CoV-2, incluyendo: tos, fiebre, dolor de cabeza, dificultad para respirar, anosmia, disgeusia, dolor faríngeo, ojos rojos, dolor corporal o articular, secreción nasal.	Cualitativa	Dicotómica	0 = No 1 = Sí
<b>Estadio de Tanner</b>	Escala de valoración de la maduración sexual con base en características físicas de la glándula mamaria, genitales externos y vello púbico.	Cualitativa politómica	Ordinal	Mamario: 1, 2, 3, 4, 5 Genital: 1, 2, 3, 4, 5 Púbico: 1, 2, 3, 4, 5

## **8.6 Estimación de tamaño de muestra y muestreo**

El tamaño de muestra se estimó para la hipótesis relacionada con cambios en la incidencia antes y después de la pandemia por COVID-19. Con base en los resultados de Passanisi et al.<sup>(39)</sup>, en donde se menciona que la incidencia en el periodo pandémico incrementó 43%, consideramos un cambio en la incidencia de 1/3 aproximadamente. Utilizando las diferencias entre proporciones, con un nivel de confianza de 95% y un poder estadístico de 80%, el tamaño de muestra mínimo fue de 40 pacientes en total.

El reporte de archivo clínico refiere una población elegible de 56 casos. Se incluirán todos los pacientes de la población elegible que cumplan los criterios de selección, por lo tanto no utilizaremos ningún procedimiento de muestreo.

## **8.7 Análisis estadístico**

Se integrará información en una base de datos que incluya todas las variables seleccionadas para análisis en el presente estudio. Posteriormente, dicha información se exportará al Software estadístico SPSS versión 25, en el cual se llevará a cabo un análisis estadístico y descriptivo de los datos recopilados; estableciendo asociación de variables mediante una prueba de  $X^2$  o T de Student, en función de cada variable; en caso de detectar asociaciones significativas, se procederán a hacer análisis de riesgo. Los resultados que se obtengan a partir de dicho análisis, serán presentados por medio de gráficos y tablas.

## **8.8 Consideraciones éticas**

El presente protocolo se sustenta en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud para considerarse de riesgo bajo. Es un estudio retrospectivo y observacional, por lo que no es necesario el uso de consentimiento informado. La información obtenida es estrictamente confidencial y utilizada sólo para fines del presente estudio, observando de esta forma los artículos 5°, 6°, 7° y 10° del Código Sanitario y los artículos 7° y 12° del Reglamento Interior del Consejo de Salubridad General de los Estados Unidos Mexicanos.

El autor se compromete a manejar y administrar la información recopilada de manera que se disminuya el riesgo de divulgación, sin vinculación alguna con datos personales ni sensibles.

}

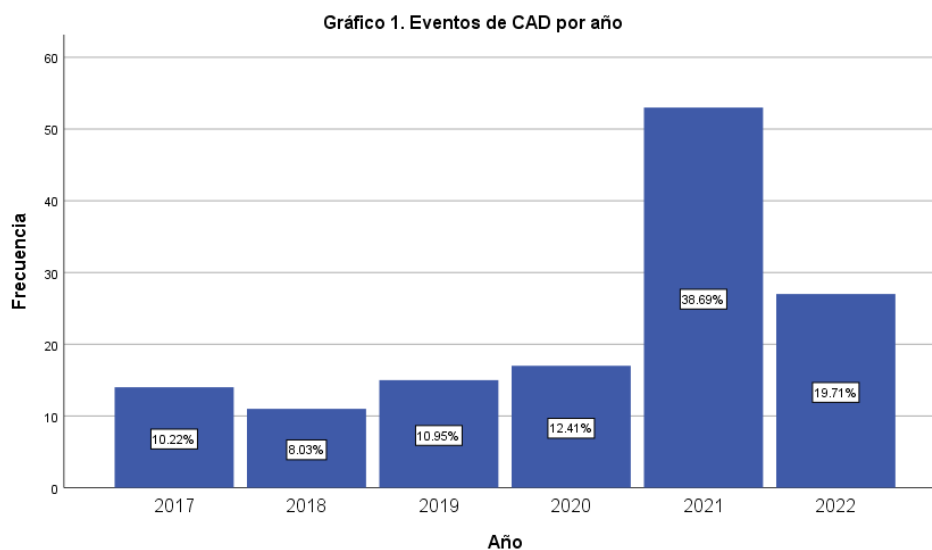
## 9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	2022			2023							
	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
Búsqueda bibliográfica											
Marco Teórico.  Antecedentes Planteamiento del Problema											
Justificación, Objetivos: General y Específicos)											
Material y Métodos											
Plan de Análisis											
Recolección de la información											
Procesamiento de la información											
Análisis de la información											
Redacción de la Tesis											
Presentación de tesis											

## 10. RESULTADOS

Se llevó a cabo una revisión de los expedientes de todos los pacientes hospitalizados en el servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, entre el 1 de marzo del 2017 y el 1 de marzo del 2023, clasificados según la CIE-10, con los códigos E10, E11, E12, E13 y E14. Dentro de los diagnósticos analizados, se encuentran: diabetes mellitus insulino dependiente, diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes mellitus asociada a desnutrición, otras diabetes mellitus especificadas y otras diabetes mellitus no especificadas.

Se revisaron 88 expedientes, durante los 72 meses del periodo evaluado, se identificaron 64 pacientes que cursaron con el diagnóstico de cetoacidosis diabética, con un total de 137 episodios, sobre los cuales se realizó el análisis de los datos obtenidos. En el año 2017, se encontraron 14 eventos que cumplían con los criterios de inclusión, correspondientes al 10.2% de la muestra obtenida; a su vez, en el año 2018 se obtuvieron 11 casos (8.0%), 15 casos (10.9%) en 2019, 17 casos (12.4%) en 2020; 53 casos (38.7%) en 2021, el año con la mayor incidencia de casos; y 27 casos (19.7%) en 2022 (gráfico 1).



Se

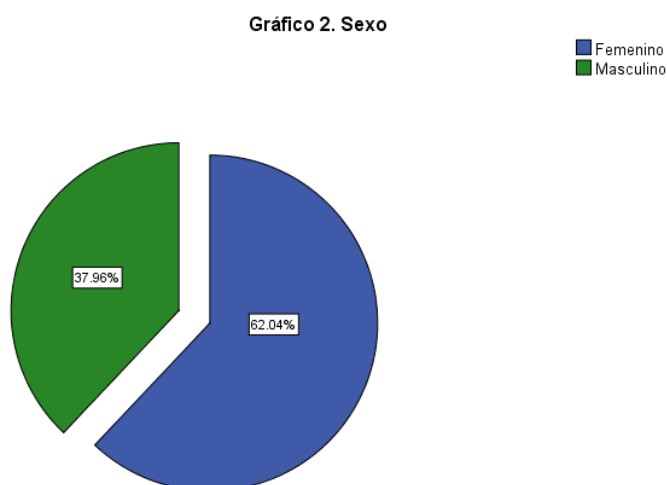
describirá a continuación, los resultados de las variables analizadas, clasificándolas para su desglose, en las siguientes categorías:

I. Características poblacionales: Sexo, edad al diagnóstico, , estadio Tanner, comorbilidad previa, diagnóstico previo de diabetes mellitus, tipo de diabetes y número de eventos de cetoacidosis.

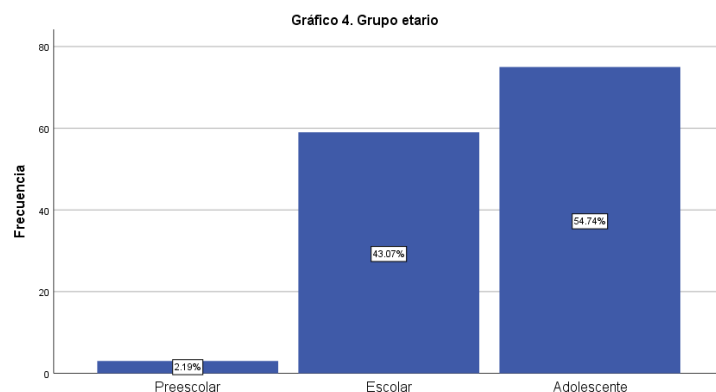
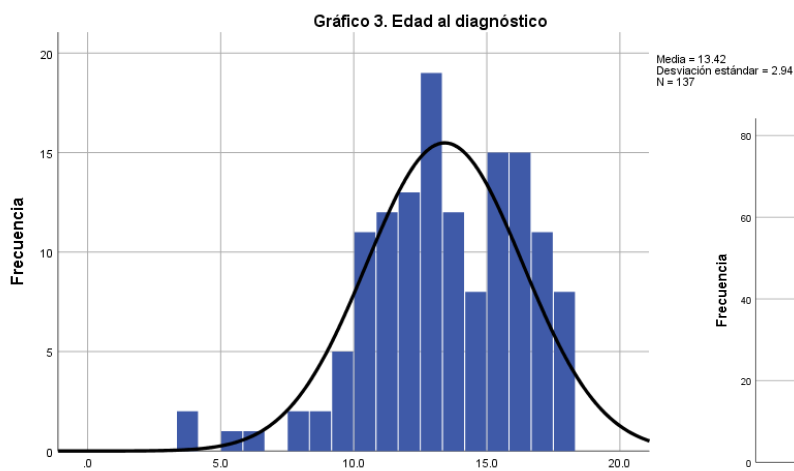
II. Características del evento de cetoacidosis: Infección concomitante al diagnóstico, sospecha clínica de COVID-19, PCR de SARS-CoV-2, escala de coma Glasgow, pH sérico al diagnóstico, HCO<sub>3</sub> sérico al diagnóstico, glucosa plasmática al diagnóstico y gravedad de cetoacidosis diabética.

### I. Características poblacionales

En relación al sexo de los casos analizados, se encontró un predominio de eventos en pacientes femeninos (gráfico 2), con un total de 85 eventos, correspondientes al 62% de la muestra y 52 eventos en pacientes masculinos (38%).

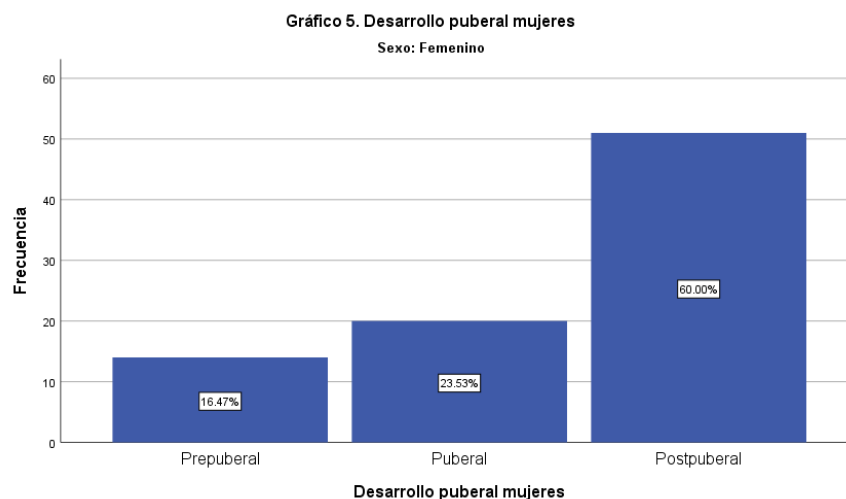


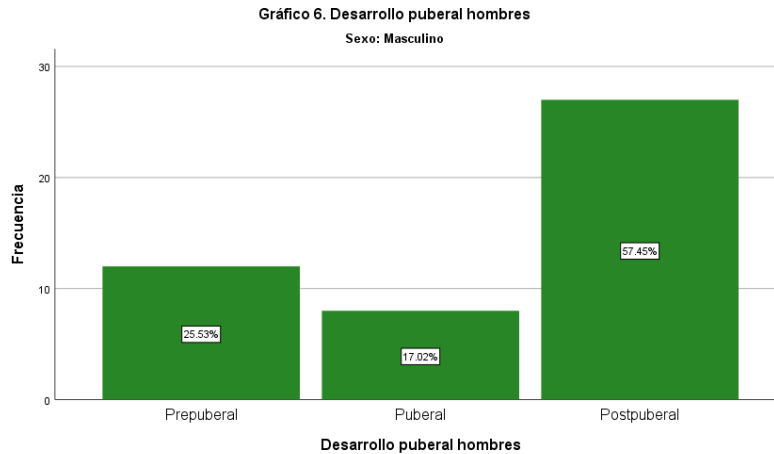
El rango de edad de la población analizada fue de 3.6 años a 18.1 años, con una media de 13.4 años (Gráfico 3). Clasificados por grupo etario, la mayoría de los eventos se presentó en pacientes adolescentes (>13 años), con un 54.74%, seguido de escolares con 43.07% y finalmente un 2.19% en pacientes preescolares (Gráfico 4).



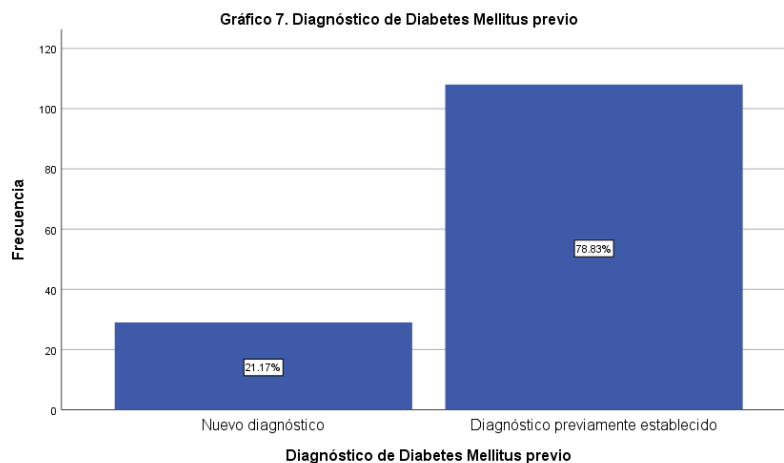
Con respecto al desarrollo puberal, lo observado coincide con los grupos etarios, con un predominio en el sexo femenino de pacientes postpuberales (Tanner IV – V) con 60%, seguidos de pacientes en etapa puberal 23.5% y finalmente prepuberales 16.4% (Gráfico 5).

De forma similar, dentro de la población masculina estudiada, el predominio de eventos se presentó en pacientes postpuberales (Tanner IV-V) con un 57.45%; a diferencia de la población femenina, se presentaron más eventos en pacientes prepuberales (25.5%) que en edad puberal (17.02%) (Gráfico 6).



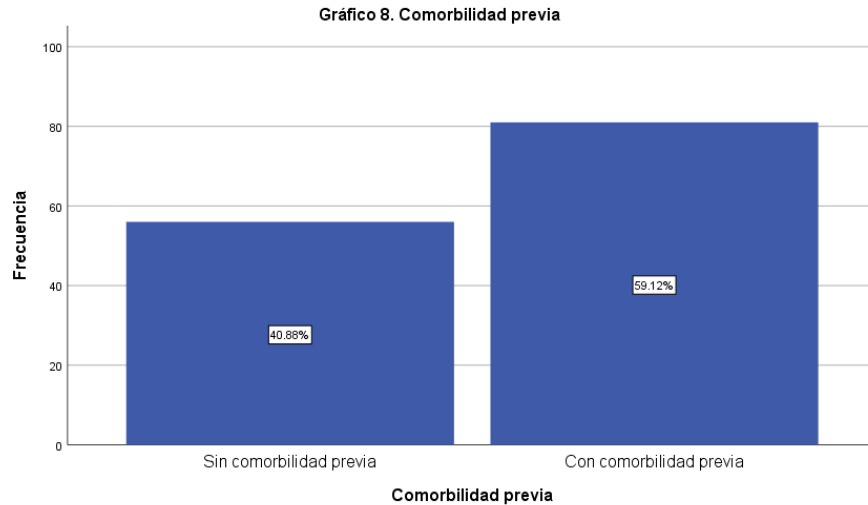


En el periodo analizado, se identificaron 29 eventos con diagnóstico nuevo de Diabetes mellitus durante el evento de cetoacidosis, los 108 eventos restantes, ya habían sido previamente diagnosticados (Gráfico 7).

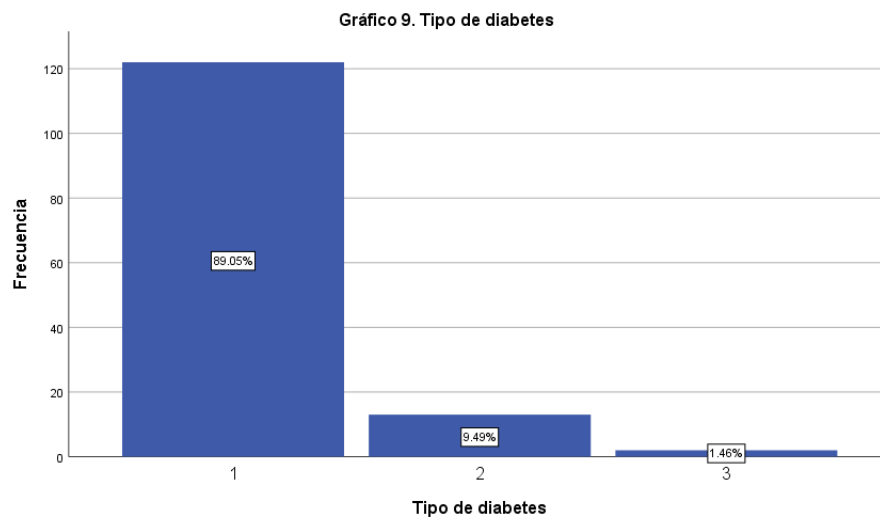


Entre la población estudiada, un 59.1% contaban con otro diagnóstico además de Diabetes mellitus al momento del evento de cetoacidosis, mientras que 40.8% se consideraban previamente sanos antes del evento (Gráfico 8).





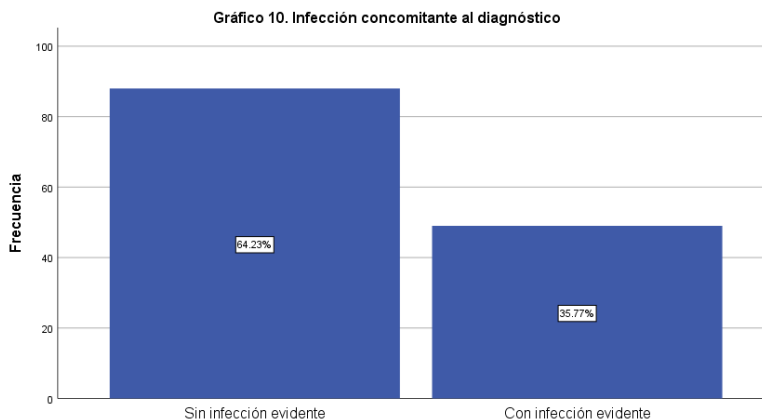
Una vez resuelto el evento de cetoacidosis, la principal sospecha diagnóstica fue Diabetes mellitus tipo 1 (89.05%), en el 9.5% de los eventos, se sospechó Diabetes mellitus tipo 2, mientras que en solo 2 eventos, la sospecha diagnóstica fue otro tipo de Diabetes mellitus (1.4%)(Gráfico 9).



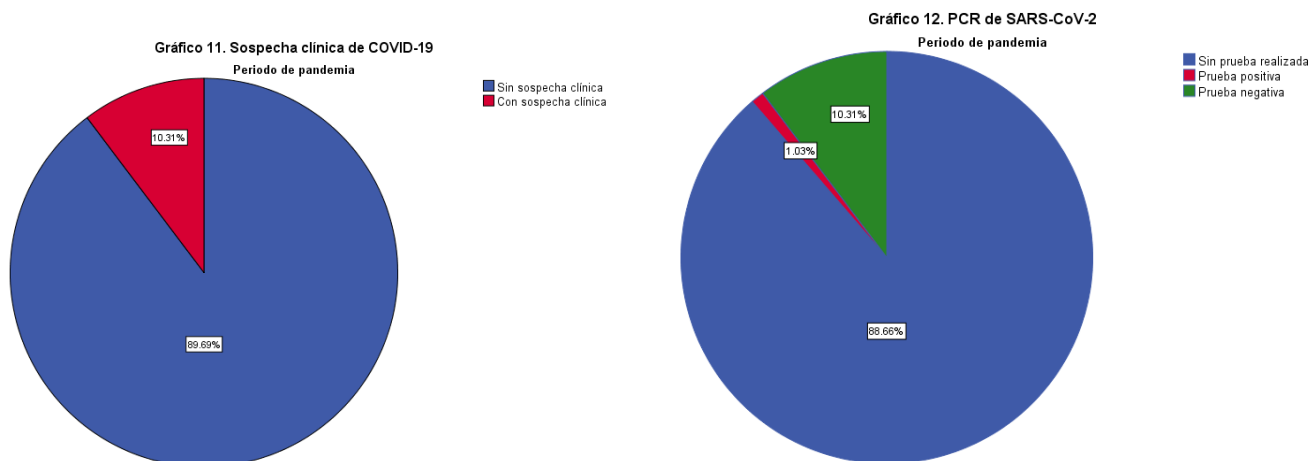
## II. Características del evento de cetoacidosis

Durante el evento de cetoacidosis, se determinaron datos clínicos y bioquímicos para caracterizar el mismo. Dentro de la población evaluada, al momento del diagnóstico, se identificaron datos clínicos de infección en un 35% de los pacientes, en el resto de la población, no se detectaron datos sugestivos de infección durante el evento de cetoacidosis

(Gráfico 10). Sin embargo, a pesar de la sospecha clínica, no se realizó diagnóstico confirmatorio en la mayor parte de los casos.



De los 97 casos evaluados durante el periodo de pandemia, en 10 de ellos (10.3%) se tuvo sospecha clínica de COVID-19, sin embargo, sólo en 11 casos (11.3%) se realizó prueba de PCR para SARS-CoV-2, resultado uno positivo para infección por dicho agente (Gráficos 11 y 12).



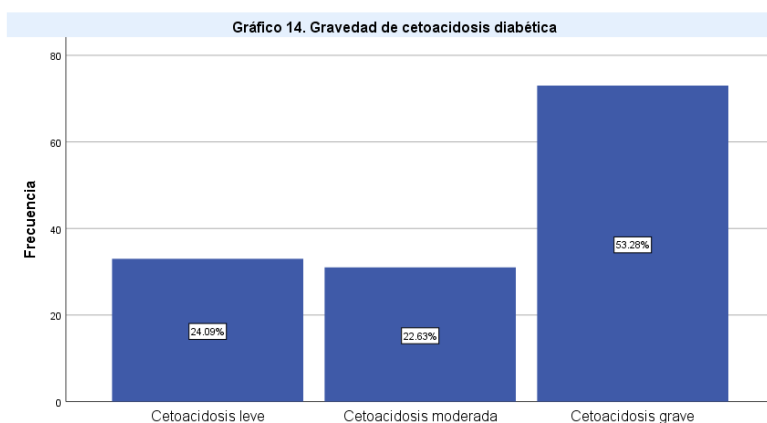
Se buscó dirigidamente la presencia de alteración neurológica grave al momento del diagnóstico, dado el riesgo de edema cerebral asociado a la cetoacidosis diabética. Sin embargo, dentro de la población evaluada, sólo 3 casos (2.19%) presentaron alteración grave del estado de alerta, definida como una puntuación de la Escala de Coma Glasgow menor o igual a 8 puntos. Uno de estos pacientes fue referido al servicio de Urgencias bajo sedación,

por lo que su estado de alerta se encontraba alterado secundario al manejo. El resto de los casos no presentó alteración neurológica significativa (Gráfico 13).



En relación a la gravedad de la cetoacidosis diabética, siguiendo los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Diabetes en Pediatría y Adolescentes<sup>(11)</sup>, se clasificaron en eventos de cetoacidosis grave, moderada y leve. Se identificó un predominio de eventos graves, con cantidades similares de eventos moderados y leves (Gráfico 14).

Se determinaron parámetros bioquímicos al momento del diagnóstico de cetoacidosis diabética, incluidos pH sérico, HCO<sub>3</sub> sérico y glucosa plasmática. Se identificaron importantes variaciones entre los valores identificados. En relación al pH se encontró una media de 7.09, el bicarbonato sérico presentó una media de 7.6mg/dl, mientras que, en relación a la glucosa plasmática, la media fue de 471mg/dl (Tabla 1).



**Tabla 1**

	<b>Bicarbonato sérico (HCO<sub>3</sub>) (mg/dl)</b>	<b>pH sérico</b>	<b>Glucosa plasmática al diagnóstico (mg/dl)</b>
<b>N</b>	137	137	137
<b>Media</b>	7.646	7.0947	471.43
<b>Mediana</b>	6.900	7.1100	467.00
<b>Rango</b>	17.0	0.64	1586
<b>Mínimo</b>	1.3	6.75	72
<b>Máximo</b>	18.3	7.39	1658

Para el análisis de variables cuantitativas se realizaron pruebas de normalidad, en donde se determinó que aquellas que presentaron una distribución normal (p no significativa, > .05 según Kolmogorov-Smirnov) fueron la edad al diagnóstico, el peso al diagnóstico y el pH sérico, por lo que dichas variables fueron descritas mediante media y desviación estándar, para ser analizadas con pruebas estadísticas paramétricas. El resto de las variables no presentaron una distribución normal, por lo que se describirán mediante medianas y rangos (Tabla 2).

**Tabla 2. Descripción de variables cuantitativas**

	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>	<b>Sig.*</b>
<b>Bicarbonato sérico (HCO<sub>3</sub>)</b>	6.900	17.0	0.001
<b>Índice de masa corporal al diagnóstico (kg/m<sup>2</sup>)</b>	18.9745	17.12	0.003
<b>Glucosa plasmática al diagnóstico</b>	467.00	1586	0.004
<b>Talla al diagnóstico (cm)</b>	151.000	77.7	0.006
		<b>Desv.</b>	
	<b>Media</b>	<b>Desviación</b>	<b>Sig.</b>
<b>Edad al diagnóstico</b>	161.01	35.286	0.061
<b>pH sérico</b>	7.0947	0.15266	0.083
<b>Peso al diagnóstico (kg)</b>	45.4135	15.13507	.200*

\*Prueba de normalidad con Kolmogorov-Smirnov

## Análisis estadístico

Se usaron 3 pruebas estadísticas para el análisis de resultados:

- Prueba T de Student. Se utilizó dicha prueba para determinar diferencias significativas entre las variables continuas con distribución normal (edad al diagnóstico, peso al diagnóstico y pH sérico).
- Prueba U de Mann-Whitney. Se utilizó dicha prueba para determinar diferencias significativas entre las variables continuas con distribución no normal (bicarbonato sérico, índice de masa corporal al diagnóstico, glucosa plasmática, talla al diagnóstico, escala de coma Glasgow).
- Prueba Chi-cuadrada. Se utilizó esta prueba para determinar asociación entre variables categóricas (sexo, infección al diagnóstico, sospecha de COVID-19, PCR de SARS-CoV-2, diagnóstico previo de diabetes mellitus, estadio Tanner, gravedad de cetoacidosis diabética, comorbilidad previa, alteración del estado de alerta).

El análisis de las variables cualitativas en relación con el periodo del evento de cetoacidosis mediante Chi-cuadrada, se describe en la Tabla 3.

Se encontraron diferencias significativas ( $p < .05$ ) en la sospecha clínica de COVID-19 y la PCR de SARS-CoV-2. Ante la significancia estadística, se realizó determinación de medidas direccionales, con un coeficiente de Lambda de Goodman Kruskal  $<.0001$  correspondiente a una intensidad baja.

**Tabla 3. Análisis de relación de variables cualitativas**

		Periodo de cetoacidosis				p*	Lambda
		Periodo prepandemia (N = 40)		Periodo de pandemia (N = 97)			
		Recuento	% de N	Recuento	% de N columnas		
Sexo	Femenino	28	70.0%	57	58.8%	0.249	
	Masculino	12	30.0%	40	41.2%		
Infección concomitante al diagnóstico	Sin infección evidente	25	62.5%	63	64.9%	0.845	
	Con infección evidente	15	37.5%	34	35.1%		

	Sin sospecha clínica	40	100.0%	87	89.7%	<b>0.034</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Sospecha clínica de COVID-19	Con sospecha clínica	0	0.0%	10	10.3%		
	Sin prueba realizada	40	100.0%	86	88.7%	<b>0.042</b>	<b>&lt; 0.001</b>
PCR de SARS-CoV-2	Prueba positiva	0	0.0%	1	1.0%		
	Prueba negativa	0	0.0%	10	10.3%		
Diagnóstico de Diabetes Mellitus previo	Nuevo diagnóstico	7	17.5%	22	22.7%		0.647
	Diagnóstico previamente establecido	33	82.5%	75	77.3%		
Estadio Tanner mamario	1	7	25.0%	7	12.3%		
	2	4	14.3%	2	3.5%		
	3	6	21.4%	8	14.0%		0.05
	4	11	39.3%	38	66.7%		
	5	0	0.0%	2	2.1%		
Estadio Tanner púbico	1	13	32.5%	18	18.6%		
	2	9	22.5%	13	13.4%		
	3	4	10.0%	9	9.3%		0.084
Estadio Tanner genital	4	13	32.5%	45	46.4%		
	5	1	2.5%	12	12.4%		
Estadio Tanner genital	1	4	33.3%	8	20%		
	2	1	8.3%	6	15%		
	3	0	0.0%	1	2.50%		0.676
Gravedad de cetoacidosis diabética	4	4	33.3%	14	35%		
	5	1	8.3%	8	20%		
Comorbilidad previa	Cetoacidosis leve	10	25.0%	23	23.7%		
	Cetoacidosis moderada	7	17.5%	24	24.7%		0.679
	Cetoacidosis grave Sin comorbilidad previa	23	57.5%	50	51.5%		
Comorbilidad previa	21	52.5%	35	36.1%		0.087	
	Con comorbilidad previa	19	47.5%	62	63.9%		
Tipo de diabetes	1	38	95.0%	84	86.6%		
	2	1	2.5%	12	12.4%		0.157
	3	1	2.5%	1	1.0%		
Escala de Coma de Glasgow Dicotómica	Alteración grave de estado de alerta	1	2.5%	2	2.1%		1.00
	Alteración leve de estado de alerta	39	97.5%	95	97.9%		

\*Análisis mediante Chi cuadrada

El análisis de las variables cuantitativas en relación con el periodo del evento de cetoacidosis mediante T Student o U Mann-Whitney, se describe en la Tabla 4.

Se encontraron diferencias significativas ( $p < .05$ ) en el índice de masa corporal en la talla, índice de masa corporal y edad al diagnóstico. Ante la significancia estadística se realizó de determinación del tamaño del efecto, realizando g de Hedges y d de Cohen, en variables fuera de la normalidad y dentro de la normalidad respectivamente. Por la significancia marginal ( $p .031$ ) no se realizó determinación de tamaño del efecto para el índice de masa corporal. Para la talla al diagnóstico se encontró una g de Hedges mínima, 0.02 con un poder estadístico bajo 0.21; en relación a la edad al diagnóstico se determinó una d de Cohen moderada en dirección negativa -0.60 con un poder estadístico alto 0.94.

**Tabla 4. Análisis de relación de variables cuantitativas**

Variable	Periodo de cetoacidosis				p*	g	Poder
	Periodo prepandemia (n=40)		Periodo de pandemia (n=97)				
	Mediana	Rango	Mediana	Rango			
Bicarbonato sérico (HCO <sub>3</sub> )	7.2	13.1	6.7	16.7	0.740		
Índice de masa corporal al diagnóstico (kg/m <sup>2</sup> )	17.60	15.11	19.56	17.12	<b>0.031</b>		
Glucosa plasmática al diagnóstico (mg/dl)	480	1568	458	1000	0.480		
Talla al diagnóstico (cm)	143.0	59.0	154.0	77.5	<b>0.003</b>	<b>0.02</b>	<b>0.21</b>
Escala de Coma Glasgow	15	12	15	8	0.672		
Número de eventos de cetoacidosis	3	11	2	13	0.667		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	p**	d	Poder
Edad al diagnóstico (meses)	147	31	167	35	<b>0.002</b>	<b>-0.60</b>	<b>0.94</b>
pH sérico	7.12	0.13	7.08	0.16	0.168		
Peso al diagnóstico (kg)	40.30	15.35	47.52	14.61	0.11		

\*Prueba U de Mann-Withney.

\*\*Prueba T Student.

Magnitud del efecto por g (de Hedges) o d (de Cohen).

## 11. DISCUSIÓN

El análisis de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 y cetoacidosis diabética ha sido foco de pocos estudios en la población mexicana. Según lo reportado por Wachter et al., la incidencia presentaba un descenso en el periodo evaluado de 18 años<sup>(6)</sup>, situación discrepante con la tendencia mundial de aumento.

Factores ambientales e infecciones virales han sido ampliamente estudiados como situaciones predisponentes para el desarrollo de autoinmunidad, descontrol glucémico y cetoacidosis diabética.

A partir de la pandemia de COVID-19, declarada por la Organización Mundial de la Salud, se ha identificado en diferentes partes del mundo un aumento en la incidencia de cetoacidosis diabética. Según los resultados obtenidos por Rahmati et al.<sup>(46)</sup>, la incidencia global de diabetes tipo 1 aumentó de 19.73 por cada 100,000 niños a 32.39 por cada 100,000 niños a partir de la pandemia por COVID-19. En el primer año de pandemia se observaron aumentos del 25% en cetoacidosis diabética y 19.5% de aumento en cetoacidosis diabética grave.

En relación con los datos detectados a nivel mundial, es plausible considerar que en México también se hayan presentado cambios en la incidencia de cetoacidosis diabética durante el periodo de pandemia. Se han propuesto diferentes hipótesis para explicar los cambios en la incidencia asociados al COVID-19, el retraso en la búsqueda de atención médica, predisponente a una mayor evolución de los padecimientos y posible mayor gravedad de los mismos, ha sido considerada como una causa de los cambios en la incidencia de cetoacidosis diabética<sup>(52)</sup>. En México, la limitada capacidad de los hospitales públicos tuvo que ser dividida para permitir la creación de centros y áreas específicas para el tratamiento de pacientes con COVID-19, reduciendo el número de camas disponibles y dejando en segundo plano a otros padecimientos<sup>(53)</sup>.

Considerando los cambios observados en otras poblaciones, este estudio planteó el identificar los factores relacionados con cambio en la incidencia de cetoacidosis diabética, comparando los casos en el periodo prepandemia con los casos del periodo de pandemia.

Evaluando la frecuencia total, se detectó un aumento en el número total de casos en el periodo de pandemia, identificándose 40 eventos en los años 2017 – 2019 y 97 eventos en los años



de pandemia 2020 – 2022. Este aumento fue de 2.4 veces durante el periodo de pandemia. Se identificó que gran cantidad de los eventos de cetoacidosis diabética analizados en nuestro centro, corresponden a un número reducido de pacientes, encontrándose 12 sujetos con más de 3 episodios de cetoacidosis durante el periodo evaluado, e incluso sujetos que alcanzaron 14 eventos durante el mismo periodo.

La edad media de presentación de cetoacidosis en nuestra población fue de 147 meses (12.2 años), con una desviación estándar de 31 meses (2.5 años). Esta media de edad poblacional difiere de otras series estudiadas durante el periodo de pandemia, como las observadas en población europea por Passanisi et al.<sup>(39)</sup> con edad media 8.9 años o Baechle et al.<sup>(40)</sup> con 9.8 años, en población italiana y alemana respectivamente. Por su parte, Wolf et al.<sup>(43)</sup>, encontraron una media de 10.9 años, en niños estadounidenses, con un porcentaje de población hispana del 10%. Nuestra población presentó un mínimo número de casos en pacientes preescolares (< 6 años), correspondiente al 2.19% de los casos, sin ningún evento de cetoacidosis en etapa de lactancia identificado en el periodo evaluado. Esta proporción es considerablemente menor que la reportada en otras series, donde si bien, se ha identificado una menor incidencia en este grupo etario, la cantidad de pacientes en este grupo es mayor, como lo reportado por Ho et al. con 23%<sup>(54)</sup> o Wolf et al. con 16.6%<sup>(43)</sup>.

En nuestra población se observó un predominio de pacientes femeninos, tanto en el periodo prepandemia como el de pandemia, 70% y 58.8% respectivamente. Esta diferencia no se identificó con una relación estadísticamente significativa entre el sexo y el desarrollo de cetoacidosis; el predominio de sexo femenino se ha observado en otras series, como lo descrito por Ho et al. en niños canadienses, donde se identificaron 58.8% y 57%<sup>(54)</sup>. Sin embargo, en otras poblaciones analizadas no existen diferencias entre los grupos o se observa un predominio de sexo masculino<sup>(43)(41)</sup>.

En función a la pandemia de COVID-19, pocos estudios han analizado la relación entre el grado de desarrollo puberal y la prevalencia de cetoacidosis diabética. En nuestra población se identificó un predominio de pacientes en etapa postpuberal (Tanner IV – V), con un 60% de los casos. Esto concuerda con análisis previamente reportados, como el de Rewers et al, en el que se identificó a adolescentes femeninos como el grupo de mayor riesgo para desarrollo de cetoacidosis diabética<sup>(25)</sup>, lo que concuerda con el grueso de nuestra población.

En este estudio se identificaron durante el periodo evaluado 29 diagnósticos nuevos de Diabetes mellitus, 7 en el periodo prepandemia y 22 en el periodo de pandemia, correspondientes a 17.5 y 22.6 casos por cada 100 eventos de cetoacidosis respectivamente. Si bien, en nuestro estudio no se encontró una diferencia significativa, en estudios con mayor volumen de población, como el de Wolf et al, se identificaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.007$ ) entre grupos<sup>(43)</sup>, por lo que es posible considerar que la muestra poblacional sea insuficiente para arrojar resultados significativos.

Nuestra población presentó un 59.1% de eventos de cetoacidosis con comorbilidades, entre las que se estableció el diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes (enfermedad celíaca, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Graves, vitíligo) en 26 (18.9%) de los eventos analizados. Esta proporción es discretamente mayor a la observada en otras poblaciones, como la población de Calabria, en donde Passanisi et al. determinaron un 11.7% de pacientes con enfermedad autoinmune<sup>(39)</sup>. También, se identificaron 10 eventos (7.2%) con diagnóstico concomitante de alteraciones psiquiátricas (trastorno depresivo mayor, distimia), lo que se ha identificado en otros estudios como un factor de riesgo para el desarrollo de cetoacidosis diabética<sup>(25)</sup>.

A diferencia de otras series, en la mayor parte de nuestros pacientes, no fue posible realizar la determinación de anticuerpos asociados a Diabetes mellitus tipo 1, para orientar o confirmar el diagnóstico. Sin embargo, la sospecha de Diabetes tipo 1 se estableció en el 89% de nuestra población. Esto es similar a lo observado por Passanisi et al., quienes detectaron anticuerpos asociados a Diabetes tipo 1 en el 91.6% de su población<sup>(39)</sup>. Esta confirmación diagnóstica se ve limitada por la disponibilidad de pruebas en nuestro centro, en donde no se puede realizar esta evaluación, por lo que no se encuentra como parte del abordaje rutinario de nuestros pacientes.

En la población analizada, se identificaron a un 35% de pacientes con sospecha de infección al momento del evento de cetoacidosis diabética, lo que se observa en concordancia con reportes previos, como el de Flood et al, quienes identificaron 30.7% casos con sospecha de infección, viral (17.8%) y bacteriana (12.9%) en una población de 247 pacientes con cetoacidosis<sup>(29)</sup>.

A pesar del aumento en el número de casos, al analizar la gravedad de cetoacidosis en relación al periodo de pandemia, no existió una diferencia significativa entre los grupos. Aunque se haya identificado a su vez un aumento en el número de casos de cetoacidosis grave entre ambos grupos, la relación de casos graves en cada periodo se mantuvo con diferencias mínimas, con 57.5% en el periodo prepandemia y 51.5% en el periodo de pandemia. Esto contrasta con lo observado en otras series, Alfayez et al.<sup>(45)</sup>, quienes en un meta-análisis de estudios observacionales, encontraron un aumento significativo de riesgo de desarrollo de cetoacidosis diabética durante el periodo de pandemia, con un OR 2.04 (IC 95%).

Entre los episodios de cetoacidosis analizados, se encontraron 18 (13.1%) con alteración moderada-grave del estado de alerta (Escala de Coma Glasgow  $\leq 13$ ), y sólo 3 casos (2.19%) con alteración grave (ECG  $\leq 8$ ), sin establecer diferencias significativas entre los grupos prepandemia y pandemia. Estas cifras refuerzan las encontradas en por Ho et al., quienes encontraron 8.8% de pacientes con alteración moderada-grave del estado de alerta<sup>(54)</sup>.

Si bien, fue evidente el aumento de casos totales de cetoacidosis, el diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 sólo se estableció en un caso, correspondiente al 1% de los episodios de cetoacidosis durante el periodo de pandemia, por lo que no podemos establecer este factor como uno de riesgo para desarrollo de cetoacidosis.

Dentro de los resultados obtenidos se encuentra una diferencia significativa en la sospecha de infección por COVID-19 y PCR para SARS-CoV-2, los cuales no tienen relevancia, pues son características limitadas a uno sólo de los grupos analizados.

También, se encontraron diferencias significativas entre las variables de índice de masa corporal y edad al diagnóstico. El índice de masa corporal presentó una significancia marginal entre grupos (p 0.031), siendo mayor en el periodo de pandemia, lo que puede orientarnos a pensar en este como un factor predisponente de cetoacidosis. Sin embargo, es importante tener en cuenta que muchos de los eventos analizados se presentaron en un grupo reducido de pacientes, por lo que es esperado un aumento del IMC a lo largo del tiempo, asociado al crecimiento, en caso de haberse analizado al mismo sujeto. Esto difiere con lo reportado por Al-Abdulrazzaq et al.<sup>(55)</sup>, quienes no encontraron diferencias significativas

entre la Z de IMC en pacientes con cetoacidosis y cetoacidosis grave(56)De igual forma se observó una relación significativa en cuanto a la talla, con efecto bajo y un bajo poder estadístico, lo cual puede también estar asociado a los cambios de crecimiento esperados, mencionados previamente.

La edad al diagnóstico se encontró con diferencias significativas entre ambos grupos analizados, con un efecto moderado en dirección negativa y un alto poder estadístico. Lo que correlaciona con la identificación de una menor cantidad de casos de cetoacidosis entre los grupos etarios preescolares y escolares.

Finalmente, nuestro estudio identificó un aumento no significativo en los casos totales de cetoacidosis durante la pandemia de COVID-19. Se posiciona como una evaluación dirigida de los efectos de la pandemia sobre población pediátrica mexicana que vive con Diabetes. Sin embargo, la principal limitante del estudio incluye el tamaño de población, lo que conlleva un menor poder estadístico que pudo no haber permitido obtener resultados significativos como los identificados en series con mayor población o meta-análisis. A su vez, la limitada aplicación de pruebas serológicas para detección de SARS-CoV-2 evitaron la identificación de pacientes infectados durante el evento de cetoacidosis, lo que genera una visión muy reducida de la asociación directa entre estos factores. Otra limitación importante se encuentra en el análisis específico de cetoacidosis diabética, sin evaluar los cambios en incidencia de diagnóstico de Diabetes mellitus sin esta complicación o la proporción de cetoacidosis diabética entre la población ya conocida con la enfermedad.

## 12. CONCLUSIONES

Se identificó un aumento en la cantidad total de eventos de cetoacidosis entre el periodo prepandemia y el periodo de pandemia, por lo que está justificada la realización de estudios posteriores, así como optimizar las medidas de detección temprana y mitigación del riesgo.

No se identificaron diferencias en la frecuencia de eventos graves de cetoacidosis entre ambos grupos analizados. A su vez, la tasa de infección por SARS-CoV-2 fue mínima, por lo que es necesario evaluar análisis en los que exista una mayor disponibilidad de estudios necesarios para realizar el diagnóstico.

No se identificaron diferencias significativas entre las características bioquímicas de los pacientes al diagnóstico, lo que correlaciona con ausencia de significancia estadística entre la gravedad de los grupos.

El índice de masa corporal se identificó como un factor estadísticamente significativo en la comparación entre ambos grupos, sin embargo, los eventos recurrentes en nuestra población generan un sesgo en el análisis, lo que abre un área de oportunidad para su prevención y análisis en estudios posteriores.

Una edad mayor se identificó como un factor asociado con la presencia de cetoacidosis entre los grupos estudiados, con un alto poder estadístico, lo cual puede servir para enfocar esfuerzos de prevención y mitigación de riesgo en los grupos etarios con mayor riesgo de cetoacidosis diabética.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY ling, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Vol. 23, *Pediatric Diabetes*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 1160–74.
2. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45:S17–38.
3. Ogle, Graham D; Wang, Fei; Gregory A, Gabriel; Maniam J. IDF ATLAS REPORTS. Type 1 diabetes numbers in children and adults. International Diabetes Federation. 2022.
4. Harjutsalo V, Sund R, Knip M et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Finland. *Jama*. 2013;310(4):427–8.
5. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svennson J, Maniam J, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109083.
6. Wachter NH, Gómez-Díaz RA, Ascencio-Montiel I de J, Rascón-Pacheco RA, Aguilar-Salinas CA, Borja-Aburto VH. Type 1 diabetes incidence in children and adolescents in Mexico: Data from a nation-wide institutional register during 2000–2018. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;159.
7. Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah S, Imperatore G, Pihoker C, et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001-2017. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;326(8):717–27.
8. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419–29.
9. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, Fryar CD, Kruszon-Moran D, Kit BK, et al.

- Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988-1994 through 2013-2014. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(21):2292–9.
10. Shamah LT, Cuevas NL, Romero MM, Gaona PEB, Gómez ALM, Mendoza AL, et al. ENSANUT 2018-19. Resultados Nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública. 2020. 268 p.
  11. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(7):835–56.
  12. Dhataria KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6(1):1–20.
  13. Dhataria K. Blood ketones: Measurement, interpretation, limitations, and utility in the management of diabetic ketoacidosis. *Rev Diabet Stud.* 2016;13(4):217–25.
  14. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid–Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2015;373(6):548–59.
  15. Li J, Huang M, Shen X. The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis. *J Diabetes Complications.* 2014;28(5):662–6.
  16. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2004;89(2):188–94.
  17. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, D’agostino RB, Dolan LM, Lawrence JM, et al. Increase in prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1573–8.
  18. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: The search for diabetes in youth study. *Pediatrics.* 2014;133(4).

19. Kao KT, Islam N, Fox DA, Amed S. Incidence Trends of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes in British Columbia, Canada. *J Pediatr*. 2020;221:165-173.e2.
20. Schober E, Rami B, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989-2008: A population-based analysis. *Diabetologia*. 2010;53(6):1057–61.
21. Evia-Viscarra ML, Guardado-Mendoza R, Rodea-Montero ER. Clinical and metabolic characteristics among mexican children with different types of diabetes mellitus. *PLoS One*. 2016;11(12):1–15.
22. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: A systematic review. *Diabetologia*. 2012;55(11):2878–94.
23. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: The search for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2008;121(5).
24. Rugg-Gunn CEM, Dixon E, Jorgensen AL, Usher-Smith JA, Marcovecchio ML, Deakin M, et al. Factors Associated With Diabetic Ketoacidosis at Onset of Type 1 Diabetes Among Pediatric Patients: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2022;176(12):1248–59.
25. Rewers A, Peter Chase H, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *Jama*. 2002;287(19):2511–8.
26. Lokulo-Sodipe K, Moon RJ, Edge JA, Davies JH. Identifying targets to reduce the incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in the UK. *Arch Dis Child*. 2014;99(5):438–42.
27. Dhataria KK, Nunney I, Higgins K, Sampson MJ, Icton G. National survey of the management of Diabetic Ketoacidosis (DKA) in the UK in 2014. *Diabet Med*.



- 2016;33(2):252–60.
28. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):222–32.
  29. Flood RG, Chiang VW. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med.* 2001;19(4):270–3.
  30. Lernmark Å. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease, and narcolepsy. *Pediatr Diabetes.* 2016;17:65–72.
  31. Hyöty H. Viruses in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(5):56–64.
  32. Oikarinen S, Tauriainen S, Hober D, Lucas B, Vazeou A, Sioofy-Khojine A, et al. Virus antibody survey in different european populations indicates risk association between coxsackievirus B1 and type 1 diabetes. *Diabetes.* 2014;63(2):655–62.
  33. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
  34. Martínez-Martínez MU, Alpízar-Rodríguez D, Flores-Ramírez R, Portales-Pérez DP, Soria-Guerra RE, Pérez-Vázquez F, et al. An Analysis COVID-19 in Mexico: a Prediction of Severity. *J Gen Intern Med.* 2022;37(3):624–31.
  35. Organization WH. World Health Organization (2023). Weekly epidemiological record. 2023;98(21):227–38.
  36. Salud S de P y P de la. Informe Técnico Semanal COVID-19 México (02/05/2023). 2023.
  37. Watkins PJ, Soler NG, Fitzgerald MG, Malins JM. Diabetic Ketoacidosis During the Influenza Epidemic. *Br Med J.* 1970;4(5727):89–91.
  38. Birkebaek NH, Kamrath C, Grimsmann JM, Aakesson K, Cherubini V, Dovic K, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on long-term trends in the prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes: an international multicentre study based on data from 13 national diabetes registries. *Lancet Diabetes*

Endocrinol. 2022 Nov 1;10(11):786–94.

39. Passanisi S, Salzano G, Aloe M, Bombaci B, Citriniti F, De Berardinis F, et al. Increasing trend of type 1 diabetes incidence in the pediatric population of the Calabria region in 2019–2021. *Ital J Pediatr.* 2022 Dec 1;48(1).
40. Baechle C, Eckert A, Kamrath C, Neu A, Manuwald U, Thiele-Schmitz S, et al. Incidence and presentation of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents from Germany during the COVID-19 pandemic 2020 and 2021: Current data from the DPV Registry. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Mar 1;197.
41. Kamrath, Clemens; Mönkemöller, Kirsten; Biester T et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* American Medical Association; 2020. p. 801–4.
42. Nagl K, Waldhör T, Hofer SE, Fritsch M, Meraner D, Prchla C, et al. Alarming Increase of Ketoacidosis Prevalence at Type 1 Diabetes-Onset in Austria—Results From a Nationwide Registry. *Front Pediatr.* 2022 Feb 14;10.
43. Wolf RM, Noor N, Izquierdo R, Jett D, Rewers A, Majidi S, et al. Increase in newly diagnosed type 1 diabetes in youth during the COVID-19 pandemic in the United States: A multi-center analysis. *Pediatr Diabetes.* 2022 Jun 1;23(4):433–8.
44. Guo Y, Bian J, Chen A, Wang F, Posgai AL, Schatz DA, et al. Incidence Trends of New-Onset Diabetes in Children and Adolescents Before and During the COVID-19 Pandemic: Findings From Florida. *Diabetes.* 2022;71(12):2702–6.
45. Alfayez OM, Aldmasi KS, Alruwais NH, Bin Awad NM, Al Yami MS, Almohammed OA, et al. Incidence of Diabetic Ketoacidosis Among Pediatrics With Type 1 Diabetes Prior to and During COVID-19 Pandemic: A Meta-Analysis of Observational Studies. Vol. 13, *Frontiers in Endocrinology.* Frontiers Media S.A.; 2022.
46. Rahmati M, Keshvari M, Mirnasuri S, Yon DK, Lee SW, Il Shin J, et al. The global

impact of COVID-19 pandemic on the incidence of pediatric new-onset type 1 diabetes and ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc; 2022.

47. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, Chow W, Lundeen EA, Perrine CG, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years — United States, March 1, 2020–June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(2):59–65.
48. Wu CT, Lidsky P V., Xiao Y, Lee IT, Cheng R, Nakayama T, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic  $\beta$  cells and elicits  $\beta$  cell impairment. *Cell Metab*. 2021;33(8):1565-1576.e5.
49. Kim SH, Arora I, Hsia DS, Knowler WC, LeBlanc E, Mylonakis E, et al. New-Onset Diabetes after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;(March):1–11.
50. Basolo A, Poma AM, Bonuccelli D, Proietti A, Macerola E, Ugolini C, et al. Adipose tissue in COVID-19: detection of SARS-CoV-2 in adipocytes and activation of the interferon-alpha response. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(5):1021–9.
51. Varadarajan P. Risk factors for mortality in children with diabetic keto acidosis from developing countries. *World J Diabetes*. 2014;5(6):932.
52. Cherubini V, Gohil A, Addala A, Zanfardino A, Iafusco D, Hannon T, et al. Unintended Consequences of Coronavirus Disease-2019: Remember General Pediatrics. *J Pediatr*. 2020;223:197–8.
53. Sánchez-Talanquer M, González-Pier E, Sepúlveda J, Abascal-Miguel L, Fieldhouse J. La respuesta de México al Covid-19: Estudio de caso. 2021.
54. Ho J, Rosolowsky E, Pacaud D, Huang C, Lemay JA, Brockman N, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Diabetes*. 2021 Jun 1;22(4):552–7.
55. Al-Abdulrazzaq D, Alkandari A, Alhusaini F, Alenazi N, Gujral UP, Narayan KMV, et al. Higher rates of diabetic ketoacidosis and admission to the paediatric intensive

care unit among newly diagnosed children with type 1 diabetes in Kuwait during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022 Mar 1;38(3).

56. Bateman RM, Sharpe MD, Jagger JE, Ellis CG, Solé-Violán J, López-Rodríguez M, et al. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. Vol. 20, *Critical care* (London, England). 2016. p. 94.