



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

**"FACTORES ASOCIADOS A TIEMPO DE RESOLUCION DE CETOACIDOSIS
DIABÉTICA EN ADULTOS"**

DRA. MARIA ISABEL JASSO AVILA

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. Emmanuel Rivera López

DIRECTOR METODOLÓGICO
M. en C. Alonso Castro Argüelles

Febrero 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

TÍTULO DE TESIS
FACTORES ASOCIADOS CON TIEMPO DE RESOLUCION DE CETOACIDOSIS
DIABETICA EN ADULTOS

PRESENTA
MARIA ISABEL JASSO AVILA

Firmas

DIRECTOR Dr. Emmanuel Rivera López	
CO – DIRECTOR M. en C. Alonso Castro Argüelles	

Sinodales	
Dra. Beatriz Yolanda Loreda Coronado	
Dr. Carlos Olán Uscanga	
Dr. Francisco Javier Díaz Hernández	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. Martin Magaña Aquino Coordinador de la Especialidad en Medicina Interna



RESUMEN

Introducción: La incidencia mundial de diabetes mellitus (DM) 1 y 2 es de 30%. Las crisis hiperglucémicas son causa frecuente de atención hospitalaria. La cetoacidosis diabética (CAD) es un tipo de crisis hiperglucémica. Se requiere manejo oportuno y vigilancia estrecha para evitar complicaciones propias del manejo. En el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” se presentan aproximadamente 70 episodios de CAD por año. Solo el 50% de los pacientes cumplieron criterios de resolución de CAD a las 72 horas de su ingreso.

Objetivos: Identificar los factores que se asocian con el tiempo de resolución de CAD en adultos.

Sujetos y Métodos: Se realizó un estudio de cohorte, prospectivo, analítico, con muestreo no probabilístico consecutivo por conveniencia de pacientes que recibieron tratamiento por cetoacidosis diabética en las áreas de hospitalización del Hospital Central de enero de 2019 a diciembre de 2019. Se utilizaron los criterios de la ADA de 2009 para diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Se obtuvieron las siguientes variables de interés: edad, osmolaridad plasmática, exceso de base, potasio, bicarbonato, lactato, pH, horas para resolución de cetoacidosis diabética, dosis de insulina.

Análisis estadístico: Se calculó un tamaño de muestra de 70 a 140 eventos para un modelo multivariado mediante regresión lineal con 7 variables explicativas y 7 grados de libertad. Se realizó estadística descriptiva de las principales variables de interés, las variables continuas se describieron mediante su medida de tendencia central y de dispersión según su distribución. Se realizó el modelo multivariado con la variable dependiente: tiempo de resolución de CAD y variables explicativas: edad, potasio, lactato, osmolaridad plasmática, exceso de base, creatinina y tipo de CAD, infección. Se realizó prueba de correlación entre el exceso de base y tiempo de resolución de CAD mediante la prueba de Spearman.

Resultados: Se incluyeron 79 episodios de CAD en 74 pacientes. Mediante el análisis de regresión múltiple no se encontró significancia estadística con $p=0.15$ en relación entre las variables y el tiempo de resolución CAD. Mediante la prueba de correlación de Spearman el valor de r fue de -0.47 y $p<0.001$ entre el exceso de base y el tiempo de resolución de CAD.

Conclusiones: Existe correlación entre el exceso de base y el tiempo de resolución de CAD en adultos.



DEDICATORIAS

A mis papás

A mi dolor de cabeza (mi hermana)

Al amor de mi vida

A mis abuelitos

A mi tía

A mis compañeras de estudio

A mis maestros

A mis compañeros

A mis pacientes



AGRADECIMIENTOS

Al terminar de escribir una tesis se presentan sentimientos encontrados, felicidad, fatiga, melancolía por mencionar algunas, siendo algo normal ya que es el final de una etapa más de la vida.

Quiero agradecer a mis padres ya que, sin el esfuerzo de ellos, 11 años de estudio no hubieran sido posibles. Ellos me vieron luchar, llorar, caerme y siempre estuvieron ahí para levantarme. Son ellos los que me han motivado a seguir adelante y llegar a donde estoy hoy parada. Se que no importa la tempestad por la que pasemos, siempre estaremos más unidos que nunca.

Gracias a ese ser de luz que llegó a mi vida en el momento e instante perfecto. Él me enseñó que la vida no sólo es blanco o negro, sino que existen muchos matices en los que nuestra vida encaja y continúa siendo bella. Agradezco Keisuke, que me hayas acompañado en mis momentos más alegres, pero sobre todo en los más malos de esta travesía porque sin ti este camino no hubiera sido tan placentero como lo fue al caminarlo contigo.

Gracias Fer, por permitirme compartir tantos momentos juntas que te aseguro guardo en mi corazón. Crecer contigo como médico es un experiencia inigualable.

Gracias a Montse, Dinora, Janday, Luis Manuel, Gamaliel, Lalo, Jorge, Adrian, Sergio, Leonardo, Alfredo, Hugo, Pedro por escucharme, por reír a carcajadas juntos, por apoyarme.

Infinitas gracias al doctor Emmanuel Rivera por ser mi mentor, mi confidente, mi inspiración.

Gracias a Alonso por siempre encontrar tiempo para resolver mis dudas, por apoyarme, motivarme y ser un ejemplo a seguir.

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	II
AGRADECIMIENTOS	III
ANTECEDENTES.	1
DEFINICION Y DIAGNOSTICO.....	2
EPIDEMIOLOGIA	3
FACTORES PRECIPITANTES.....	3
PRESENTACIÓN CLÍNICA	4
REANIMACIÓN HIDRICA	4
INSULINA.....	5
POTASIO	5
FÓSFORO	6
CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN EL HOSPITAL CENTRAL.	6
Pregunta de investigación.	7
JUSTIFICACIÓN.	7
HIPÓTESIS.	8
OBJETIVOS.	8
Objetivo general.....	8
Objetivos específicos.....	8
Objetivos secundarios.	8
SUJETOS Y MÉTODOS.	9
Diseño del estudio.	9
Lugar de realización.	9
Universo de estudio.	9

Técnica de muestreo.	9
Criterios de selección.	9
Criterios de inclusión.	9
Criterios de no inclusión.	10
Criterios de eliminación.	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	11
VARIABLES DEL ESTUDIO.	11
Plan de trabajo.	16
ÉTICA.	19
RESULTADOS.	21
ANÁLISIS UNIVARIADO	21
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS	21
ANÁLISIS DE LABORATORIO	23
Exámenes generales	23
FACTORES PRECIPITANTES	25
TRATAMIENTO	25
ANÁLISIS MULTIVARIADO	25
DISCUSIÓN.	27
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.	30
CONCLUSIONES.	32
BIBLIOGRAFÍA.	33
ANEXOS.	36
Anexo 1. Criterios diagnósticos de Cetoacidosis Diabética	36
Anexo 2. Algoritmo de manejo según guías ADA 2009 de crisis hiperglucémica tipo cetoacidosis diabética	37

Anexo 3. Criterios de resolución de Cetoacidosis diabética	38
Anexo 4. Hoja de recolección de datos	39
Anexo 5. Carta compromiso de confidencialidad de datos	40
Anexo 6. Carta de aprobación de comité de investigación y Ética	41
Anexo 7. Carta de Consentimiento Informado	42
Anexo 8. Distribución de las variables	56
Anexo 9. Análisis multivariado	60
Anexo 10. Análisis de correlación	62

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Eventos incluidos en el protocolo	21
Figura 2. Distribución por sexo de pacientes con diagnóstico de Cetoacidosis diabética y Estado Mixto.	22
Figura 3. Tipo de DM según su frecuencia de presentación	22
Figura 4. Clasificación de CAD según su gravedad	24
Figura 5 Clasificación de los episodios de crisis hiperglucémicas estudiados	24
Figura 6. Factores precipitantes de CAD	25

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Gráfica de correlación entre el exceso de base y el tiempo de resolución de cetoacidosis diabética	26
Gráfica 2. Edad	56
Gráfica 3. Potasio	56
Gráfica 4. Exceso de base	57
Gráfica 5. Horas de bomba	57
Gráfica 6. Creatinina	58
Gráfica 7. Lactato	59
Gráfica 8. Osmolaridad plasmática	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables predictoras.....	13
Tabla 2. Otras variables de interés.....	15
Tabla 3 Características generales de la población. Variables bioquímicas.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ADA:	American Diabetes Association
AG:	Anion Gap
BH:	Biometría Hemática
CAD:	Cetoacidosis diabética
CH:	Cirrosis Hepática
DAHOS:	Departamento de Atención Hospitalaria
DM:	Diabetes Mellitus
EGO:	Examen General de Orina
EHH:	Estado Hiperglucémico Hiperosmolar
EMix:	Estado Mixto
ENSANUT	Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición
ERC:	Enfermedad Renal Crónica
FEVI:	Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo
HAS:	Hipertensión Arterial Sistémica
Hb:	Hemoglobina
HbA1c:	Hemoglobina glucosilada
HC IMP:	Hospital Central Ignacio Morones Prieto
ICC:	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
IFD:	International Diabetes Federation
KDIGO:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LRA:	Lesión renal aguda
NYHA	New York Heart Association
OMS:	Organización Mundial de la Salud
Osmp:	Osmolaridad plasmática
SLP:	San Luis Potosí
TFG:	Tasa de filtración glomerular
K:	Potasio
HCO₃:	Bicarbonato
Na:	Sodio sérico
Mg:	Magnesio sérico
Ca:	Calcio sérico
P:	Fósforo sérico

LISTA DE DEFINICIONES

Cetoacidosis diabética: La cetoacidosis diabética es una complicación grave de la diabetes que ocurre cuando el organismo produce niveles elevados de unos ácidos presentes en la sangre denominados cuerpos cetónicos. El trastorno aparece cuando el organismo no puede producir suficiente insulina.

Cirrosis Hepática: Alteración estructural hepática corroborada por ultrasonido junto con alteraciones clínicas como telangiectasias, ginecomastia, distribución ginecoide de vello, asterixis, rueda dentada, ascitis, alteraciones del estado de alerta acompañados de alteraciones bioquímicas como trombocitopenia, aumento de bilirrubinas totales, hipoalbuminemia, prolongación de tiempos de coagulación.

Diabetes Mellitus: La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica, debido ya sea a un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de ella para utilizar la glucosa, a un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de estas causas.

Edad: número de años cumplidos según la fecha de nacimiento.

Enfermedad Renal Crónica Estadio V: Pacientes con tasa de filtración glomerular menor a $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ o apoyo de terapia de reemplazo renal.

Estado Hiperglucémico Hiperosmolar: glucemia mayor a 600 mg/dl , osmolaridad plasmática efectiva $>320 \text{ mOsm/kg}$.

Estado mixto: Hiperglucemia, osmolaridad plasmática efectiva $>320 \text{ mOsm/kg}$, acidosis metabólica anion gap ensanchado (Delta/Delta 1).

Estancia hospitalaria: Tiempo en horas que el paciente permanece en cualquier estancia hospitalario desde su registro en el área de urgencias hasta su egreso por mejoría, egreso voluntario o defunción.

Hipoglucemia: Niveles de glucosa séricos menores a 70 mg/dl.

Hipoglucemia severa: Niveles de glucosa séricos menores a 55 mg/dl o aquella en la que el paciente requiere ayuda de una tercera persona.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva: Pacientes con FEVI <40% o con síntomas característicos (disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna, edema) y signos clínicos (ingurgitación yugular, S3 o S4, estertores crepitantes, edema de miembros inferiores, hepatomegalia, reflujo hepatoyugular) causados por una anomalía funcional o estructural cardíaca que resulta en un gasto cardíaco disminuido o en elevación de las presiones de las cámaras cardíacas en estrés o en reposo.

Tiempo de resolución de CAD: tiempo en horas desde el inicio del tratamiento con insulina e infusión de líquidos parenterales hasta que se alcanzan los siguientes criterios: pH mayor o igual a 7.3, Anion Gap >12, bicarbonato >15 y glucemia 200 mg/dl o menor.



ANTECEDENTES.

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud pública a nivel mundial. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) estimó que para el 2040 habrá 642 millones de personas en el mundo con diabetes.^{1,2}

México se encuentra en el segundo lugar en Latinoamérica en incidencia de DM2 con aproximadamente 11.5 millones de casos totales. La prevalencia de DM2 en México ha aumentado de manera progresiva siendo de 6.7% en 1993, 9.2% en 2012, y hasta 9.4% en 2016; sin embargo, se calcula que la prevalencia real es 3 veces mayor a la reportada. Solo el 20% de los pacientes con diagnóstico de DM2 utiliza insulina sola o en combinación con otros antihiper glucemiantes orales.^{3,4}

Los pacientes con DM1 presentan CAD más frecuentemente que los pacientes con DM2 en un 75% y 25% respectivamente. El Estado Hiperglucémico Hiperosmolar (EHH) ha sido reportado con mayor frecuencia en DM2, aunque puede ocurrir simultáneamente con CAD en DM1. El 50% son del género femenino. La incidencia de CAD calculada para 2012 era de 4.6 a 8 episodios por cada 1000 diabéticos mientras que la incidencia de EHH fue de 1 por cada 1000 diabéticos.^{5,6}

La CAD es un estado metabólico asociado a la deficiencia de insulina. En conjunto con la hipoglucemia se consideran las complicaciones agudas más comunes de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. Se define como la presencia de cuerpos cetónicos elevados en sangre, acidosis metabólica e hiperglucemia con aumento concomitante de hormonas contrarreguladoras. La mortalidad por CAD en EUA es <1% en pacientes pediátricos y adultos jóvenes sin embargo se registra una mortalidad más alta en pacientes mayores de 60 años e individuos con enfermedades concomitantes. Las emergencias secundarias a complicaciones de DM (hipoglucemia o crisis hiperglucémicas) representan una gran carga económica teniendo un costo anual aproximado de \$17,500 dólares por paciente en EEUU (\$336,875 MXN).^{8,9}

Según un estudio realizado en 2011 por un periodo aproximado de 1 año en un hospital de segundo nivel en México, la prevalencia de CAD en el área de urgencias fue de aproximadamente 33%. Sin embargo, no se cuenta con un reporte oficial de la incidencia, complicaciones, tiempo de estancia hospitalario promedio y tiempo de resolución de bomba en nuestro país.

Un estudio retrospectivo realizado en un hospital de tercer nivel de España y publicado en el 2015, trató de predecir la incidencia, mortalidad y tiempo de estancia hospitalaria en pacientes admitidos por CAD. Se encontró una incidencia de 4.6 a 8 por cada 1000 casos de DM2.

Se encontró que los días de hospitalización en UCI según la severidad del cuadro eran los siguientes: leve 0 (0-3), moderada 0 (1-5), grave 2 (0-8), y los días de hospitalización en sala general: leve 7, moderada 7, grave 9.5. Un tercio de los pacientes en este estudio contaba con diagnóstico previo de DM2. Los pacientes con DM2 en comparación a los pacientes con DM1 cursaron con mayor número de días de hospitalización (9 días vs 7 días) ya que se considera que contaban con un estado de depleción hídrica más severa. Así mismo los pacientes con DM2 presentaban edad más avanzada y por lo tanto mayor número de comorbilidades al ingresar por cuadro de CAD. ¹⁹

DEFINICION Y DIAGNOSTICO

El diagnóstico de CAD se basa en la presencia de acidosis metabólica ($\text{pH} < 7.3$) de AG amplio (> 12) y glucemia > 250 mg/dl. Un criterio importante es la identificación de cuerpos cetónicos en suero u orina, sin embargo, inicialmente puede haber una menor identificación de las cetonas, ya que el cetoácido que se produce de manera inicial es el b-hidroxibutirato y el que se identifica en la mayoría de las pruebas es el acetoacetato.

La CAD se clasifica en leve, moderada y grave dependiendo de la gravedad de la acidosis metabólica y las alteraciones del estado de alerta. Aunque la mayoría de los pacientes se presenta con niveles plasmáticos de glucosa de 250mg/dl esta patología se puede desarrollar con elevaciones discretas de glucosa plasmática.²

EPIDEMIOLOGIA

Se ha demostrado que desde la década de 1996 a 2006 existió un aumento de aproximadamente 35% en el número de casos de CAD en EUA. Simplemente en el año 2006 se presentaron 136,510 casos de CAD. La mayoría de los pacientes contaban con edad entre 18 y 44 años (56%) y 45 y 65 años (24%) sólo 18% en pacientes menores 20 años. El 66% de los pacientes con CAD contaban con diagnóstico de DM1 y 33% DM2. 50% fueron mujeres y 45% fueron latinos o de raza negra.⁸

En México la prevalencia de DM es alta. Existe un aumento franco de la prevalencia de 2012 a 2016 sobre todo en pacientes entre 60 a 69 años. En mujeres aumentó de 9.67% en 2012 a 10.3% en 2016 y en hombres la prevalencia se mantuvo constante siendo de 8.6% en 2012 y de 8.4% en 2016.

La prevalencia de CAD en México se evaluó en el área de urgencias de un hospital de segundo nivel siendo de aproximadamente 33% de las crisis hiperglucémicas tratadas en dicho centro¹⁹.

FACTORES PRECIPITANTES

El factor predisponente más común son las infecciones en 30-50% (infecciones de vías urinarias y neumonía adquirida en la comunidad). Dentro de los factores precipitantes más comunes se encuentran pobre apego a tratamiento con insulina en 20% y DM de nuevo diagnóstico en un 30%; así mismo los fármacos que afectan el metabolismo de carbohidratos como esteroides, simpaticomiméticos y antipsicóticos atípicos juegan un papel importante como precipitantes de CAD. Entre otros factores precipitantes se encuentran accidente cerebrovascular, abuso de alcohol, pancreatitis aguda, infarto agudo al miocardio, cirugía, trauma. Sin embargo, hasta en 2-10% de los pacientes no se identifica un factor precipitante.^{10,11}

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico de CAD debe sospecharse en todo paciente con hiperglucemia. Generalmente los pacientes se presentan al área de urgencias horas o días posteriores a iniciar con poliuria, polidipsia y pérdida de peso. 40-75% de los casos se presenta con náusea, vómito y dolor abdominal. A la exploración física destacan datos de deshidratación, alteración del estado de alerta, hipotermia, olor afrutado en la respiración y respiración de Kussmaul. Se conoce como una triada de hiperglucemia, hipercetonemia y acidosis metabólica.²

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en reestablecer el volumen circulante y la perfusión tisular, manejo de hiperglucemia y de desequilibrios electrolíticos asociados. La mayoría requiere tratamiento en unidades de cuidados intermedios sin embargo si hay presencia de alteración severa del estado de alerta o cursa concomitante con una patología crítica (infarto agudo al miocardio, sangrado de tubo digestivo o sepsis entre otros) es necesario su manejo en área de terapia intensiva.^{2,10,11}

REANIMACIÓN HIDRICA

La piedra angular del tratamiento se basa en la reanimación hídrica, el déficit estimado de agua en un paciente con CAD es de aproximadamente 100ml/kg. La terapia hídrica restaura el volumen intravascular, la perfusión renal, reduce los niveles de hormonas contrarreguladoras y la hiperglucemia. Generalmente es necesaria la administración de 500-1000ml/hr de líquidos isotónicos (solución salina al 0.9% (SS 0.9%)) durante las primeras 2-4horas seguido de 250-500ml/hr de SS 0.9% o SS 0.45% dependiendo de los niveles séricos de sodio y el estado de hidratación del paciente. Una vez alcanzada glucemia entre 200-250mg/dl los líquidos de base deber de contener dextrosa al 5 o 10% para permitir continuar con infusión de insulina hasta que la cetonemia es controlada mientras se evita la hipoglucemia.^{2,10,11}

INSULINA

Concomitante con la administración de líquidos parenterales, la administración de insulina es el siguiente paso esencial para la restauración del metabolismo celular reduciendo la gluconeogénesis hepática y suprimiendo la lipólisis y la cetogénesis. Aunque es posible la administración de insulina por vía intravenosa, intramuscular y subcutánea se prefiere la vía infusión intravenosa de insulina de manera continua en pacientes críticamente enfermos con estado de alerta alterado (obnubilación). Los algoritmos recomiendan la administración de bolo de insulina de 0.1 U/kg seguida de una infusión continua de infusión intravenosa de 0.1 U/kg/h. Si durante la primera hora no se logra una disminución de la glucemia plasmática de 50-75 mg/dl, se aumenta la dosis de insulina infundida al doble. La mayoría de los estudios establecen que la combinación de la terapia hídrica e insulina logra una disminución de 60-120 mg/dl/h. La infusión de insulina debe disminuirse a 0.05 U/kg/h con adición de dextrosa a líquidos de base cuando se alcancen niveles de glucemia entre 200-250 mg/dl y se debe ajustar para mantener niveles de glucemia entre 150-200 mg/dl hasta que la acidosis se ha resuelto (evidenciado por la normalización del AG y el pH).

2,10,11

POTASIO

Otra piedra angular en el manejo de pacientes con CAD es el equilibrio electrolítico principalmente de potasio y fósforo. Generalmente el déficit calculado de potasio en pacientes cursando con crisis hiperglucémica es aproximadamente de 3-5 mmol/kg independientemente a que la medición sérica a su ingreso se encuentre normal o elevada (intercambio intracelular de potasio por acidosis además de hipertonicidad sérica y acidosis). Al iniciar manejo con insulina se promueve la movilización de potasio hacia el compartimiento intracelular por lo tanto se sugiere la administración de 20-40 mmol/L si se encuentran niveles séricos <5 mmol/L para mantener nivel de 4-5 mmol/L siempre teniendo presente comorbilidades como enfermedad renal aguda o crónica que posiblemente requieran menor cantidad potasio. Si los niveles de potasio se encuentran <3.3 mmol/L debe detenerse la infusión de insulina e



iniciarse reposición agresiva con administración de 10-20 mmol/h para prevenir empeoramiento de hipokalemia. ^{2,10,11}

FÓSFORO

Generalmente la restitución de fosfato no es necesaria en el manejo de CAD ya que la hipofosfatemia leve tiende a autolimitarse y corregirse cuando el paciente comienza a ingerir dieta. Sin embargo, es vital su corrección en pacientes

CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN EL HOSPITAL CENTRAL.

En nuestro centro (Hospital Central IMP) se realizó un estudio retrospectivo observacional comprendido de enero de 2010 a septiembre de 2014 cuyo objetivo sólo comprendía describir la epidemiología de los episodios de crisis hiperglucémicas. En este se identificó que el sexo femenino presentaba de manera más frecuente esta complicación (58%) y la edad de presentación fue de 40 años.

De las crisis hiperglucémicas tratadas en nuestro hospital, 74% fueron CAD. El 50% presentó criterios de resolución a las 72 h de la evaluación. El tiempo de resolución se midió en días: 1-2 días 43% de los pacientes, 3 días en 25% de los pacientes y >4 días en 31% cumplieron criterios de resolución de CAD. Dentro de este estudio se realizó un análisis bivariado donde se observó que el pH, osmolaridad plasmática efectiva y la presencia de infecciones se relacionaron con la resolución de CAD mayores a 72 h sin embargo el estudio contiene algunas deficiencias metodológicas.

17,18



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son los factores que predicen el tiempo de resolución de Cetoacidosis diabética en adultos?

JUSTIFICACIÓN.

Las crisis hiperglucémicas agudas son una causa frecuente de atención hospitalaria. Comprenden el extremo de un descontrol hiperglucémico que elevan los costos de la atención hospitalaria en los pacientes con diabetes tipo 2.

No hay estudios que hayan evaluado cuáles son los factores que se asocian al tiempo de resolución de la cetoacidosis diabética. En un estudio previo en el Hospital Central, se identificaron algunos factores que se asociaron a resolución tardía (> 72 h), sin embargo, al ser un estudio retrospectivo, hay varias deficiencias metodológicas.

Se propone realizar un estudio prospectivo donde se evalúen variables clínicas y bioquímicas que nos permitan predecir el tiempo de resolución de CAD.

Este conocimiento nos permitiría formular una escala pronóstica (calculadora) para predecir el tiempo de resolución de CAD e identificar a los pacientes que requieran manejo intensivo o revalorar si existe otro fenómeno metabólico concomitante que requiera redefinir manejo o valorar nuevamente en qué es lo que se está fallando de este; nuestro es objetivo disminuir el tiempo de estancia hospitalaria y costos de atención.

HIPÓTESIS.

Existen factores que se asocian con el tiempo de resolución de cetoacidosis diabética en adultos.

OBJETIVOS.

Objetivo general.

- Identificar los factores que se asocian con el tiempo de resolución de cetoacidosis diabética en adultos.

Objetivos específicos.

- Medir variables bioquímicas (pH, bicarbonato, glucosa, sodio, potasio, cloro, anion gap, urea, creatinina, osmolaridad plasmática efectiva) en pacientes con CAD.
- Evaluar variables clínicas (sexo, tipo de diabetes, presencia de infección y edad).
- Medir tiempo en horas de resolución de cetoacidosis diabética.
- Realizar un modelo de predicción con los factores que se asocian con el tiempo de resolución de cetoacidosis diabética.

Objetivos secundarios.

- Evaluar costos hospitalarios en aquellos pacientes con mayor tiempo de uso de bomba de insulina.
- Evaluar el apego a las guías de tratamiento de manejo de cetoacidosis diabética (ADA 2009) en nuestra institución.
- Evaluar la frecuencia de recaída de cetoacidosis diabética durante el mismo internamiento que involucró el evento de interés.



SUJETOS Y MÉTODOS.

Diseño del estudio.

Estudio Cohorte ambiespectivo, observacional y analítico.

Lugar de realización.

Salas de Urgencias adultos, Unidad de Cuidados Intensivos, Medicina Interna, Cirugía General y Ginecología-Obstetricia del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

Universo de estudio.

Eventos de Cetoacidosis Diabética en pacientes adultos.

Técnica de muestreo.

No probabilístico, consecutivo por conveniencia.

Criterios de selección.

Criterios de inclusión.

- Pacientes de 18 años de edad o mayores con CAD (ADA 2009, Anexo) que acudan a atención médica hospitalaria al Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de Enero a Diciembre de 2019.
- Pacientes que acepten participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.
- Para aquellos pacientes que con criterios de inclusión que ingresaron previo a la fecha de aceptación del presente protocolo, se incluirá una carta compromiso de confidencialidad de datos.



Criterios de no inclusión.

- Pacientes con enfermedades crónicas avanzadas y descontroladas (insuficiencia cardiaca congestiva NYHA 3-4, enfermedad renal crónica estadio V o cirrosis hepática Child Pugh C, cáncer activo).
- Otras causas de acidosis metabólica, acidosis láctica por fármacos.
- Embarazo.
- Pacientes que hayan iniciado tratamiento con insulina por CAD en otro hospital.
- Pacientes con más de 12 horas de tratamiento en otro hospital.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que retiren el consentimiento informado o aquellos que no se puedan recabar las principales variables de interés.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se calculó el tamaño de la muestra para un modelo multivariado. La variable dependiente fue el tiempo de resolución de CAD (horas) y las variables explicativas fueron: edad (años), potasio (mEq/L), lactato (mmol/L), osmolaridad plasmática mOsm/kg), exceso de base (mEq/L), creatinina (mg/dl), tipo de CAD (leve, moderada, severa). Con 7 grados de libertad por variable, se obtuvo un tamaño final de 70 a 140 eventos.

Se realizó estadística descriptiva para las variables del estudio. Las variables categóricas se expresaron mediante su frecuencia y porcentaje. Las variables continuas se analizaron para la prueba de normalidad mediante la prueba de qqPLOT. Las variables con distribución normal se expresaron con su promedio y desviación estándar (DE), y las variables con distribución no normal se describieron con su mediana y rangos intercuartílicos (RIQ).

Finalmente, se realizó el modelo multivariado de regresión lineal múltiple.

Para conocer la correlación entre el exceso de base y el tiempo de resolución de cetoacidosis diabética se realizó la prueba de correlación de Spearman y se calcularon sus intervalos de confianza y valor p.

VARIABLES DEL ESTUDIO.

Variable de salida (Dependiente)				
Variable	Definición operacional	Variables posibles	Unidades	Tipo de variable
Tiempo de resolución de CAD	Tiempo en horas desde ingreso hospitalario hasta alcanzar criterios de resolución de CAD (Ver Anexo)	1-168	Horas	Continua

Variables predictoras (independientes)

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Edad	Tiempo que ha vivido un ser vivo	Resultado de la resta de la fecha de inclusión al estudio menos la fecha de nacimiento dividido entre 365 y expresada en años completos	18-90	Años	Continua
Sexo	Característica fenotípica que identifica a la persona como hombre o mujer	Característica fenotípica que identifica a la persona como hombre o mujer	Masculino Femenino	N.A.	Categórica (Dicotómica)
Infección	Enfermedad causada por invasión de agentes patógenos	Presencia de proceso infeccioso documentado por historia de respuesta inflamatoria sistémica y sintomatología propia del sistema afectado	A: No B: Si	N.A.	Categórica (Dicotómica)
Osmolaridad plasmática efectiva	Medida de la osmolaridad del agua a través de membranas semipermeables, determinada por solutos que no penetran libremente en la célula y son capaces de crear un gradiente osmótico.	Resultado obtenido por el producto de 2 veces la concentración de sodio más el cociente del valor de glucemia entre 18	250-380	mOsm/kg	Continua

Creatinina	Producto final de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre que se excreta por la orina	Niveles de creatinina sérica medida por colorimetría mediante ARCHITECT de Abbot	0.3-20	mg/dl	Continua
pH	Coeficiente que indica el grado de acidez o alcalosis presente en una solución acuosa	Resultado de la medición de iones hidrogeniones en sangre mediante espectrometría mediante RAPIDPoint 500	6.6-7.7	-	Continua
Anion Gap	Aniones no medibles presentes en el torrente sanguíneo. Na-Cl-HCO ₃	Resultado de la resta de sodio menos cloro y bicarbonato	10-30	mmol/L	Continua

Tabla 1. Variables predictoras

Otras Variables de interés					
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Variables posibles	Unidades	Tipo de variable
Lactato	Nomenclatura oficial ácido 2-hidroxi-propanoico o ácido α-hidroxi-propanoico, es un compuesto químico producto de metabolismo anaerobio	* Medido por espectrometría mediante RAPIDPoint 500	0.3-20	mmol/L	Continua
Cloro	Ion inorgánico abundante en el	Niveles de potasio sérico	80-140	mEq/L	Continua

	interior de la célula que se transporta dentro y fuera de ella para el apoyo del control del estado ácido-base	medido por colorimetría mediante ARCHITECT de Abbot			
Bicarbonato	Ion que se puede combinar con un protón para formar ácido carbónico (H ₂ CO ₃) Parte de sistema buffer ácido-base del cuerpo	Bicarbonato sérico medido por espectrometría mediante RAPIDPoint 500	1-40	mEq/L	Continua
Exceso de Base	Diferencia entre la base buffer real del paciente y la base buffer normal	Exceso de base medido por espectrometría mediante RAPIDPoint 500	-8 a +8	mEq/L	Continua
Sodio	Ion inorgánico extracelular determinante principal de la osmolaridad	Niveles de sodio sérico medido por colorimetría mediante ARCHITECT de Abbot	120-160	mEq/L	Continua
Potasio	Ion inorgánico abundante en el interior de las células que ayuda a mantener la carga eléctrica de la membrana	Niveles de potasio sérico medido por colorimetría mediante ARCHITECT de Abbot	1-7	mEq/L	Continua

	celular				
Urea	Sustancia orgánica tóxica resultante de la degradación de sustancias nitrogenadas en el organismo de muchas especies.	Niveles de Urea sérica medida por colorimetría mediante ARCHITECT de Abbot	4-500	mg/dl	Continua

Tabla 2. Otras variables de interés

PLAN DE TRABAJO.

1. Se identificaron aquellos pacientes adultos con criterios de CAD que acudieron a recibir atención en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
2. Se notificó al investigador principal y a la tesista para su ingreso al estudio. Se explicó al paciente el protocolo de estudio y se invitó a participar con la firma del consentimiento informado para continuar con la recolección de datos.
3. Se recabaron los siguientes datos del expediente clínico al ingreso:
 - a. **Demográficos:** sexo, edad.
 - b. **Clínicos:** tipo de diabetes mellitus, tiempo de evolución de enfermedad, tipo de tratamiento previo a cuadro actual, dosis de insulina, cambio de peso en los últimos meses, cantidad de líquidos infundidos, uso de bicarbonato, severidad del cuadro, manejo en área de terapia intensiva, días de estancia hospitalaria, presencia de recaída de CAD durante hospitalización.
 - c. **Bioquímicos:** gasometría venosa (pH y bicarbonato), biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos completos, examen general de orina al ingreso y durante su evolución hasta cumplir criterios de resolución CAD.
 - d. **Otros estudios de extensión:** cultivos de orina, expectoración o sangre en caso de que el médico a cargo del paciente lo considere necesario, así mismo estudio de imagen de tórax o abdomen se realizarán de acuerdo de las características del paciente sin embargo no son importantes para el análisis del estudio.
4. El tratamiento se realizó conforme a lo marcado por las guías de la ADA de 2009, las cuales se basan en terapia hídrica, insulino terapia, corrección electrolítica y manejo del factor precipitante acorde a su patología. La vigilancia se realizó con toma de glucometría capilar horaria; gasometría venosa, glucemia venosa y electrolitos séricos cada 4 horas hasta alcanzar criterios de resolución de CAD.



5. Se recabó la fecha y hora en la que se inicia tratamiento con insulina intravenosa.
6. Se realizó la recolección de datos en un formato específico (Anexo 4).
7. Se recabó el día y la hora en la que se suspende la infusión de insulina intravenosa.
8. Se realizó una base de datos en Excel y posteriormente se realizará análisis estadístico en el programa estadístico R.

Recursos Humanos.

Dr. Emmanuel Rivera López, Investigador principal y Director de tesis.

Médico Internista y Endocrinólogo. Adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Facultad de Medicina, UASLP.

Investigador responsable en el Hospital Central. Coordinación y revisión del protocolo de investigación. Revisión de antecedentes, metodología, resultados, discusión y conclusiones.

Dra. Maria Isabel Jasso Avila, Co-investigador. Tesista.

Residente de Medicina Interna en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Facultad de Medicina, UASLP.

Desarrollo y redacción del protocolo de investigación. Diseño de base de datos. Identificación de pacientes candidatos a formar parte del protocolo. Explicación del protocolo y firma del consentimiento informado en caso de que el paciente acceda a formar parte del protocolo. Resolver dudas de pacientes durante la duración del protocolo. Recolección de datos en la hoja de recolección de datos (anexo) y creación de base de datos en Excel. Apoyará en la identificación de CAD, y explicará al candidato el protocolo de estudio y proporcionará el consentimiento informado a éste. Se solicitará el apoyo a los estudiantes de la especialidad de Medicina Interna durante horarios en las que el tesista no se encuentre en el área de Urgencias Médicas o piso de Medicina Interna.

Dr. Jaime Guillermo Rodríguez Rivera, Co-investigador. Asesor clínico.



Médico Internista y Endocrinólogo. Jefe del servicio de Endocrinología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Facultad de Medicina, UASLP.

1. Coordinación y revisión del protocolo de investigación
2. Revisión de antecedentes

M. en C. Alonso Castro Argüelles, Co-investigador. Asesor Metodológico y estadístico.

Médico Internista y Endocrinólogo. Facultad de Medicina, UASLP.

1. Coordinación del diseño metodológico, análisis estadístico, resultados, discusión y conclusiones.

Recursos materiales

- Computadora del tesista: Costo aproximado \$8000.00 MNX
- Papelería: Costo aproximado \$800.00MNX
- Tríptico de algoritmo de tratamiento: Costo aproximado por residente \$15.00 MNX (\$675.00 MNX)

Financiamiento

No requiere financiamiento externo. Ya se cuenta con computadora personal y la papelería será cubierta por los investigadores. Los estudios de laboratorio son parte de la evaluación de todo paciente con crisis hiperglucémica que se marcan dentro de las guías internacionales de manejo por lo tanto no se solicitarán estudios que representen un costo extra al paciente.

Capacitación del personal

Se llevó a cabo una sesión para revisar las guías de CAD de la ADA 2009 durante el curso de Endocrinología del curso de postgrado de Medicina Interna en el mes de junio de 2018. Se entregarán trípticos y material de apoyo de dicha información durante el desarrollo de la investigación.



ÉTICA.

Se consideró como investigación sin riesgo ya que sólo se recabó la información clínica y bioquímica derivada de la atención médica de los pacientes con CAD. Se les brindó el tratamiento establecido en las guías de la ADA del año 2009 (Anexo 2), se realizaron las tomas de muestras sanguíneas según la periodicidad marcada por las mismas. La atención médica fue independiente a la participación en este estudio de investigación.

El proyecto se envió para su revisión al Comité de Medicina Interna y posteriormente a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. La Subdirección de Enseñanza e Investigación autorizó la realización del estudio con el registro: 22-19. (Anexo 6).

Las maniobras que se realizaron fueron sin riesgo, por lo tanto, no trasgreden los estatutos de la Conferencia de Helsinki de 1964, incluyendo la revisión de 2013. Se solicitó a los participantes firmar el consentimiento informado (Anexo 7) el cual especificó: el objetivo del estudio, los datos a obtener del paciente para el protocolo de investigación y el análisis que se realizaría con la información obtenida; ésta última se utilizó únicamente por los miembros del estudio.

Al tratarse de un estudio en humanos, se apegó a lo que estipula la Ley General de Salud de México. En el Título Quinto Capítulo Único, investigación para la salud Artículo 100, referente a la investigación en seres humanos, en los apartados III y IV.

Lo anterior coincide con la Ley de Salud del Estado de San Luis Potosí, en el artículo 84, fracciones III.

El consentimiento informado se redactó conforme a los lineamientos de la siguiente normatividad:

1. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012.



2. Código Civil Mexicano. Obligaciones en general sobre el consentimiento informado Artículos 1803 y 1812.

El consentimiento informado explica al participante en forma escrita, además, se complementa de forma verbal el objetivo del protocolo, los riesgos y beneficios al participar.

Las cuestiones éticas se fundamentaron de acuerdo a lo que establece el Código de Nuremberg y lo que menciona la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Se resolvieron dudas e inquietudes de los participantes.

RESULTADOS.

De enero a diciembre de 2019 se presentaron 85 episodios de cetoacidosis diabética que cumplieron con los criterios de inclusión. Fueron excluidos del análisis 6 episodios debido a las siguientes situaciones: 3 pacientes presentaron acidosis metabólica multifactorial y 3 pacientes se no contaban con información completa. (Figura 1)

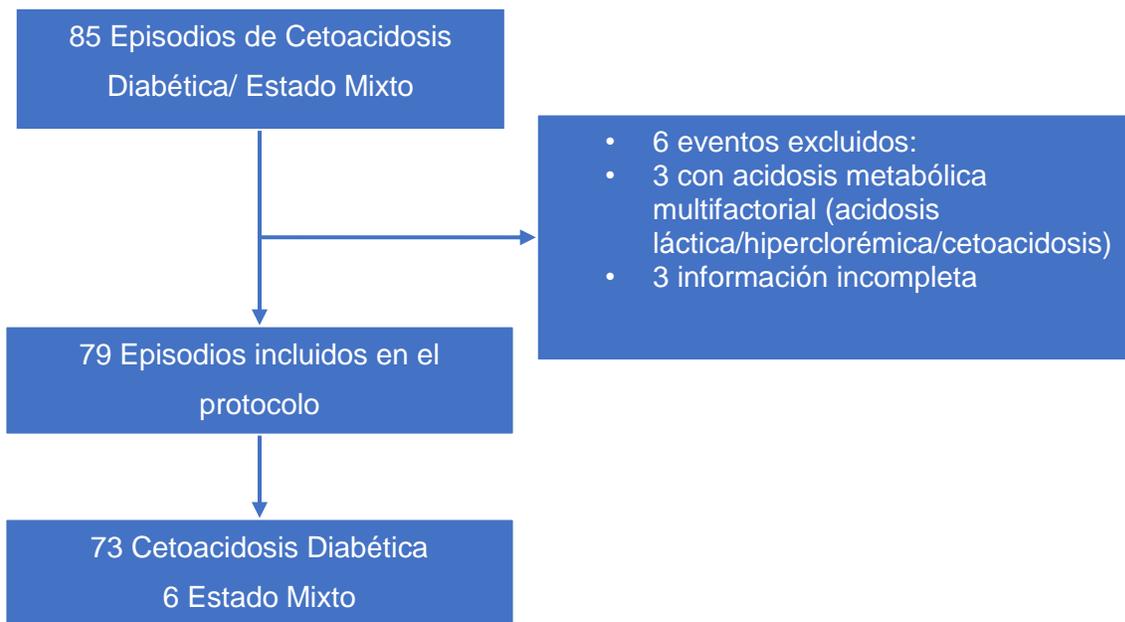


Figura 1. Eventos incluidos en el protocolo

ANÁLISIS UNIVARIADO

Mediante el método de qqplot (Anexos 8 y 10) se demostró que sólo el potasio tuvo distribución normal, el resto de las variables tuvieron distribución no normal.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Las características generales de la población se resumen en las tablas 3 y 4. De los episodios estudiados, 37 (50%) pacientes fueron del sexo femenino (figura 2) y la edad fue de 37 (32.5) años.

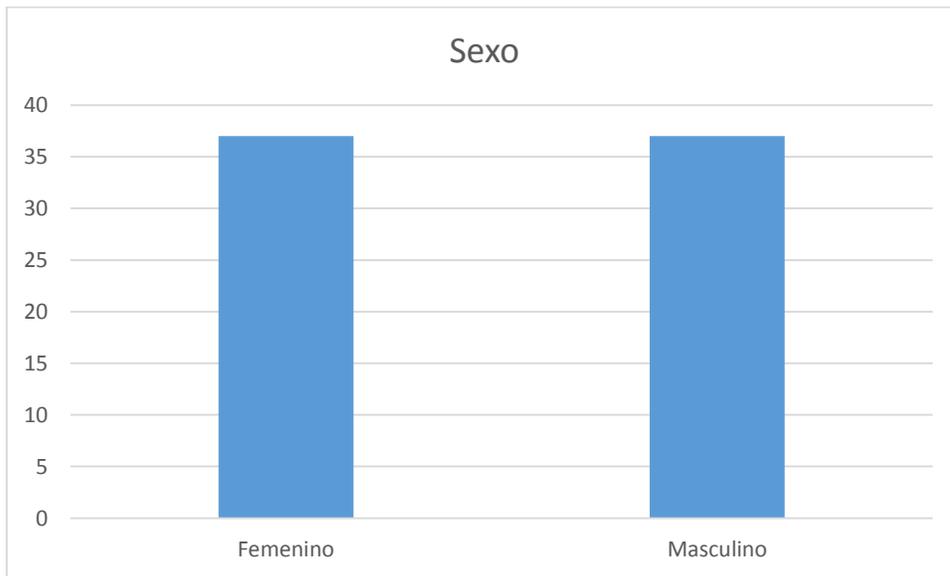


Figura 2. Distribución por sexo de pacientes con diagnóstico de Cetoacidosis diabética y Estado Mixto.

Con relación al tipo de diabetes, 45 (64%) pacientes tenían DM2, 24 (34%) DM1, y 1 (2%) episodio fue en DM gestacional (Figura 3). El promedio de eventos por paciente fue de 1.1 (1-2), 1 (1%) paciente con DM2 presentó más de 1 evento. Por el contrario, 3 (5%) de los pacientes con DM1 presentaron más de 1 episodio (1-2).

La mediana de estancia hospitalaria fue 5 días (4).



Tipo de DM		
• DM1	24	34
• DM2	45	64
• Otras DM	1	2

Figura 3. Tipo de DM según su frecuencia de presentación

ANÁLISIS DE LABORATORIO

Exámenes generales

Las características bioquímicas de ingreso de los episodios analizados se muestran en la tabla 4. La glucosa de ingreso fue de 517 (326) mg/dl. La osmolaridad plasmática efectiva fue 291 (17) mOsm/kg.

El pH de ingreso fue de 7.2 (0.75), el bicarbonato fue 7.3 (14.4) mmol/L, y el anion gap (AG) fue 23.8 (32.8) mmol/L. El sodio al ingreso fue de 131 (35) mEq/L, la urea de 48 (197) mg/dl, cloro de 101 (39) mEq/L, creatinina de 0.85 (0.9) mg/dl, lactato de 2.12 (1.12) mmol/L, el potasio fue de 4.6 (0.9) mEq/L.

Variables	Mediana	RIQ	Min-Max
Bioquímicas			
Edad (años)	38	32.5	18-79
OsmP (mOsm/kg)	291	17	260- 346
Glucosa (mg/dl)	571	326	224-1082
Na (mEq/L)	131	35	115-150
K (mEq/L)	4.5 (media)	1.25 (DE)	2.7-7.2
Cl (mEq/L)	101	39	78-117
Urea (mg/dl)	48	197	13-210
Cr (mg/dl)	0.85	0.9	0.4-4.52
Lactato (mmol/L)	2.12	1.12	0.73-9.18
Bicarbonato (mmol/L)	7.3	14.4	1.1-15.5
Exceso de base	-18	14.5	-33 - -3.5
Anion Gap (mmol/L)	23.8	32.8	11.2-44
pH	7.2	0.75	6.79-7.54

Tabla 3 Características generales de la población. Variables bioquímicas

Con relación a la severidad de los episodios de CAD, 50 (63%) episodios fueron graves, 28 (35%) episodios moderados y 1 (1%) episodio leve (Figura 4)..

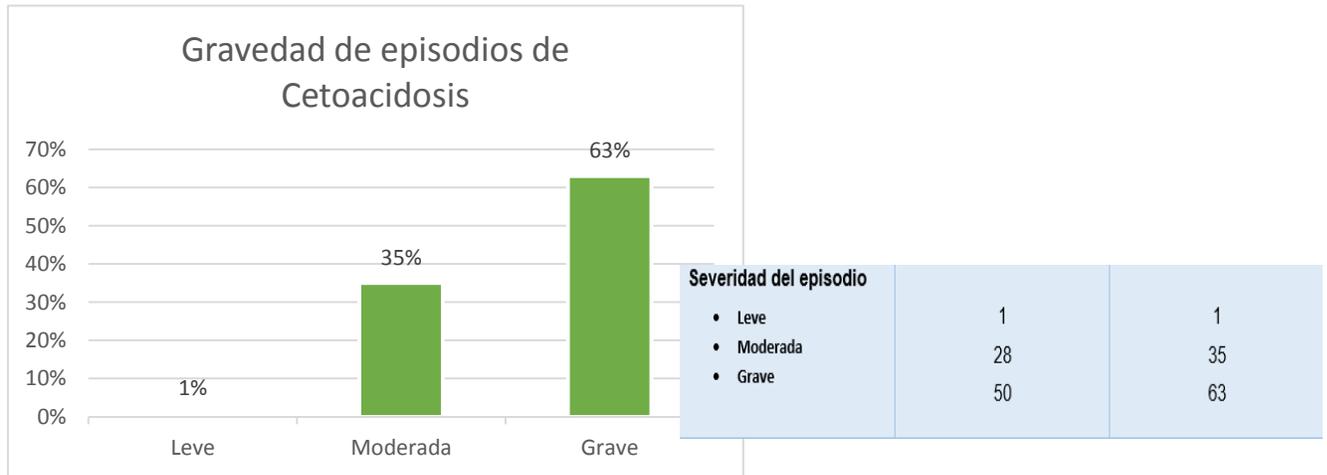


Figura 4. Clasificación de CAD según su gravedad

El Estado Mixto solo se presentó en 6 (7%) episodios totales, el resto fueron CAD puras (Figura 5).

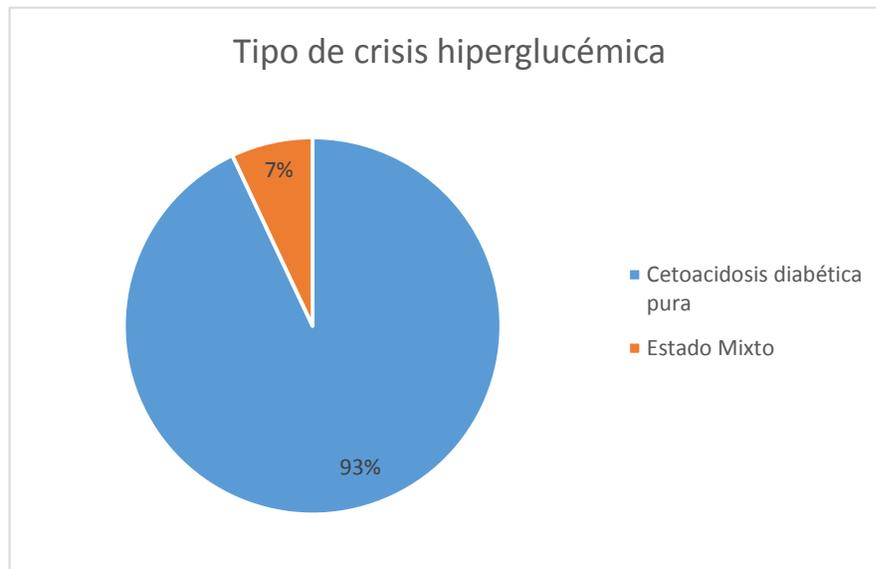


Figura 5 Clasificación de los episodios de crisis hiperglucémicas estudiados

FACTORES PRECIPITANTES

En 10 (12%) episodios de CAD no tenían diagnóstico previo de DM, por lo que se consideró como su presentación inicial. En 35 (44%) episodios se documentó proceso infeccioso, de los cuales, la afección del tracto urinario fue en 18 (51%) pacientes. El mal apego a tratamiento se observó en 47 (59%) episodios (Figura 6).

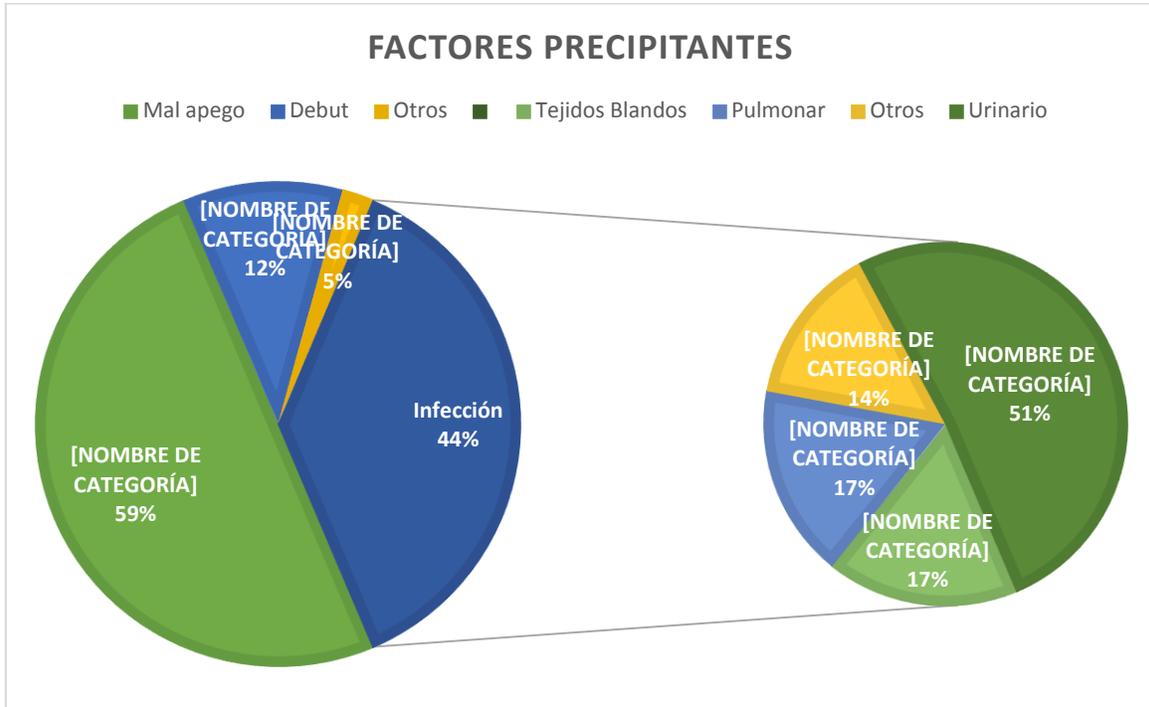


Figura 6. Factores precipitantes de CAD

TRATAMIENTO

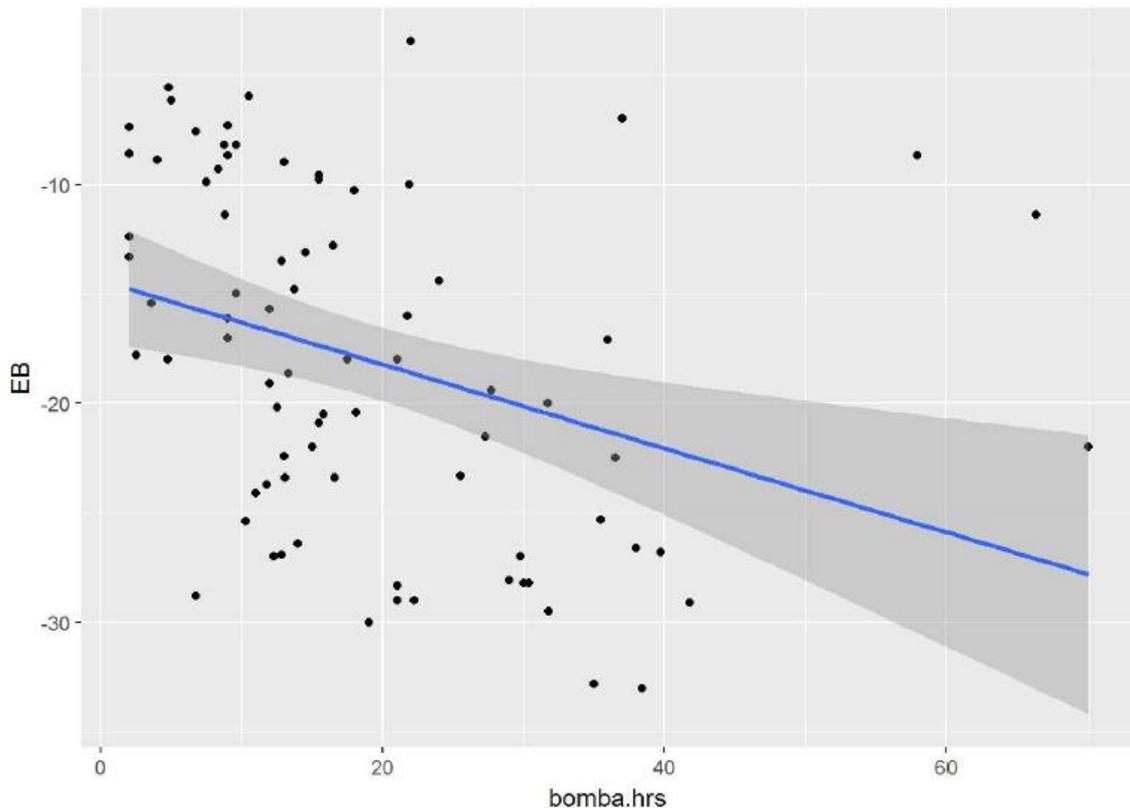
El tiempo de bomba fue de 15 (17) h, y la dosis total de insulina en bomba fue de 78 (324) UI. No se observó recaída de cetoacidosis diabética en ninguno de los pacientes durante el tiempo de estudio.

ANÁLISIS MULTIVARIADO

En el análisis multivariado el modelo propuesto para explicar el tiempo de resolución de CAD no tuvo significancia estadística ($p=0.15$). El modelo propuesto sólo explica el 6% de los eventos. El EB fue la única variable que demostró significativa

estadística en el modelo propuesto con $p = 0.03$ (controlado para edad, presencia de proceso infeccioso, osmolaridad plasmática, lactato, potasio, tipo de cetoacidosis y creatinina). No se demostró significancia estadística entre el resto de las variables estudiadas con r^2 ajustada = 0.06 y $p=0.15$ (Anexo 11).

Se encontró una correlación negativa entre el EB y el tiempo de resolución de CAD estadísticamente significativa, con $r = -0.47$ y $p < 0.001$ (Gráfica 1).



Gráfica 1. Gráfica de correlación entre el exceso de base y el tiempo de resolución de cetoacidosis diabética

DISCUSIÓN.

El primer estudio descriptivo con información acerca de crisis hiperglucémicas en nuestra institución fue realizado en 2014 por Mendoza et al.¹⁸ En este se identificó que la osmolaridad plasmática y la presencia de infección se asociaron a resolución tardía de CAD; sin embargo, al ser retrospectivo contaba con ciertas deficiencias metodológicas. El presente estudio se realizó con la intención de continuar su línea de investigación e identificar si se confirmaban estos factores, o existían otros, asociados al tiempo de resolución de CAD.

En el análisis demográfico la frecuencia en presentación de sexo y edad, fueron similares a las reportadas en la literatura mundial (50% de los episodios correspondieron al sexo femenino, con edad de 38 años); sin embargo, se observó discreta discrepancia con el estudio de Mendoza et al, donde se reportó predominio del sexo femenino (58%). El resto de nuestros resultados fueron similares al estudio previo en nuestro Hospital.

Es importante destacar que en los 2 estudios en nuestra institución el tipo de diabetes más frecuentemente asociado a CAD fue la DM2 (63%), lo cual difiere de la literatura internacional (Umpierrez)²⁰ en la cual predomina la DM1 (hasta 75%)²⁴. Los pacientes con DM1 presentaron más episodios recurrentes de CAD en comparación con los pacientes con DM2 (5% vs 1%), lo cual ya había sido reportado en nuestro hospital por Mendoza et al, aunque en nuestro estudio hubo menos recurrencias por el menor tiempo de seguimiento (5 años vs 1 año).

Los factores precipitantes más frecuentemente asociados a CAD en nuestro hospital siguen siendo el mal apego al tratamiento y las infecciones (48 y 44% respectivamente), cifras similares a las encontradas en la literatura (68% y 30-50%) y frecuentemente estos 2 factores se presentaron al mismo tiempo. Solo 12% de los pacientes no contaban con diagnóstico de DM al momento de presentarse con CAD lo cual se encuentra muy por debajo de lo reportado a nivel mundial (20-30%)^{18,20,21}.

En nuestro estudio se presentaron más episodios de CAD grave (63%) y moderada (35%) que lo reportado en 2015, siendo mínima la presentación de episodios leves. Esto posiblemente debido a que los pacientes con CAD leve están subregistrados ya que al tener una resolución rápida con hidratación e insulina subcutánea, y no requerir infusión intravenosa de insulina, tuvieron una estancia breve en el área de urgencias.

El tiempo de resolución de CAD fue mucho menor al reportado por Mendoza en nuestra misma institución en el 2015, ya que el 70% cumplieron criterios de resolución en menos de 24 horas (con mediana de 15 h) en comparación con solo el 50% a las 72 horas de inicio de tratamiento. Esto pudiera ser porque con el estudio de Mendoza se identificaron las complicaciones más frecuentes asociadas al manejo de CAD en nuestro hospital y a acciones realizadas para mejorar el manejo de estos pacientes, incluyendo la revisión del tema durante el curso de Endocrinología de todos los médicos residentes de medicina interna antes del inicio de este estudio^{18,23}.

El único factor asociado que identificamos en nuestro estudio fue la correlación negativa entre el exceso de base y el tiempo de resolución de CAD. El exceso de base se define como la cantidad de ácido fuerte que se necesita agregar in vitro a 1 litro de sangre bien oxigenada en condiciones estándares: pH 7.4, pCO₂ 40 y Temperatura 37 C, sus valores normales se encuentran -2 a 2²⁵.

El EB es un parámetro que es de utilidad para evaluar la compensación metabólica (no respiratoria) en las alteraciones del estado ácido-base. Valores más negativos correlacionan con acidemia, posiblemente este sea el motivo principal por la que se correlacionó con el tiempo de resolución CAD en nuestro estudio. La CAD es un estado donde existe un exceso de producción de cetooniones los cuales son los responsables de la acidosis metabólica; por lo tanto, entre más grave sea el episodio, habrá mayor acidemia y niveles más negativos de EB.

Desde el inicio la década de los 90's se comenzó a estudiar el EB como factor pronóstico en ciertas patologías, principalmente en pacientes politraumatizados y neonatos. Davis et al en 1996²⁸ fueron los primeros en demostrar el factor pronóstico del EB para predecir complicaciones y para evaluar la necesidad de transfusiones. En 2013 Mutschler²⁶ realizó una reclasificación de las escalas de choque hipovolémico de ATLS en pacientes con trauma contuso según sus niveles de EB al ingreso hospitalario y comprueba la superioridad de este parámetro sobre signos vitales para predecir mortalidad. En 2017 Dunham²⁷ retomó la línea de investigación de Mutschler y realizó un estudio retrospectivo en pacientes con trauma penetrante de abdomen donde se demostró nuevamente la superioridad del EB sobre signos vitales para clasificación de gravedad y predicción de mortalidad al ingreso a urgencias. Una limitante importante al utilizar EB es su modificación por el efecto de: acidosis metabólica hiperclorémica, administración de salino isotónico y falla renal.

Este es el primer estudio que ha intentado asociar variables clínicas y bioquímicas con el tiempo de resolución de CAD, y que identificó la correlación entre el EB y el tiempo de resolución CAD.

Existen múltiples estudios observacionales e incluso una revisión sistemática que ha demostrado la asociación que existe en niveles negativos de EB con el aumento en la mortalidad, complicaciones y transfusiones en pacientes con trauma mayor. En las unidades de terapia intensiva continúa siendo un marcador para el diagnóstico de acidosis metabólica y guía en la reanimación hídrica. Sin embargo, una limitante importante es la modificación del EB por el efecto de acidosis metabólica hiperclorémica, la administración de salino isotónico y la falla renal.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Fortalezas del estudio:

1. Fue un estudio analítico en una población heterogénea con una metodología adecuada. Se incluyeron variables demográficas, bioquímicas y la clasificación de CAD de la ADA en todos los pacientes.
2. Todos los pacientes recibieron el mismo protocolo de tratamiento de acuerdo con las guías dado que la atención se proporcionó en un hospital de enseñanza y se realizó capacitación del personal que proporcionó la atención médica.
3. Se realizó un análisis multivariado entre las variables explicativas y la variable dependiente.
4. Sólo un investigador se encargó de incluir pacientes en el protocolo y de la recolección de la información.

Limitantes del estudio:

1. El tratamiento intrahospitalario de cada episodio no se realizó por el mismo médico.
2. Solamente se cumplió con el mínimo del tamaño de la muestra requerido para el análisis estadístico para las 7 variables explicativas incluidas.
3. Existieron episodios de cetoacidosis diabética leve que se resolvieron en el área de urgencias y por lo tanto no pudieron ser captados para su estudio por lo que la población incluida en el estudio fue de pacientes con CAD que requieren tratamiento intrahospitalario al ser al menos CAD moderada o grave.
4. Al ser un estudio de la vida real, no siempre se realizaron los estudios de laboratorio completos con la periodicidad requerida durante el episodio de CAD por la dinámica y los recursos del hospital.

Perspectivas futuras:

Se podría continuar con el estudio para aumentar el tamaño de la muestra y analizar más variables explicativas en el modelo.



El EB es un parámetro que se modifica por múltiples factores presentes en los episodios de CAD. Al encontrar una correlación con el tiempo de resolución CAD, abre una nueva rama de investigación en la cual se evalúe el tiempo de resolución y la gravedad basados en este parámetro y posiblemente una reclasificación de los episodios de CAD, así como un nuevo parámetro para evaluar el tratamiento en el área de urgencias y como predictor de tiempo de estancia hospitalaria, tomando en cuenta la función renal y el tipo de líquidos parenterales utilizados durante el tratamiento.



CONCLUSIONES.

En nuestro estudio se identificó al EB como factor relacionado con tiempo de resolución de CAD. Otras variables de interés estudiadas que se asociaron a resolución tardía en el estudio de Mendoza et al y que se incluyeron en el modelo de regresión múltiple, no demostraron significancia estadística.

En cuanto a la presentación de CAD, no existe predominio de un sexo sobre otro, la DM2 fue el tipo de diabetes que más se presentó y el factor precipitante más frecuente fue el mal apego al tratamiento/tratamiento inadecuado seguido de procesos infecciosos, siendo el foco urinario el sitio más afectado.

BIBLIOGRAFÍA.

1. World Health Organization 2016. Informe Mundial sobre la Diabetes. WHO/NMH/NVI/16.3[Internet] www.who.int/diabetes/global report.
2. Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes. Octava Edición.
2017. www.diabetesatlas.org
3. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes–2017. Diab Care 2017; 40(suppl 1):S1-135.
4. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
5. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT SLP) 2006. Resultados por entidad federativa, San Luis Potosí. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública- Secretaría de Salud, 2007.
6. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
7. Maletkovic J, Drexler A. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Endocrinol Metab Clin N Am 42 (2013) 677-695
8. Corwell B, Knight B, et al. Current Diagnosis and Treatment of Hyperglycemic Emergencies. Emerg Med Clin N Am (2014) 1-16
9. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM et al. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2001; 24(11):1988-96
10. Chiasson JL, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. CMAJ 2003; 168(7):859-66.
11. Kitabchi AE, Umpierrez GE, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009;32(7):1335-43

12. SVEHDM/DGAE. Boletín Epidemiológico Diabetes Mellitus. Secretaría de Salud, México, Ene-Mar 2013.
13. Karoli R, Salman T, et al. Managing diabetic ketoacidosis in non-intensive care unit setting: Role of insulin analogs. *Ind J of Pharmacol* 2011;43(4): 398-401.
14. Lebovitz HE. Diabetic Ketoacidosis. *Lancet* 1995;345(25):768-72.
15. Van Ness-Otunnu R, Hack JB, et al. Hyperglycemic crisis. *J of Emerg Med* 2013;45(5):797-805.
16. Kitabchi AE, Umpierrez GE. Hyperglycemic crises in patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009;32(7):1335-43.
17. Peduzzi, P, Concato J, et al. A Simulation Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis. *J Clinic Epidemiol.* 1996; 49(12):1373-9
18. Mendoza D, Rivera E. Características clínicas de las crisis hiperglucémicas agudas y su asociación con el tiempo de resolución de la crisis en pacientes del hospital central “Dr. Ignacio morones prieto” en el periodo comprendido de enero 2010 a septiembre 2014. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí
19. Domínguez M., Calderón MA. Et al. Características clínico-epidemiológicas de las complicaciones agudas de la diabetes en el servicio de urgencias del Hospital General de Atizapán. Hospital General de Atizapán. Estado de México. Mayo 2010
20. Fayfman, M., Pasquel, F. J., & Umpierrez, G. E. Management of Hyperglycemic Crises. *Med Clin N Am* 2017, 101(3), 587–606.
21. Lee, K., Park, I. B. et al. Characterization of variable presentations of diabetic ketoacidosis based on blood ketone levels and major society diagnostic criteria: a new view point on the assessment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2019, 12, 1161–1171
22. Cox, K., Cocchi, M. N., Saliccioli, J. D. et al. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Journal of Critical Care*, 2012, 27(2), 132–137

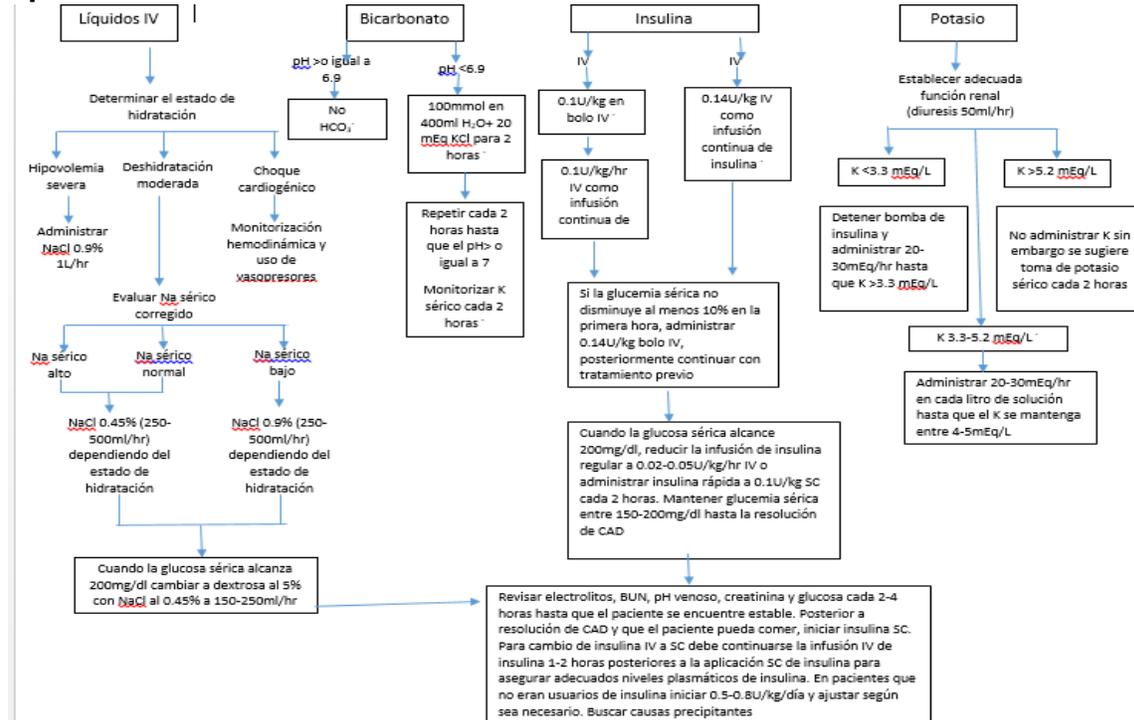
23. Rodríguez-Gutiérrez, R., Cámara-Lemarroy, C. R., Quintanilla-Flores, D. L. et al. Severe Ketoacidosis ($\text{pH} \leq 6.9$) in Type 2 Diabetes: More Frequent and Less Ominous Than Previously Thought. *BioMed Research International*, 2015, 1–5
24. Barski, L., Nevzorov, R., Jotkowitz, A., et al. Comparison of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type-1 and Type-2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2013. 345(4), 326–330.
25. Berend, K. Diagnostic Use of Base Excess in Acid–Base Disorders. *New England Journal of Medicine*, 2018. 378(15), 1419–1428
26. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, et al. Renaissance of base deficit for the initial assessment of trauma patients: a base deficit-based classification for hypovolemic shock developed on data from 16,305 patients derived from the TraumaRegister DGU. *Crit Care* 2013;17(2): R42.
27. Dunham MP, Sartorius B, Laing GL, Bruce JL, Clarke DL. A comparison of base deficit and vital signs in the early assessment of patients with penetrating trauma in a high burden setting. *Injury* 2017; 48:1972-7.
28. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma* 1996; 41:769-74
29. Maciel AT, Park M. Differences in acidbase behavior between intensive care unit survivors and nonsurvivors using both a physicochemical and a standard base excess approach: a prospective, observational study. *J Crit Care* 2009; 24:477-83.
30. Gale SC, Kocik JF, Creath R, Crystal JS, Dombrovskiy VY. A comparison of initial lactate and initial base deficit as predictors of mortality after severe blunt trauma. *J Surg Res* 2016; 205:446-55

ANEXOS.

Anexo 1. Criterios diagnósticos de Cetoacidosis Diabética

Criterios diagnósticos de Cetoacidosis Diabética			
Variable	Leve Glucemia plasmática >250mg/dl	Moderada Glucemia plasmática >250mg/dl	Grave Glucemia plasmática >250mg/dl
pH	7.25-7.3	7.24 a 7.00	<7.00
Bicarbonato sérico	15-18	10 a <15	<10
Cetonas en orina	Positivas	Positivas	Positivas
Cetonas en suero	Positivas	Positivas	Positivas
Osmolaridad plasmática efectiva	Variable	Variable	Variable
Anion Gap	>10	>12	>12
Estado de Alerta	Alerta	Alerta/Somnoliento	Estupor/Coma

Anexo 2. Algoritmo de manejo según guías ADA 2009 de crisis hiperglucémica tipo cetoacidosis diabética





Anexo 3. Criterios de resolución de Cetoacidosis diabética

Criterios de resolución de Cetoacidosis Diabética	
Glucemia sérica	<200mg/dl
pH	>7.3
AG	<12
Bicarbonato sérico	>18



Anexo 4. Hoja de recolección de datos

Hoja de recolección de datos

Nombre _____
 Número de Paciente _____
 Fecha _____
 Folio urgencias/Registro Hospitalario _____
 Sexo _____ Edad _____
 Diabetes tipo (1) (2) _____ Tiempo de evolución de diabetes mellitus _____
 Desencadenante de cuadro actual: Infección (SI) (NO) _____
 Sitio _____
 Otro _____
 Tratamiento previo _____
 Hemoglobina glucosilada de ingreso _____

Variables	Ingreso	4hrs	8hrs	12hrs	16hrs	20hrs	24hrs
pH							
Pco2							
HCO3							
Lactato							
Na							
K							
Cl							
Anion Gap							
Osmolaridad plasmática							
Glucosa sérica							
Urea							
BUN							
Creatinina							
Exceso de Base							

EGO	pH	Leucos	Bacterias	Nitritos	Eritros	Cetonas	Proteínas

Fecha y hora de ingreso: _____ Fecha y hora inicio bomba _____
 Fecha y hora de egreso: _____ Fecha y hora de susp bomba _____
 Bolo de insulina inicial _____ Unidades de Bomba/hr _____
 Horas totales de bomba _____ Unidades totales de insulina _____



Anexo 5. Carta compromiso de confidencialidad de datos

Dr. Francisco Alcocer Gouyonnet
Director General del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Hacemos constar:

- Que se realizará el Proyecto de investigación titulado “Factores asociados a tiempo de resolución de cetoacidosis diabética en adultos” por medio de la revisión de expedientes clínicos, siguiendo lo establecido en el Proyecto de Investigación autorizado por los Comités de Ética en Investigación e Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
- Los datos a obtener del expediente clínico son: variables bioquímicas (pH, urea, creatinina, BUN, exceso de base, bicarbonato, pCO₂, glucosa, sodio, potasio, cloro, examen general de orina), edad, sexo, tiempo de uso de bomba de insulina y días de estancia hospitalaria y presencia o no de infección.
- Que nos comprometemos a mantener una estricta confidencialidad de los datos personales procedentes del expediente clínico del paciente.
- Los resultados obtenidos de dicho Proyecto de investigación podrán ser divulgados en congresos, reuniones y publicaciones científicas salvaguardando siempre la confidencialidad de los datos personales.
- Que dicho estudio se llevará a cabo contando con la colaboración de los Dres. Emmanuel Rivera López, Maria Isabel Jasso Avila, Gamaliel Aguilera Barragán Pickens, como investigadores colaboradores.

San Luis Potosí, S. L. P., 13 de diciembre de 2019

Dr. Emmanuel Rivera López
Investigador principal

Dra. Maria Isabel Jasso Avila
Co-investigador
Residente de Medicina Interna

Dr. Martin Magaña Aquino
Jefe de la División de Medicina Interna

Anexo 6. Carta de aprobación de comité de investigación y Ética



San Luis Potosí, S.L.P., a 27 de marzo de 2019

Dr. Emmanuel Rivera López, Investigador principal,
Dra. María Isabel Jasso Ávila, Tesista.
PRESENTE.-

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado "Factores asociados con el tiempo de resolución de cetoacidosis diabética en adultos.", fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

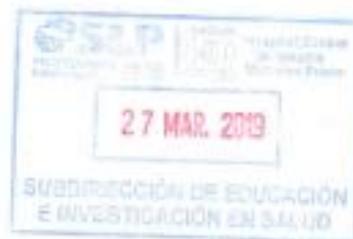
El número de registro es 22-19, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente


Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo



Anexo 7. Carta de Consentimiento Informado

ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON INTERVENCIÓN DE BAJO RIESGO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

PACIENTE ADULTO

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Factores asociados con el tiempo de resolución de la cetoacidosis diabética en adultos	
Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
INVESTIGADOR PRINCIPAL Y RESPONSABLE EN EL HOSPITAL	ADSCRIPCIÓN
Dr. Emmanuel Rivera López	Servicio de Endocrinología División de Medicina Interna Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
CO-INVESTIGADOR	ADSCRIPCIÓN
Dra. María Isabel Jasso Ávila	Departamento de Medicina Interna División de Medicina Interna Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	



El Departamento de Medicina Interna y el servicio de Endocrinología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” están realizando un protocolo de investigación titulado “Factores asociados con el tiempo de resolución de la cetoacidosis diabética.

Objetivo y justificación:

El objetivo de este estudio es identificar cuáles son los factores asociados con el tiempo de resolución de la cetoacidosis diabética. Ya que es un motivo de atención médica frecuente en nuestro hospital y puede conllevar altos costos de la atención, es importante identificar cuáles son los principales factores que se asociación a una resolución de la enfermedad más tardía. Al conocer dichos factores, se podrían implementar estrategias para tratarlos de manera oportuna.

Información para el paciente:

La diabetes mellitus es un padecimiento que se caracteriza por la elevación de la glucosa (azúcar) en la sangre, esto puede ser porque no hay insulina es poca o de mala calidad. La insulina es una hormona (sustancia) que se produce en el páncreas. La función principal de la insulina es hacer que la glucosa (azúcar) que viaja por la sangre (proveniente de los alimentos) entre en las células para que se produzca energía. Si no hay insulina o no funciona correctamente (como sucede en la diabetes), la glucosa no puede entrar a las células y se queda en la sangre pudiendo llegar a valores que ponen en riesgo la salud inmediata o a largo plazo de quien la presenta.

Para saber cuál es su nivel de glucosa en sangre puede realizarse de una sencilla manera, si usted cuenta con un glucómetro (aparato que mide el nivel de azúcar en su sangre) puede utilizar lancetas y puncionar un dedo de su mano y presionar hasta obtener una gota de sangre que usted podrá depositar en una tira que se conecta de manera directa al glucómetro. En caso de no poder realizarse la medición de manera personal, puede auxiliarse por un médico o enfermera para que realice este procedimiento.



La cetoacidosis diabética es el extremo más grave de descontrol de hiperglucemia (glucosa alta en sangre), y se considera una urgencia médica ya que su salud y su vida pueden estar en riesgo. El tratamiento para la cetoacidosis diabética debe ser en un hospital, y frecuentemente, en unidad de cuidados intensivos, ya que requiere el uso de insulina, líquidos y electrolitos por vía venosa, así como la realización de varios estudios de laboratorio en sangre y orina.

Población incluida en el estudio:

Usted ha sido invitado a participar debido a las características de su enfermedad, es decir, de los síntomas, la revisión que realizó su médico y de los análisis o estudios que se le han realizado para diagnosticar cetoacidosis diabética y tiene 18 años de edad o más. En este estudio se incluirán 70 a 140 pacientes partir del 1 de abril de 2019, y se realizará en el departamento de Urgencias Médicas, salas de Medicina Interna, Cirugía General y Ginecología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Participación voluntaria y/o retiro del estudio:

Es importante aclarar que su participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en la libertad de negarse a participar en este estudio de investigación. Si decide participar, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, usted puede revocar o anular el consentimiento que ahora firma. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad. Si decide terminar su participación en este estudio, deberá comunicarlo al Dr. Emmanuel Rivera López o a la Dra. María Isabel Jasso Ávila quienes le proporcionarán un documento (formato) muy sencillo en el que usted pondrá algunos de sus datos e indicará que ya no desea participar en el estudio.

Procedimientos a los que se someterá el paciente:



Para poder participar en este estudio, primero le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico investigador responsable, la **Dra. María Isabel Jasso Ávila**, para que pueda resolver sus dudas. Cuando ya no tenga alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación de participar al final de este documento.

Le pediremos nos proporcione información general como su nombre, edad, peso, estatura, los antecedentes de su enfermedad como tiempo de evolución, tipo de diabetes mellitus, eventos previos de cetoacidosis diabética, tratamiento actual, apego a tratamiento, presencia o no de enfermedades infecciosas concomitantes en una entrevista de aproximadamente 15 minutos, que realizará la **Dra. María Isabel Jasso Ávila** en el área de Urgencias, Medicina Interna, Ginecología y Obstetricia, Cirugía General o Unidad de Cuidados Intensivos de éste Hospital.

Además se solicitará su autorización para revisar su expediente clínico y recabar información sobre su atención médica como: resultados de laboratorio, diagnósticos y tratamiento empleado. Para mantener sus datos anónimos, se le asignará un código con el que únicamente los médicos investigadores que participan en este estudio podrán saber su identidad.

Su médico le ha explicado con detalle en qué consiste su enfermedad y la importancia de mantener controlada su glucosa para evitar complicaciones como cetoacidosis diabética. Como parte de la atención de su enfermedad, requerirá el uso de líquidos por vía venosa y el uso de medicamentos como insulina, electrolitos y antibióticos. Además, requerirá de la vigilancia estrecha de sus signos vitales y de diferentes sustancias en el cuerpo (electrolitos, gasometría) mediante la toma de muestras de sangre. Estas intervenciones son las necesarias para su enfermedad y son independientes a su participación en este estudio.

Beneficios para el paciente y/o sociedad:



Usted no recibirá un beneficio directo o inmediato por participar en este estudio de investigación. Sin embargo, estará colaborando con el área de investigación del Departamento de Medicina Interna del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Este estudio busca encontrar cuáles son los factores más importantes que contribuyen a una resolución más temprana de esta enfermedad.

Potenciales riesgos para el paciente:

Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos ya que no se realizará ninguna intervención directa y solo se recabará su información. Si alguna de las preguntas que le realizarán le hiciera sentir incómodo(a), tiene el derecho a no responderla. El personal que realiza el estudio está altamente capacitado.

Costos por participar en el estudio:

Es importante que le comentemos que su participación en este estudio no generará ningún costo para usted o el Hospital Central adicional al de su atención médica habitual por esta enfermedad. De igual manera, usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio.

Consideraciones Éticas:

Este estudio se considera sin riesgo debido a que los investigadores responsables de este estudio no tomarán decisiones referentes a su tratamiento y únicamente le solicitarán los autorice a recabar la información clínica generada durante su atención médica hospitalaria.

Se le entregará una copia de este consentimiento informado, firmada por el investigador responsable donde se incluyen sus datos de contacto y los datos del Comité de Ética en Investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la



Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de los datos personales y médicos que usted y los demás pacientes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio la revisión de los procedimientos que se realizan con su información y con sus mediciones, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.

Confidencialidad:

La información personal y médica obtenida de usted en este estudio es de carácter confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Los resultados de este estudio podrán ser publicados con fines científicos en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería, químicos e investigadores relacionados con el área de la salud con la finalidad de que conozcan cómo existen ciertos resultados de laboratorio tienen mayor importancia en la resolución de su cuadro de cetoacidosis diabética. También los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones científicas en las que se discuten los nuevos hallazgos que se han obtenido de este y otros estudios relacionados con la salud y el tratamiento de pacientes con su mismo diagnóstico. Los datos clínicos de todos los participantes se presentarán de forma anónima y de tal manera que usted o cualquiera de las pacientes que participen en este estudio no podrán ser identificadas.



De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, sus datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para el ejercicio y cumplimiento de las atribuciones y obligaciones expresamente previstas en las normas que regulan la actuación de los investigadores responsables del estudio; se dé cumplimiento a un mandato legal; sea necesarios por razones de seguridad pública, orden público, salud pública o salvaguarda de derechos de terceros.

Cualquier otro uso que se requiera para el uso de sus datos o análisis o manejo de sus muestras y/o resultados de los análisis que se describen en este documento, deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, quien determinará la pertinencia de la solicitud y en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos, muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados; siempre en apego a los lineamientos y normas legislativos nacionales e internacionales y en beneficio y protección de la integridad de los actores participantes.

Compromiso de respuesta a preguntas y dudas:

Se le entregará copia de este consentimiento informado donde se incluyen los datos del responsable de este estudio y del Comité de Ética en investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración sobre este el estudio de los factores de relacionados con el tiempo de resolución de cetoacidosis diabética o sobre alguna reacción adversa relacionada con el medicamento que usted está recibiendo como tratamiento y que le ha sido indicado por su médico tratante, usted puede comunicarse con:

Dr. Emmanuel Rivera López. Investigador principal.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Medicina Interna

División de Medicina Interna. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395, Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P.
78290,
Tel.: (444) 834-27-63 (directo).

Dra. María Isabel Jasso Ávila. Co-investigador.
División de Medicina Interna. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395, Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P.
78290,
Tel.: (444) 834-27-63 (directo).

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo
Secretaria del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel (52-444) 8 34 27 01, Ext. 1710



Aceptación del documento de Consentimiento Informado

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y beneficios de participar en lenguaje claro.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en este estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud. He respondido todas las preguntas en relación a mi salud en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento.
6. Acepto participar en este estudio de manera voluntaria sin que me haya presionado u obligado. Entiendo que mi negación a participar o la discontinuación de mi participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tengo derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados con fines académicos como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizará un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.



8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio.

9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio de investigación denominado “Factores asociados con el tiempo de resolución de cetoacidosis diabética en adultos”, de manera libre y voluntaria.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO



DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1

NOMBRE DEL TESTIGO 1		FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA	PARENTESCO	
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1		

NOMBRE DEL TESTIGO 2		FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA	PARENTESCO	
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 2		

--



Dr _____ (a).
(nombre y firma de quien obtiene el consentimiento informado)
INVESTIGADOR PARTICIPANTE EN EL PROTOCO

<p>Dr. Emmanuel Rivera López</p> <p>INVESTIGADOR PRINCIPAL</p> <p>Servicio de Endocrinología División de Medicina Interna Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" CÉDULA PROFESIONAL: 4320011</p>	<p>Dra. María Isabel Jasso Ávila</p> <p>CO-INVESTIGADOR</p> <p>Departamento de Medicina Interna División de Medicina Interna Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" CÉDULA PROFESIONAL 9224261</p>
--	--



REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto al Investigador Principal, el Dr. Emmanuel Rivera López que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que he aceptado el día , para participar en el protocolo de Investigación titulado “Factores asociados con el tiempo de resolución de cetoacidosis diabética en adultos” Es mi derecho solicitar que mis datos clínicos y personales, así como los resultados de las pruebas que me han realizado hasta el momento sean eliminadas de esta investigación y ya no sean incluidas en los resultados finales y los reportes o publicaciones que se generarán de este estudio de investigación.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DEL PACIENTE
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2



FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
--	--

Dr. Emmanuel Rivera López

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Servicio de Endocrinología

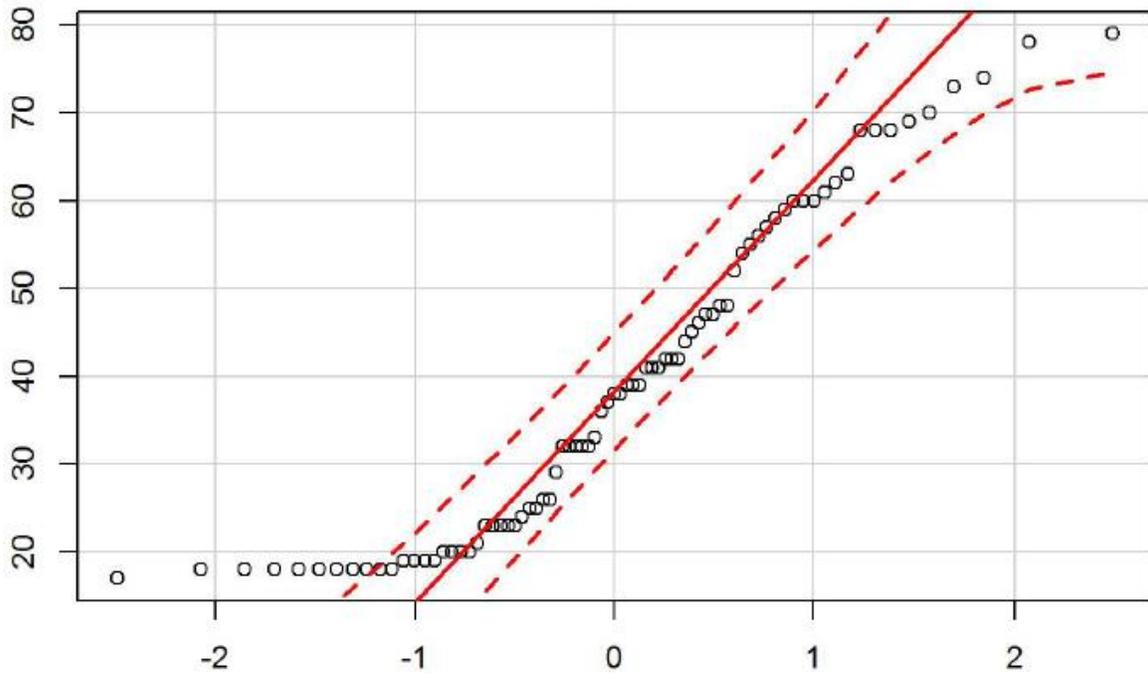
División de Medicina Interna

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

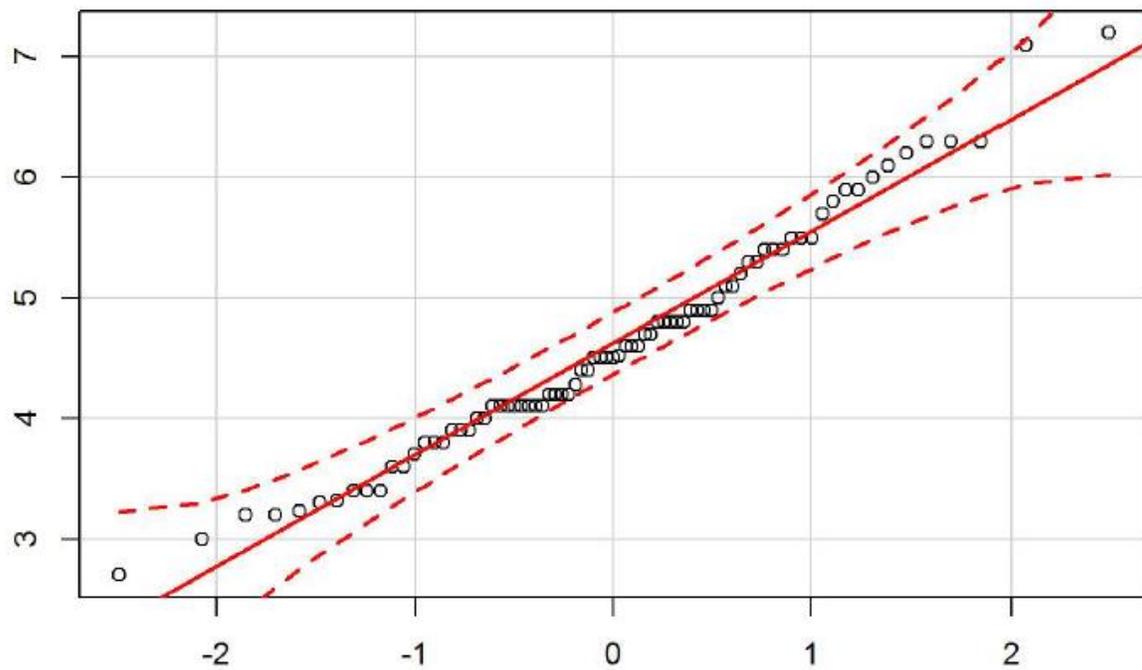
CÉDULA PROFESIONAL 4320011

Anexo 8. Distribución de las variables

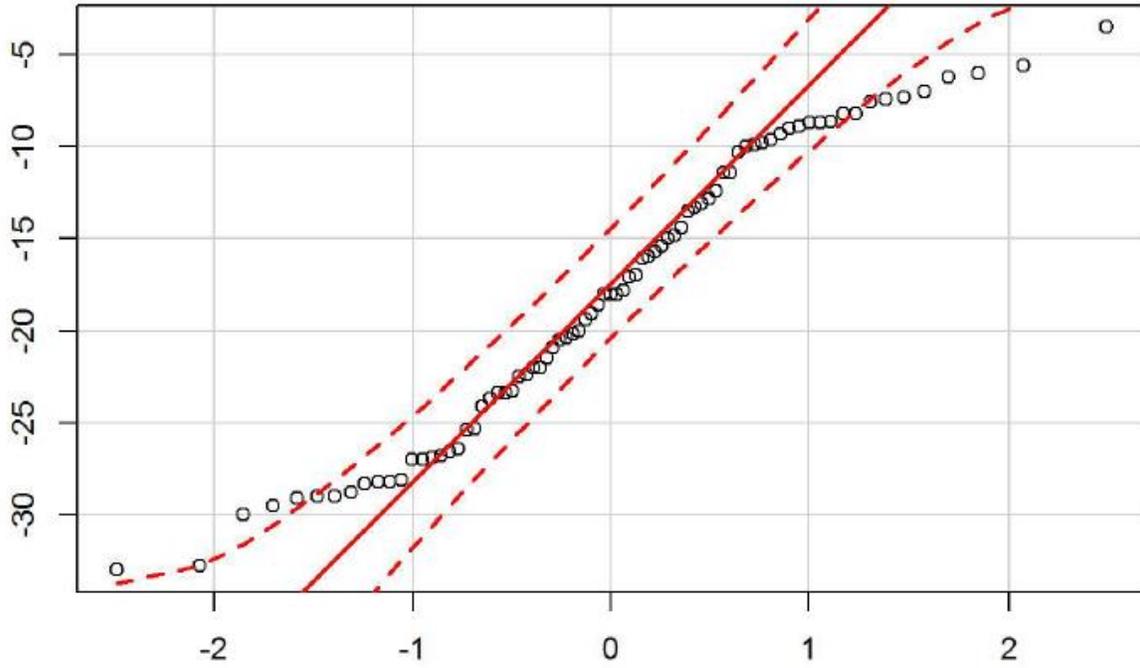
Gráfica 2. Edad



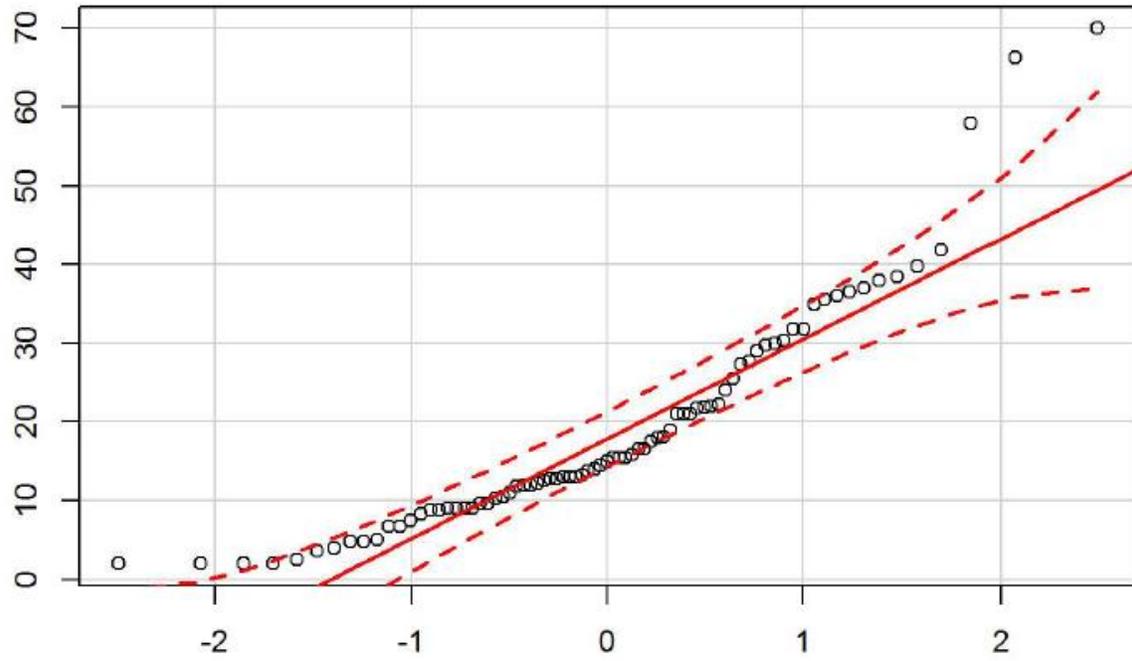
Gráfica 3. Potasio



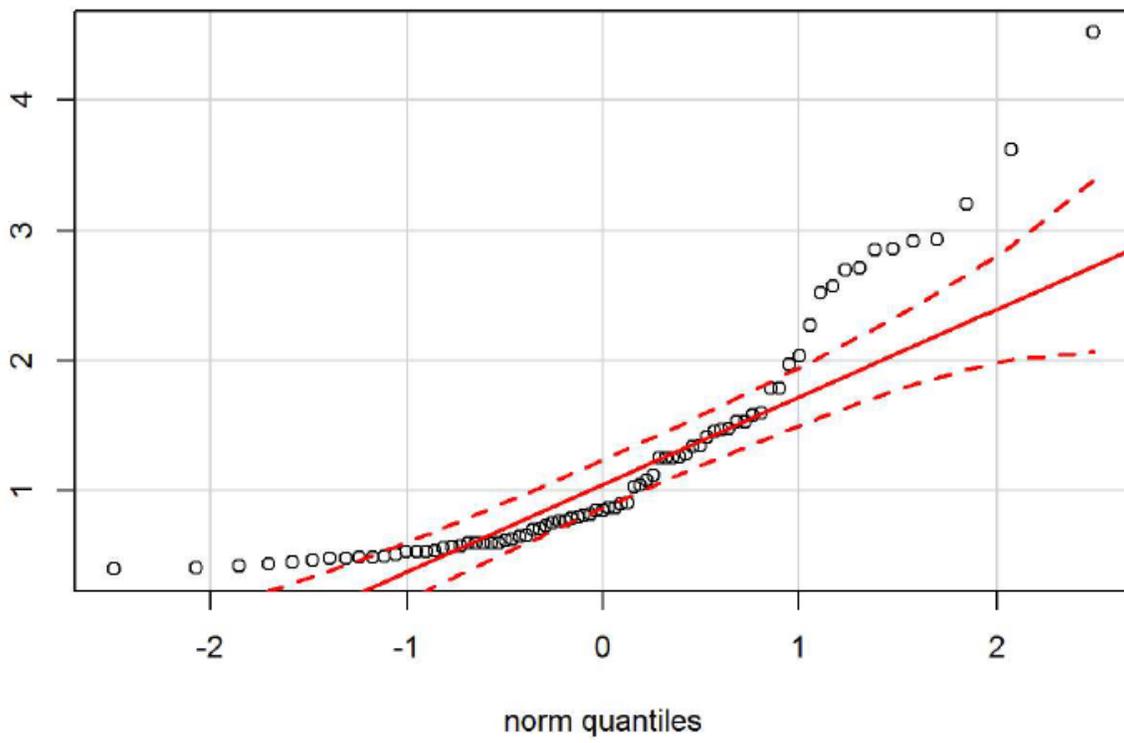
Gráfica 4. Exceso de base



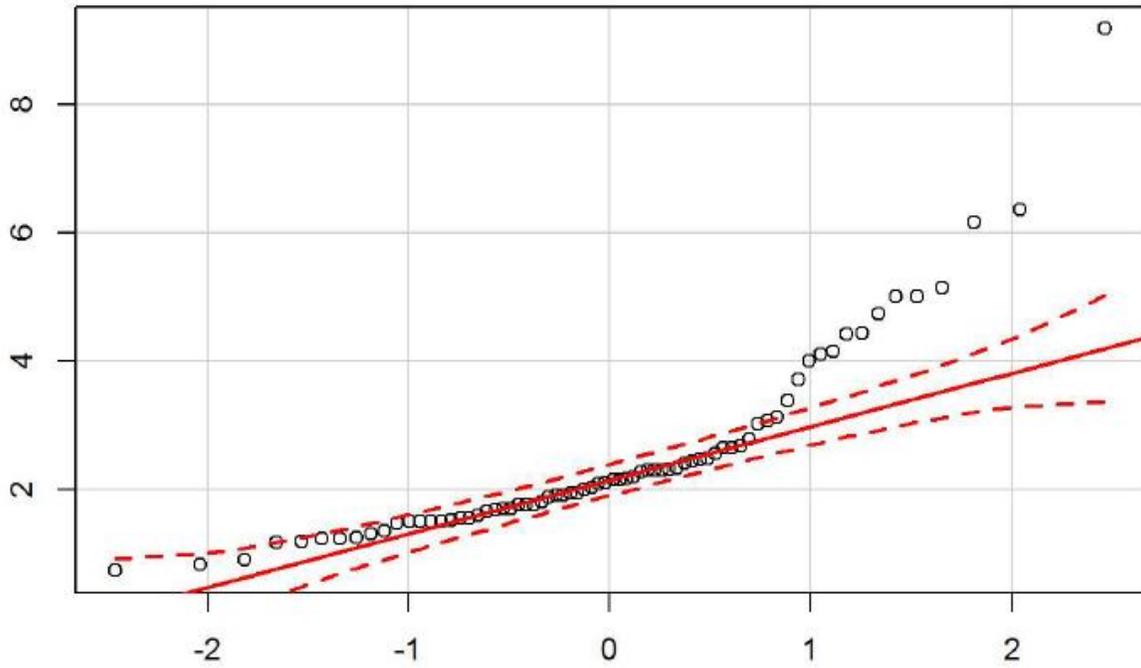
Gráfica 5. Horas de bomba



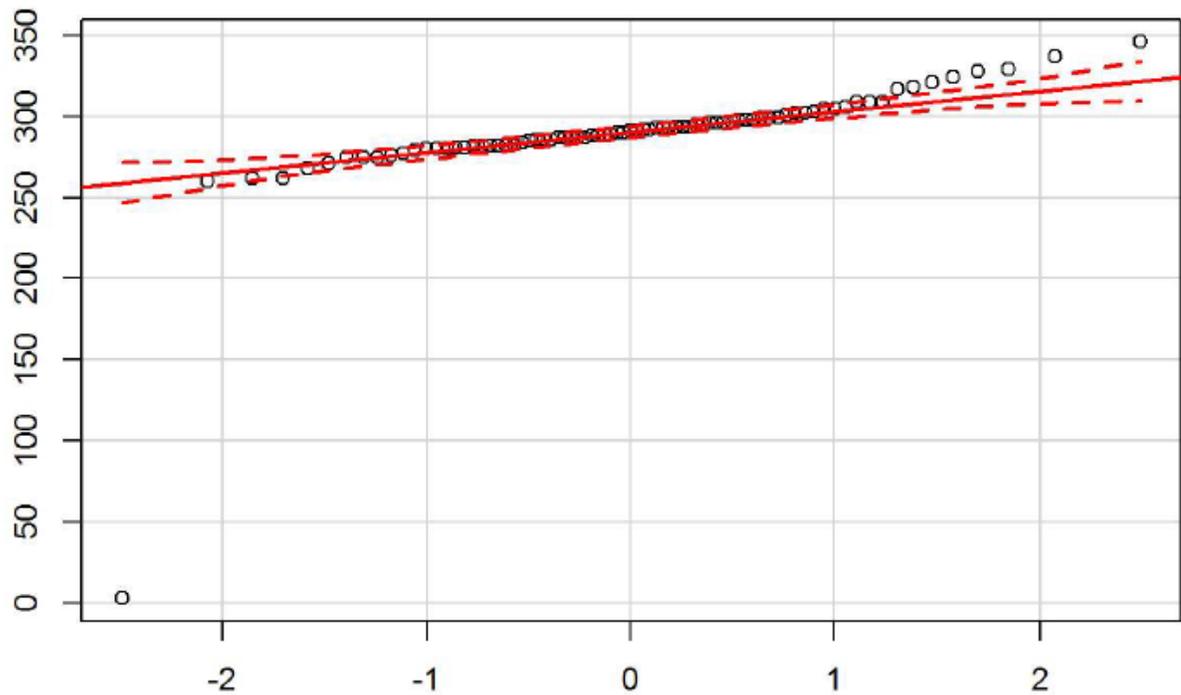
Gráfica 6. Creatinina



Gráfica 7. Lactato



Gráfica 8. Osmolaridad plasmática



Anexo 9. Análisis multivariado

cad

isa jasso

19 de enero de 2020

RESUMEN VARIABLES, CARACTERISTICAS GENERALES POBLACION

```
data <- read.csv("cadhc.csv")
source("Funciones.R")
```

```
## Warning: package 'car' was built under R version 3.3.3
```

```
names(data)
```

```
## [1] "edad"      "infeccion" "K"         "EB"        "cad.tipo"  "bomba.hrs"
## [7] "Cr"       "lactato"   "oseplasm"
```

```
data <- Factor(data, c(2,5))
str(data)
```

```
## 'data.frame': 79 obs. of 9 variables:
## $ edad : int 39 18 68 57 41 60 23 23 18 68 ...
## $ infeccion: Factor w/ 2 levels "1","2": 1 2 1 1 1 1 2 2 1 1 ...
## $ K : num 5.5 4.2 3.32 4.1 4.9 3.23 4.1 3.8 4.9 4.4 ...
## $ EB : num -11.4 -26.8 -28 -18 -28.3 -6.2 -33 -32.8 -21.5 -9.8 ...
## $ cad.tipo : Factor w/ 3 levels "1","2","3": 2 3 3 2 3 2 3 3 3 2 ...
## $ bomba.hrs: num 66.3 39.8 31.8 21.9 21 ...
## $ Cr : num 2.57 0.73 1.79 1.48 0.53 0.81 0.6 0.57 0.58 1.88 ...
## $ lactato : num 6.17 1.65 2.26 2.1 1.76 2.65 1.54 2.88 1.9 2.16 ...
## $ oseplasm : num 292 298 317 293 299 291 282 382 282 293 ...
```

```
SDStats(data)
```

```
##          n  Media  DE Mediana  IQR  Min  Max
## edad    79 39.888 18.311  38.00 32.500 17.00 79.00
## K        79  4.616  0.953   4.50  1.258  2.78  7.20
## EB       79 -18.823  7.886 -18.00 14.558 -33.00 -3.50
## bomba.hrs 79 18.995 13.955  15.00 17.188  2.00 78.00
## Cr       79  1.221  0.874   0.85  0.985  0.48  4.52
## lactato  72  2.512  1.463   2.12  1.127  0.73  9.18
## oseplasm 79 289.887 36.314 291.00 17.000  2.91 346.00
```

MODELO MULTIVARIABLE

```
modelo <- lm(bomba.hrs ~ edad + infeccion + K + EB + cad.tipo + Cr + lactato + osmplasm, data = data)
summary(modelo)
```

```
##
## Call:
## lm(formula = bomba.hrs ~ edad + infeccion + K + EB + cad.tipo +
##     Cr + lactato + osmplasm, data = data)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -19.823  -8.724  -3.210   5.627  47.253
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  -6.21822    28.24621  -0.387   0.7681
## edad         -0.13551     0.11898  -1.140   0.2588
## infeccion2   -2.27558     3.53542  -0.644   0.5222
## K            -0.21883     2.83272  -0.188   0.9146
## EB           -0.89869     0.41118  -2.186   0.0326 *
## cad.tipo2     6.63959    14.52847   0.457   0.6493
## cad.tipo3   -1.28269    15.61316  -0.082   0.9348
## Cr            0.42739     2.47128   0.173   0.8633
## lactato      0.93951     1.33794   0.782   0.4852
## osmplasm     0.84371     0.84685   0.949   0.3461
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 13.91 on 62 degrees of freedom
## (7 observations deleted due to missingness)
## Multiple R-squared:  0.1825, Adjusted R-squared:  0.06382
## F-statistic: 1.538 on 9 and 62 DF,  p-value: 0.1548
```

```
vif(modelo)
```

```
##              GVIF Df GVIF^(1/(2*Df))
## edad         1.666844  1      1.298753
## infeccion  1.154392  1      1.074427
## K           1.256748  1      1.121848
## EB          3.987296  1      1.976688
## cad.tipo    3.221287  2      1.339699
## Cr          1.756745  1      1.325423
## lactato    1.486392  1      1.185914
## osmplasm   1.119226  1      1.057935
```

Anexo 10. Análisis de correlación

CORRELACION EB CON HRS BOMBA

```
library(ggplot2)
```

```
## Warning: package 'ggplot2' was built under R version 3.3.3
```

```
graph <- ggplot(data, aes(bomba.hrs,EB))  
graph + geom_point() + geom_smooth(method=lm)
```

bomba.hrs

```
correlacion <- cor.test(data$EB, data$bomba.hrs, method= "spearman")
```

```
## Warning in cor.test.default(data$EB, data$bomba.hrs, method = "spearman"):  
## Cannot compute exact p-value with ties
```

```
correlacion
```

```
##  
## Spearman's rank correlation rho  
##  
## data: data$EB and data$bomba.hrs  
## S = 128830, p-value = 1.285e-05  
## alternative hypothesis: true rho is not equal to 0  
## sample estimates:  
##      rho  
## -0.4786133
```