

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“PREVALENCIA DE CETONEMIA ASINTOMÁTICA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 1”**

Por

DR. CRISTÓBAL ZAMBRANO SANTOS

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA**

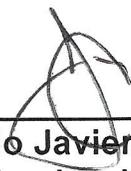
NOVIEMBRE, 2019

“Prevalencia de cetonemia asintomática en pacientes con diabetes mellitus tipo 1”

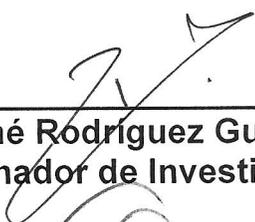
Aprobación de la tesis:



Dr. Fernando Javier Lavallo González
Director de la tesis



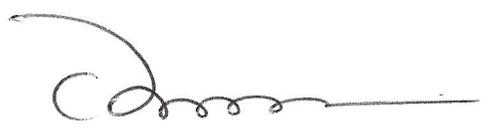
Dr. Fernando Javier Lavallo González
Coordinador de Enseñanza



Dr. René Rodríguez Gutiérrez
Coordinador de Investigación



Dr. med. José Gerardo González González
Jefe del Servicio de Endocrinología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mi esposa y mi hijo que son el motor de mi vida.

A mis padres por ser forjadores de mis sueños.

A Dios por haberme dado sabiduría y fuerza guiándome en el trayecto de mi camino.

A mis profesores por su dedicación y esfuerzo hacia la formación de residentes competentes.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	10
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	14
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	15
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	16
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	21
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	29
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	30

Capítulo IX

9. ANEXOS	31
9.1 Formato de recolección.....	31
9.2 Cuestionario IPAQ modificado	32

Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA	34
-----------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	36
----------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características demográficas en base a control por glucosa plasmática en ayuno	23
2. Características demográficas en base a control por HbA1c	26
3. Asociación de cetonemia asintomática con control glucémico en base a HbA1c.	28
4. Asociación de cetonemia asintomática con control glucémico en base a HbA1c.	28
 Figura	
1. Prevalencia de cetonemia asintomática	21

LISTA DE ABREVIATURAS

DMT1: Diabetes Mellitus Tipo 1

HbA1c: Hemoglobina glucosilada

SGLT2: Sodium-glucose transport protein 2

ADA: American Diabetes Association

3-BHB: 3 Betahidroxibutirato

CAD: Cetoacidosis diabética

CAPITULO I

1. RESUMEN.

Introducción.- Una de las complicaciones agudas observadas con mayor frecuencia en la DMT1 es la cetoacidosis diabética. Se ha estudiado la relación de la glucemia capilar y la cetonemia en ambientes hospitalarios pero poco se ha investigado en su relación en el paciente asintomático fuera del ambiente hospitalario, lo cual refleja las condiciones normales en que un paciente vive día con día fuera del consultorio.

Material y métodos.- Se estudiaron 61 pacientes con diagnóstico de DMT1 que cumplieran con ayuno de 8-12hrs y no haber realizado ejercicio vigoroso el día previo. Se analizó una muestra de sangre venosa para HbA1c y glucosa plasmática en ayuno y una muestra de sangre capilar para medición de 3-BHB. Se describió la prevalencia de cetonemia asintomática y se buscó la asociación con el grado de control metabólico en base a HbA1c y glucosa plasmática en ayuno.

Resultados.- Se describió en nuestra población una prevalencia de cetonemia asintomática de 16.4%. No se encontró asociación entre el grado de control metabólico y la presencia de cetonemia asintomática.

Conclusiones.- La prevalencia de cetonemia asintomática en nuestra población es diferente que la reportada previamente en la literatura. La cetonemia asintomática no está asociada con el control glucémico definido por HbA1c. por glucosa plasmática en ayuno.

CAPITULO II

2.1 INTRODUCCIÓN.

La Diabetes Mellitus Tipo 1 es un problema de salud pública que conduce a un aumento significativo de la morbilidad, mortalidad y costos de la salud. La incidencia varía según los países, la etnia, la edad y el sexo. México, tiene tasas muy bajas entre 3.4 y 6.2 por cada 100,000 habitantes. (1, 2)

Una de las complicaciones agudas observadas con mayor frecuencia en la DMT1 es la cetoacidosis diabética. La cual se instaura a consecuencia de la ausencia absoluta o relativa de insulina más la elevación de hormonas contrarreguladoras de insulina en sangre (3, 4) . Esto lleva a una gluconeogénesis hepática y glucogenólisis, lo cual provoca hiperglucemia. La lipólisis incrementa la cantidad de ácidos grasos libres en sangre y la producción de cuerpos cetónicos en gran cantidad (acetona, acetoacetato y 3 hidroxibutirato) causando una acidosis metabólica.(4).

El sistema FreeStyle Optium Neo de Abbott Diabetes Care es un sistema para la monitorización en sangre capilar de 3 beta hidroxibutirato (BHB) a los pies de la cama del paciente. (5) Lo cual ha resultado muy útil para la monitorización de este cuerpo cetónico, el cual es el que más se eleva durante la cetoacidosis diabética y se ha convertido en una recomendación su uso para el seguimiento de este parámetro durante la hospitalización. (4)

La cetoacidosis diabética se define bajo parámetros bioquímicos los cuales son: Cetosis, Hiperglucemia, HCO₃ menor a 15 y pH menor a 7.3 (3, 4). La cetosis se define como la presencia de cetonas en orina o en sangre, la cual se puede medir en sangre venosa o capilar. La creciente disponibilidad del equipo necesario para medir 3BHB en sangre capilar, y su rapidez para dar un resultado al pie de la cama del paciente la convierte en una herramienta muy útil para la medición de este parámetro en el paciente con Diabetes.

2.2.- Antecedentes.

En un estudio realizado por Zhu en población china se observó que la Cetosis (Cetonemia y Cetonuria) era más común en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 con descontrol glucémico crónico medido por HbA1c mayor o igual a 8.6% comparado con pacientes con un mejor control glucémico crónico y agudo medido por la Glucosa Plasmática en Ayuno y postprandiales (6). Lo cual tendría que ser evaluado en población con DMT1, sobre todo por ser una población más proclive hacia la cetoacidosis.

Lo observado en un estudio realizado en un campamento de verano para pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 por López Sigüero en población española fue que la mayor incidencia de cetonemia era en la mañana antes del desayuno asociado a glucosas discretamente elevadas (7). Sin embargo, estas situaciones normalmente enfrentan a los pacientes a rutinas de ejercicios a las

que no están habituados y sería recomendable observar si esta tendencia se mantiene en el paciente en su entorno habitual.

En un estudio multicéntrico realizado en España por Mesa se midió la glucosa capilar de pacientes con DMT1 asintomáticos y la comparo con cetonas en sangre y en orina. En su población se encontró un punto de corte de 271 mg/dl que correspondía a un valor igual o mayor a 0.5mg/l de BHB en sangre. Sin embargo, todos los participantes incluidos en el análisis mostraban un pobre control reflejado por hiperglucemia en ayuno, incluso sin cetonemia, por lo que sería prudente poder replicar el estudio y describir las observaciones obtenidas con un grupo más heterogéneo de pacientes con DMT1(8)

Se ha estudiado la relación de la glucemia capilar y la cetonemia en ambientes hospitalarios que implican pacientes en estados de enfermedad concomitante como lo son salas de urgencias (9) y unidades de cuidados intensivos(10), pero poco se ha investigado en su relación en el paciente asintomático fuera del ambiente hospitalario, lo cual refleja las condiciones normales en que un paciente vive día con día fuera del consultorio. Por lo cual es necesario estudiar cómo se comporta esta variable bioquímica bajo situaciones rutinarias como el ayuno nocturno, el papel que las nuevas tecnologías juegan para su análisis y su asociación con otras variables establecidas para el control y seguimiento de los pacientes con DMT1.

Además, algunos estudios han abordado el riesgo del uso de SGLT-2, medicamentos de muy reciente aparición con reportes de Cetoacidosis Diabética.(11, 12) Lo cual no ha sido concluyente y se discute del papel que pueda jugar la reducción de la dosis de Insulina que normalmente se implementa al añadir este fármaco a la terapia o al fármaco en si mediante otros mecanismos independientes de esta reducción(11-15). Incluso se han reportado casos de cetoacidosis diabética euglicémica. (11, 15), lo cual hace más importante estudiar más acerca del comportamiento que juega las cetonas en sangre en el paciente con DMT1, más aún frente a lo que la limitada evidencia prevé que pudiera ser un problema en el futuro con las nuevas terapias y la necesidad de describir de mejor manera la fisiopatología de la DMT1 para evaluar perfiles más seguros de posible uso de nuevas terapias y dilucidar factores de riesgo para eventos adversos.

2.2 Justificación.

Dado los cambios que se prevén en el tratamiento de DMT1 y ante la aprobación de los inhibidores SGLT2 e inhibidores SGLT1/SGLT2 es importante conocer la prevalencia de cetonemia asintomática para evitar riesgos a la salud.

CAPITULO III

3.- HIPÓTESIS

3.1.- Hipótesis alterna

La prevalencia de cetonemia asintomática en pacientes con DMT1 es diferente a la descrita en la literatura.

3.2.- Hipótesis nula

La prevalencia de cetonemia asintomática en pacientes con DMT1 es igual a la descrita en la literatura.

CAPITULO IV

4.- OBJETIVOS.

4.1.- Objetivo primario.

- Determinar la prevalencia de cetonemia asintomática en población con Diabetes Mellitus Tipo 1.

4.2.- Objetivos secundarios.

- Establecer la asociación de cetonas en sangre capilar en pacientes con DMT1 con el grado de control metabólico evaluado por HbA1c
 - $\leq 7\%$
 - 7.1 – 8.9%
 - $\geq 9\%$
- Establecer la asociación de cetonas en sangre capilar en pacientes con DMT1 con el nivel de glucosa plasmática en ayuno dividido en:
 - ≤ 130 mg/dl
 - 131 - 239mg/dl
 - ≥ 240 mg/dl

CAPITULO V

5.- MATERIAL Y MÉTODOS.

5.1.- Diseño del estudio.

Estudio observacional, transversal y analítico.

5.2 Población.

Se abordará a los pacientes que acudan a la consulta matutina del servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José E. González”, a la Asociación Mexicana de Diabetes en Monterrey y a la consulta privada para control de la DMT1. Bajo asentimiento informado se tomarán una muestra de sangre venosa por parte del laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José E. González”. Con las muestras de sangre venosa se evaluará: Glucosa Plasmática, HbA1c y una Biometría Hemática. Simultáneamente se tomarán una muestra de sangre capilar con la cual se evaluará al momento con un sistema FreeStyle Optium Neo de Abbott Diabetes Care y una tirilla reactiva Optium Ketone los niveles séricos de 3-BetaHidroxiBurirato.

5.3 Tamaño de muestra.

Se utilizó una fórmula de una proporción en una población infinita. Esperando una prevalencia del 19% de cetonemia asintomática en pacientes con diabetes tipo 1. Con una significancia de 0.05, un IC95% (54-64) y un poder de 97.5% se requieren al menos 60 sujetos de estudio.

5.4.- Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de DMT1 igual o mayor a 3 meses según la ADA (American Diabetes Association, 2018) y OMS (Alberti & Zimmet, 1998).
- Edad mayor o igual a 18 años.
- Ayuno igual o mayor a 8 horas.

5.5.- Criterios de exclusión:

- Infección aguda u hospitalización por descontrol agudo referido por el paciente en los últimos 3 meses.
- Embarazo.
- Ingesta de ácido acetil salicílico en las últimas 3 horas.
- Ejercicio vigoroso en las últimas 24 horas medido por el cuestionario IPAQ.

- Omisión de 1 o más dosis de insulina basal y/o prandial en las últimas 24 horas.
- Ingesta de Alcohol en las últimas 48 horas.
- Enfermedad Renal Crónica.
- Insuficiencia Hepática.
- Ayuno Voluntario mayor a 12 horas.
- Trastornos de la alimentación.

5.6.- Criterios de eliminación:

- Anemia con Hemoglobina ≤ 10 g/dl

5.7- Descripción metodológica del estudio

Se abordó a los pacientes que acudan a la consulta matutina del servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José E. González”, a la Asociación Mexicana de Diabetes en Monterrey y a la consulta privada para control de la DMT1. Bajo asentimiento informado se tomó una muestra de sangre venosa por parte del laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José E. González”. Con las muestras de sangre venosa se evaluó: Glucosa Plasmática, HbA1c y una Biometría Hemática. Simultáneamente se tomó una muestra de sangre capilar con la cual se evaluó al momento con un sistema FreeStyle Optium Neo de Abbott Diabetes Care y una tirilla reactiva Optium Ketone los niveles séricos de 3-Betahidroxiburirato.

Aquellos sujetos de investigación que desearon participar y cumplieron los criterios de inclusión, menos el ayuno igual o mayor a 8 horas se les dio indicaciones de acudir en ayuno para su próxima visita de control. En la subsecuente visita, en caso de haber cumplido con todos los criterios de inclusión se hicieron las tomas previamente mencionadas.

Para describir los resultados se dividió la población en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de cetonemia asintomática, definida como nivel de 3-BHB capilar ≥ 0.5 mmol/L sin presencia de síntomas.

Para el análisis secundario se clasificaron en grupos de acuerdo al grado de control metabólico establecido por glucosa plasmática en ayuno: ≤ 130 mg/dl (buen control), 131 - 239 mg/dl (moderado control), ≥ 240 mg/dl (mal control) y hemoglobina glucosilada: $\leq 7\%$ (buen control), 7.1 – 8.9% (moderado control), $\geq 9\%$ (mal control), para determinar si existe asociación entre el grado de control metabólico y la presencia de cetonemia asintomática.

Los sujetos de investigación fueron reclutados de Octubre del 2018 a Agosto del 2019.

5.8.- Análisis estadístico.

- Se hizo la descripción de los datos sociodemográficos y variables bioquímicas de los sujetos de investigación usando medidas de tendencia central y de dispersión.
- Pruebas de correlación de Pearson para establecer la asociación entre cetonemia y nivel de hemoglobina glucosilada y glucosa en ayuno.
- Prueba de análisis ANOVA para identificar diferencias entre los grupos de estudio donde se usaron medias.
- Prueba de Kruskal-Wallis para establecer diferencias entre los grupos de estudio donde se usó medianas.
- Se utilizó el software SPSS v24 para análisis estadístico.
- Se aceptó como diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$

5.9. Aprobación por comité de ética.

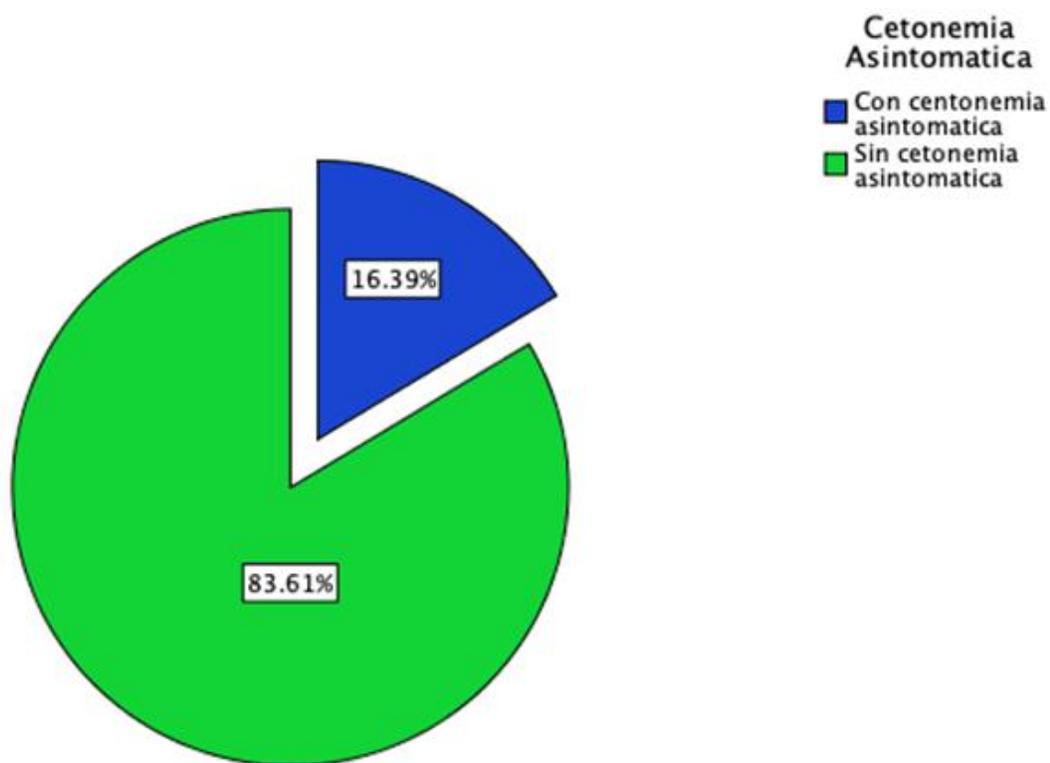
El protocolo fue autorizado por el comité de ética del Hospital Universitario “José Eleuterio González” con el número de aprobación EN19-00003

CAPITULO VI

6.- RESULTADOS.

Se estudiaron 61 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. En nuestra población se observó una prevalencia de cetonemia asintomática de 16.4% (n=10). Figura 1

Figura 1. Prevalencia de cetonemia asintomática.



En el grupo de control establecido por glucosa plasmática en ayuno se analizaron en el grupo de buen control 30 pacientes, moderado control 20 y mal control 11 pacientes, observando una mediana de edad de 24 años, 23 años y 22 años respectivamente con un valor de $p= 0.901$ no estadísticamente significativo; en cuanto al género observamos un predominio del género masculino (60%) en el grupo de buen control en comparación con el grupo de mal control donde se encontró predominio femenino con un valor de $p= 0.184$ no estadísticamente significativo como se puede mostrar en la tabla 1.

Así también se demostró que hubo diferencia entre los grupos de control por glucosa plasmática en ayuno en la variable de HbA1c con un valor de $p=0.015$ al igual que se demostró diferencia estadística entre los grupos en cuanto a los valores de 3-BHB con un valor de $p= 0.022$ observados en la tabla 1, en el resto de las variables no se encontraron diferencias.

Tabla 1. Características demográficas en base a control por glucosa plasmática en ayuno

Variables	Buen control ≤130 mg/dl (n=30)		Moderado control 131 - 239 mg/dl (n=20)		Mal control ≥240 mg/dl (n=11)		Total n = 61	Valor p
	n	$\bar{X} \pm DE$	n	$\bar{X} \pm DE$	n	$\bar{X} \pm DE$		
Edad (años) Me (p25- p75)	30	24(20-28)	20	23 (19-27)	11	22 (21-25)	61	0.901
Género Hombre % Mujer %	15 15	% 60 41.7	8 12	% 32 33.3	2 9	% 8 25	61 25 36	0.184
Peso (kg)	30	68.94 ± 14.74	20	65.33 ± 14.24	11	72.68 ± 21.52	61	0.454
Talla (m)	30	1.66 ± 0.09	20	1.63± 0.10	11	1.63 ± 0.08	61	0.463
IMC ² (kg/m ²)	30	24.61 ± 3.74	20	24.20 ± 3.46	11	27.30 ± 7.87	61	0.184
Cintura (cm)	30	82.86 ± 10.53	20	78.8 ± 9.67	11	85.09± 15.55	61	0.281
Cadera (cm)	30	96.23 ± 10.45	20	93.6 ± 8.68	11	99.77 + 15.71	61	0.333
ICC	30	0.86 ± 0.05	20	0.84 ± 0.07	11	0.85 + 0.08	61	0.661
Tiempo de evolución (años)	30	12 (7-17)	20	9 (7-13)	11	8 (1-13)	61	0.250

No. de CAD	30	1 (0-2)	20	1 (0-1)	11	2(1-3)	61	0.146
Evento Dx		%		%		%	61	0.506
CAD	15	53.6	7	25.0	6	21.4	28	
Eval. médica	2	25.0	4	50.0	2	25.0	8	
Sínt referidos	13	52.0	9	36.0	3	12.0	25	
Tipo de insulina		%		%		%	61	0.418
Jeringa	16	43.2	12	32.4	9	24.3	37	
Pluma	4	44.4	4	44.4	1	11.1	9	
Bomba	10	66.7	4	26.7	1	6.7	15	
Dosis ponderal (UI/Kg)	30	0.80 (0.53-1.02)	20	0.64 (0.51-0.86)	11	1.00 (0.45-1.51)	61	0.468
% Insulina basal	30	0.56 ± 0.13	20	0.62 ± 0.14	11	0.54 ± 0.08	61	0.526
Glucosa	30	88 ± 24	20	173 ± 29	11	313 ± 53	61	<0.001*
HbA1c	30	7.85(6.9-9.4)	20	7.5(6.5-8.8)	11	11.0 (7.9-12.0)	61	0.015*
3 - BHB	30	0.1(0.1-0.2)	20	0.1 (0.1-0.3)	11	0.3 (0.2-0.5)	61	0.022*

En el grupo de control establecido por hemoglobina glucosilada se analizaron en el grupo de buen control 14 pacientes, moderado control 27 y mal control 20 pacientes, observando una mediana de edad de 24 años en el grupo de buen y moderado control y 21 años en el grupo de mal control con un valor de $p= 0.159$ no estadísticamente significativo; en cuanto al género observamos un predominio del género femenino (41.7%) en el grupo de mal control con un valor de $p= 0.098$ no estadísticamente significativo mostrado en la tabla 2.

Se observó que hubo diferencia con significancia estadística entre los grupos de control por HbA1c en cuanto a número de episodios de CAD con un valor de $p= 0.002$; así también se demostró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a dosis ponderal (UI/Kg) observando en el grupo de buen control 0.57 ± 0.18 , moderado control 0.72 ± 0.23 y mal control 1.07 ± 0.46 con un valor de $p= <0.001$. En cuanto a los valores de 3-BHB no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con un valor de $p= 0.313$ observados en la tabla 2.

Tabla 2. Características demográficas en base a control por HbA1c

Variables	Buen control ≤7% (n=14)		Moderado control 7.1 – 8.9% (n=27)		Mal control ≥9% (n=20)		Total n = 61	Valor p
	n	$\bar{X} \pm DE$	n	$\bar{X} \pm DE$	n	$\bar{X} \pm DE$		
Edad (años) Me (p25-p75)	14	24 (22-30)	27	24 (21-26)	20	21 (19-25)	61	0.159
Género		%		%		%	61	0.098
Hombre	5	20.0	15	60.0	5	20.0	25	
Mujer	9	25.0	12	33.3	15	41.7	36	
Peso (kg)	14	65.40 ± 11.25	27	72.32 ± 17.44	20	65.35 ± 16.08	61	0.242
Talla (m)	14	1.65 ± 0.09	27	1.67 ± 0.10	20	1.61 ± 0.08	61	0.138
IMC (kg/m ²) Me (p25-p75)	14	23.77(21.53-25.05)	27	25.55 (22.39-22.72)	20	24.30 (20.28-28.19)	61	0.430
Cintura (cm)	14	78.14 ± 9.12	27	818 ± 11.72	20	84.25 ± 12.10	61	0.306
Cadera (cm)	14	95.21 ± 9.92	27	96.16 ± 11.43	20	96.35 ± 11.82	61	0.954
ICC	14	0.82 ± 0.07	27	0.85 ± 0.07	20	0.87 ± 0.05	61	0.110

No. de CAD	14	1 (0-2)	27	1 (0-1)	20	2 (1-3)	61	0.002*
Evento Dx CAD	8	% 28.6	10	% 35.7	10	% 35.7	61	0.451
Eval. médica	0	0.0	5	62.5	3	37.5	28	
Sínt referidos	6	24.0	12	48.0	7	28.0	25	
Tipo de insulina		%		%		%	61	0.275
Jeringa	7	18.9	14	37.8	16	43.2	37	
Pluma	2	22.2	5	55.6	2	22.2	9	
Bomba	5	33.3	8	53.3	2	13.3	15	
Dosis ponderal (UI/Kg)	14	0.57 ± 0.18	27	0.72 ± 0.23	20	1.07 ± 0.46	61	<0.001*
% Insulina basal $\bar{X} \pm DE$	14	0.64 ± 0.16	27	0.57 ± 0.11	20	0.55 ± 0.13	61	0.177
Glucosa	14	125 (88-147)	27	141 (99-201)	20	143 (87-310)	61	0.395
HbA1c	14	6.5 (6.4-6.5)	27	7.8 (7.2-8.1)	20	10.7 (9.7-11.9)	61	<0.001*
3 - BHB	14	0.1 (0.1-0.2)	27	0.2 (0.1-0.3)	20	0.2 (0.1-0.4)	61	0.313

Nuestro estudio no demostró la asociación de cetonas en sangre capilar en pacientes con DMT1 con el grado de control metabólico evaluado por HbA1c así como con el nivel de glucosa plasmática en ayuno con un valor de $p= 0.367$ y $p= 0.165$ respectivamente, observados en tabla 3 y 4.

Tabla 3. Asociación de cetonemia asintomática con control glucémico en base a HbA1c.

Variables	Buen control		Moderado control		Mal control		Total		Valor <i>p</i>
		≤7%		7.1 – 8.9%		≥9%			
Con cetonemia ≥0.5mmol/L	1	7.1 %	4	14.8 %	5	25.0 %	10	16.4%	
Sin cetonemia	13	92.9 %	23	85.2 %	15	75.0 %	51	83.6%	
Total	14		27		20		61		0.367

Tabla 4. Asociación de cetonemia asintomática con control glucémico en base a glucosa plasmática en ayuno.

Variables	Buen control		Moderado control		Mal control		Total		Valor <i>p</i>
		≤130 mg/dl		131 - 239 mg/dl		≥240 mg/dl			
Con cetonemia ≥0.5mmol/L	4	13.3%	2	10.0%	4	36.4%	10	16.4%	
Sin cetonemia	26	86.7%	18	90.0%	7	63.6%	51	83.6%	
Total	30		20		11		61		0.135

CAPITULO VII

7.- Discusión.

En el estudio de Jordi Mesa se estudió la relación de cetonemia asintomática definida por 3-BHB ≥ 0.5 mmol/L sin presencia de síntomas e hiperglucemia al azar mayor a 250mg en pacientes con DMT1 donde se encontró una prevalencia de cetonemia asintomática de 8.39%. (8) Sin embargo en nuestro presente estudio se analizó la relación de glucosa plasmática en ayuno así como HbA1c eliminando factores como ejercicio vigoroso en las ultimas 24hrs y ayuno voluntario mayor de 12hrs encontrando una prevalencia de cetonemia asintomática de 16.4%.

Así también en nuestro estudio encontramos que la mayoría de la población se clasificaron en los grupos de moderado y mal control correspondiendo a un 77% también observado en estudios previos. (7,8)

La principal limitación de nuestro estudio es que el cálculo de tamaño de muestra se efectuó en base de nuestro objetivo principal y no de los secundarios, por lo que dichos resultados no son concluyentes. Habría que realizar nuevos estudios para reproducir resultados y concluir si existe asociación entre el grado de control metabólico y la presencia de cetonemia asintomática.

CAPITULO VIII

8.- Conclusión.

La prevalencia de cetonemia asintomática en nuestra población es diferente que la reportada previamente en la literatura.

La cetonemia asintomática no está asociada con el control glucémico definido por HbA1c. La cetonemia asintomática no está asociada con el control glucémico definido por glucosa plasmática en ayuno.

CAPITULO IX

9.- Anexos.

9.1.- Formato de recolección

ID



FORMATO DE RECOLECCION

"PREVALENCIA DE CETONEMIA ASINTOMATICA EN DMT1"

NOMBRE: _____ GENERO: _____
 FECHA DE NACIMIENTO: ____ / ____ / ____ EDAD: _____

DATOS ANTROPOMETRICOS							
PESO:	KG	TALLA:	MTS	CINTURA:	CM	CADERA:	CM

FECHA DEL DIAGNOSTICO DE DMT1	____ / ____ / ____
¿COMO FUE DIAGNOSTICADA LA DMT1?	<input type="radio"/> CETOACIDOSIS DIABETICA <input type="radio"/> EVALUACION MEDICA DE RUTINA <input type="radio"/> SINTOMAS REFERIDOS
¿ALGUNA VEZ A PRESENTADO UNA CETOACIDOSIS DIABETICA?	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO ¿CUANTAS? ____

TX CON INSULINA							
VIA DE ADMINISTRACION							
<input type="radio"/> JERINGA <input type="radio"/> PLUMA DE INSULINA <input type="radio"/> BOMBA DE INSULINA							
TIPO DE INSULINA Y DOSIS DIARIA TOTAL				PX LA REPORTA COMO			
TIPO	SI	NO	DOSIS	TIPO	SI	NO	DOSIS
LISPRO			____ - ____ - ____ UI	DETEMIR			____ - ____ - ____ UI
ASPART			____ - ____ - ____ UI	DEGLUDEC			____ - ____ - ____ UI
GLULISINA			____ - ____ - ____ UI	MIX 75/25			____ - ____ - ____ UI
RAPIDA REGULAR			____ - ____ - ____ UI	MIX 70/30			____ - ____ - ____ UI
NPH			____ - ____ - ____ UI	MIX 50/50			____ - ____ - ____ UI
GLARGINA			____ - ____ - ____ UI	*BOMBA			____ UI C/24H

EXAMENES DE LABORATORIO			
Gs:	mg/dl	Hb:	g/dl
3 BHB:	mmol/L	Hto:	%
HbA1c:	%	Leucocitos:	____ K
		Plaquetas:	____ K

9.2.- Cuestionario IPAQ modificado.

Nombre _____

Registro _____

Estamos interesados en averiguar acerca de los tipos de actividad física que hace la gente en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que usted destinó a estar físicamente activo en los **últimos 7 días**. Por favor responda a cada pregunta aún si no se considera una persona activa. Por favor, piense acerca de las actividades que realiza en su trabajo, como parte de sus tareas en el hogar o en el jardín, moviéndose de un lugar a otro, o en su tiempo libre para la recreación, el ejercicio o el deporte.

Piense en todas las actividades **intensas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades físicas **intensas** se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense *solo* en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos realizó actividades físicas **intensas** tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física intensa **Vaya a la pregunta 3**

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **intensa** en uno de esos días?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

_____ No sabe/No está seguro

Piense en todas las actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense *solo* en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos días hizo actividades físicas **moderadas** como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? **No** incluya caminar.

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada **Vaya a la pregunta 5**

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **moderada** en uno de esos días?

_____ **horas por día**
_____ **minutos por día**
_____ No sabe/No está seguro

Piense en el tiempo que usted dedicó a **caminar** en los **últimos 7 días**. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿En cuántos **caminó** por lo menos **10 minutos** seguidos?

_____ **días por semana**

Ninguna caminata **Vaya a la pregunta 7**

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

_____ **horas por día**
_____ **minutos por día**
_____ No sabe/No está seguro

La última pregunta es acerca del tiempo que pasó usted **sentado** durante los días hábiles de los **últimos 7 días**. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en ómnibus, o sentado o recostado mirando la televisión.

7. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado** durante un **día hábil**?

_____ **horas por día**
_____ **minutos por día**
_____ No sabe/No está seguro

CAPITULO X

10.- Bibliografía.

1. Aude Rueda O, Libman IM, Altamirano Bustamante N, Robles Valdes C, LaPorte RE. Low incidence of IDDM in children of Veracruz-Boca del Rio, Veracruz. Results of the first validated IDDM registry in Mexico. *Diabetes Care*. 1998;21(8):1372-3.
2. Gomez-Diaz RA, Perez-Perez G, Hernandez-Cuesta IT, Rodriguez-Garcia Jdel C, Guerrero-Lopez R, Aguilar-Salinas CA, et al. Incidence of type 1 diabetes in Mexico: data from an institutional register 2000-2010. *Diabetes Care*. 2012;35(11):e77.
3. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.
4. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JA, Courtney CH, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med*. 2011;28(5):508-15.
5. Ceriotti F, Kaczmarek E, Guerra E, Mastrantonio F, Lucarelli F, Valgimigli F, et al. Comparative performance assessment of point-of-care testing devices for measuring glucose and ketones at the patient bedside. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(2):268-77.
6. Zhu B, Bu L, Zhang M, Gusdon AM, Zheng L, Rampersad S, et al. HbA1c as a Screening tool for Ketosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Sci Rep*. 2016;6:39687.
7. Lopez Siguero JP, Moreno Molina JA, Borrás Perez MV, Pinzon Martin JL, Brea Molina JI, del Pino de la Fuente A, et al. [Blood glucose and ketone monitoring in type 1 diabetic patients in the controlled environment of a summer camp]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(4):387-92.
8. Mesa J, Salcedo D, Calle Hde L, Delgado E, Novoa J, Hawkins F, et al. Detection of ketonemia and its relationship with hyperglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72(3):292-7.
9. Bektas F, Eray O, Sari R, Akbas H. Point of care blood ketone testing of diabetic patients in the emergency department. *Endocr Res*. 2004;30(3):395-402.

10. Luethi N, Cioccarl L, Crisman M, Bellomo R, Eastwood GM, Martensson J. Prevalence of ketosis, ketonuria, and ketoacidosis during liberal glycemic control in critically ill patients with diabetes: an observational study. *Crit Care*. 2016;20:297.
11. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther*. 2016;38(12):2654-64 e1.
12. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2849-52.
13. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris AG, Kasichayanula S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care*. 2015;38(3):412-9.
14. Rendell MS. Efficacy and safety of sotagliflozin in treating diabetes type 1. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(3):307-15.
15. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687-93.

CAPITULO XI

11.- Resumen autobiográfico.

Cristóbal Zambrano Santos

Candidato para el Grado de
Especialista en Endocrinología

Tesis: **“Prevalencia de cetonemia asintomática en pacientes con diabetes mellitus tipo 1”**

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en Reynosa, Tamaulipas, México el día 27 de agosto de 1988. Hijo de Agustín Daniel Zambrano González y Ma. Deyanira Santos Villarreal, actualmente residente de Monterrey, Nuevo León.

Educación: Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León obteniendo el décimo lugar de la generación 2006-2012. Posteriormente cursó la residencia de Medicina Interna, recibiendo el grado de Especialista en Medicina Interna en Febrero de 2018.

Experiencia profesional: Residente de Medicina Interna del Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad de la Universidad de Monterrey, desde el año 2014 al 2018. Posteriormente Residente de Endocrinología del Hospital Universitario " José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León desde Marzo de 2018 hasta Febrero de 2020.