

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“PERFIL CLÍNICO Y BIOQUÍMICO ASOCIADO A CETOACIDOSIS
DIABÉTICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON Y SIN COVID-19”**

Por

DR. GERARDO SÁNCHEZ SOLÍS

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

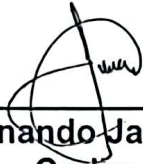
DICIEMBRE 2024

**“Perfil clínico y bioquímico asociado a cetoacidosis
diabética en pacientes hospitalizados con y sin COVID-
19”**

Aprobación de la tesis:



Dr. Jesús Zacarías Villarreal Pérez
Director de la tesis



Dr. Fernando Javier Lavallo González
Codirector de la tesis



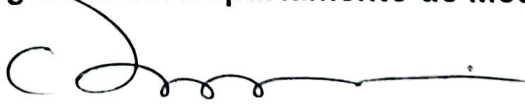
Dr. med. Luis Adrián Rendón Pérez
Jefe del Departamento de Medicina Interna



Dra. Mónica Sánchez Cárdenas
Coordinador de Enseñanza del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna



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

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a las personas que han sido pilares fundamentales a lo largo de este camino.

A mi esposa, mi compañera de vida. Gracias por tu paciencia infinita, por ser mi refugio en los momentos difíciles y por recordarme siempre que todo esfuerzo tiene su recompensa.

A mis padres, quienes desde siempre han sido mi ejemplo de dedicación, esfuerzo y amor incondicional. por inculcarme los valores que hoy me definen.

A mi abuelita, por estar a mi lado en cada paso del camino, celebrando mis logros y apoyándome en los momentos de dificultad. Este logro, lleva también tu huella.

A mi director de tesis, ya que su experiencia, paciencia y dedicación fueron fundamentales para superar los retos y culminar este trabajo. Su confianza en mí y sus consejos quedarán como inspiración en mi desarrollo profesional y personal.

Este trabajo no solo representa una meta alcanzada, sino también el amor, el sacrificio y el apoyo que he recibido de cada uno de ustedes.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	9
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	15
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	16
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	17
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	23
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	28
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	31
Capítulo IX	
9. BIBLIOGRAFÍA	32

Capítulo X

10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 35

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características demográficas de los pacientes con CAD con y sin infección por COVID-19.....	10
2. Características clínicas de los pacientes con CAD con y sin infección por COVID-19.....	20
3. Laboratorios de los pacientes con CAD con y sin infección por COVID-19 al ingreso.....	25
4. Laboratorios de los pacientes con CAD con y sin infección por COVID-19 durante las 6 horas posterior a su ingreso.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

CAD: cetoacidosis diabética

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019

SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo

DM1: diabetes mellitus tipo 1

HbA1c: hemoglobina A1c

HHS: estado hiperglucémico hiperosmolar

DE: desviación estándar

RIC: rango intercuartílico

IMC: índice de masa corporal

DM2: diabetes mellitus tipo 2

CAPÍTULO I

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La cetoacidosis diabética (CAD) y la infección por SARS-CoV-2 han sido identificadas como condiciones frecuentemente asociadas durante la pandemia de COVID-19. Sin embargo, existe incertidumbre sobre las características clínicas y bioquímicas de CAD en este contexto y su impacto en los desenlaces clínicos. Este estudio tuvo como objetivo comparar pacientes con CAD en presencia y ausencia de infección por COVID-19 para identificar diferencias que puedan guiar estrategias de manejo.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles, realizado entre 2020 y 2023. Se incluyeron 132 pacientes mayores de 18 años ingresados en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con diagnóstico de CAD. Se clasificaron en dos grupos según la presencia o ausencia de infección por COVID-19. Se recopilaron variables sociodemográficas, clínicas, bioquímicas y pronósticas. Se utilizó SPSS v.25 para análisis estadístico, considerando significancia con $p < 0.05$.

RESULTADOS: Un total de 132 pacientes fueron incluidos en nuestro estudio. El grupo con COVID-19 presentó mayor debut de diabetes (47.8%), infecciones asociadas (45.6% vs 33.8%, $p < 0.001$), necesidad de ventilación mecánica invasiva (41.7% vs 2.7%, $p < 0.001$) y mayor mortalidad (17.3% vs 2.7%, $p < 0.001$). La duración de hospitalización fue más prolongada (10.0 vs 3.0 días, $p < 0.001$). En los laboratorios iniciales, los pacientes sin COVID-19 tuvieron mayor hipocalcemia (3.8 mg/dL vs 3.4 mg/dL, $p = 0.031$).

CONCLUSIÓN: La CAD en el contexto de COVID-19 está asociada con mayor severidad clínica, complicaciones y mortalidad, destacando la necesidad de enfoques de manejo ajustados para estos pacientes y la importancia de un diagnóstico temprano de diabetes en este escenario.

CAPÍTULO II

INTRODUCCION

La diabetes, un trastorno metabólico complejo, representa una amenaza significativa para la salud pública, afectando a millones de personas en todo el mundo. Más allá de su impacto fisiológico, la diabetes una carga financiera sustancial tanto para los individuos como para la sociedad. Solo en los Estados Unidos, el costo económico de la diabetes diagnosticada alcanzó una cifra de \$327 mil millones en 2017. Se trata de una patología crónica con gran impacto en la salud individual del paciente que la padece y en los sistemas de salud nacionales al asociarse a un gran número de complicaciones. Dentro de las complicaciones crónicas destacan aquellas como la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabética, también conocidas como complicaciones microvasculares. A sí mismo, la diabetes se asocia a cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica, conocidas como complicaciones macrovasculares. En el contexto de complicaciones agudas de la enfermedad se encuentran a la cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperglucémico hiperosmolar. (1–3)

La CAD es una emergencia potencialmente mortal que afecta a pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Aunque es más común en la diabetes tipo 1, los pacientes con diabetes tipo 2 también están en riesgo durante situaciones de estrés catabólico. Esta complicación de la diabetes tiene un impacto significativo en la carga hospitalaria y los costos médicos. Se define por la tríada de hiperglucemia (o diagnóstico de diabetes), acidosis metabólica y cetonemia. Esta puede ser desencadenada por diversos factores, siendo la infección la causa más común, seguida del apego irregular a la terapia hipoglucemiante. Los pacientes con CAD pueden presentar una variedad de síntomas, como poliuria, polidipsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteraciones visuales, letargo, taquicardia, taquipnea y respiraciones de Kussmaul, con un olor afrutado en el aliento. La deshidratación es común, manifestándose con hipotensión ortostática. Su tratamiento se basa en

restaurar el volumen intravascular a base de reanimación hídrica, corregir desequilibrios electrolíticos, tratar la acidosis y corregir la hiperglucemia, esto último comúnmente con el uso de insulina intravenosa en infusión continua con el fin de detener la producción de cuerpos cetónicos. (4)

La asociación entre la diabetes y la infección por el virus SARS-CoV-2 causante de COVID-19 ha sido evidente desde las primeras etapas de la pandemia, con datos de diversas regiones destacando la diabetes como una comorbilidad prevalente en pacientes hospitalizados con COVID-19. Estudios de Wuhan, China, Lombardía, Italia y Nueva York, EE. UU., han identificado consistentemente la diabetes como una de las comorbilidades más comunes, junto con la hipertensión y la obesidad. Los metaanálisis publicados en la literatura que involucran a miles de pacientes hospitalizados con COVID-19 han corroborado aún más el vínculo entre la diabetes y los resultados adversos. La diabetes se encontró asociada con un mayor riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y mortalidad. (5,6)

La asociación entre la cetoacidosis diabética (CAD) y la infección por COVID-19 ha sido objeto de investigación y análisis, destacando una preocupación por la posible relación entre estas dos condiciones en pacientes diabéticos. Informes iniciales, como los de Croft et al. (2020), señalan la evolución de nuevos casos de CAD en pacientes con diabetes tipo 2 hospitalizados por COVID-19, resaltando la gravedad inusual de la CAD en pacientes previamente bien controlados. (7) Estudios retrospectivos y longitudinales, como el llevado a cabo por Nastaran y colaboradores, comparan la situación de la CAD en individuos con diabetes tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2) antes y durante la pandemia de COVID-19. (8) Los resultados indican un aumento en la frecuencia de nuevos casos de diabetes y CAD durante la pandemia en comparación con el periodo prepandémico. La gravedad de la CAD también se incrementó durante la pandemia, especialmente en pacientes con DM2, lo que sugiere que la infección por COVID-19 puede ser más amenazante en esta población. Sin

embargo, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre los periodos pre y durante la pandemia.

A lo largo de la pandemia de COVID-19, las personas con enfermedades crónicas, incluida la diabetes, han experimentado impactos desproporcionados, con un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad. Factores como el sexo masculino, la edad avanzada, la obesidad, el control glucémico deficiente y otras comorbilidades se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad relacionada con COVID-19 tanto en la diabetes tipo 1 como tipo 2. Aunque no hay evidencia que sugiera tasas más altas de infección por COVID-19 en personas con diabetes en comparación con la población general, las interacciones entre la diabetes, la CAD y la infección por COVID-19 siguen siendo un área de estudio activa. Factores como la relación directa entre la infección por COVID-19 y el aumento en la incidencia de diabetes de nuevo inicio, el impacto a largo plazo de la COVID-19 en personas con diabetes y las posibles disparidades en la respuesta inmunológica a la vacunación en personas con diabetes son cuestiones que aún requieren una mayor investigación. (8–10)

El estudio realizado por Pasquel y colaboradores incluyó a 5029 pacientes con CAD. De estos pacientes, el 4% (210) fueron positivos para COVID-19, mientras que el 96% (4819) no tenían COVID-19. Entre los pacientes con COVID-19, aquellos mayores de 65 años tenían más probabilidades de tener enfermedad cardiovascular y complicaciones de la diabetes que los pacientes más jóvenes. La mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes con COVID-19 (30%) en comparación con los pacientes sin COVID-19 (5%). La lesión renal aguda también fue más frecuente en pacientes con COVID-19 (30% frente a 10% en los sin COVID-19). La mortalidad aumentó con la edad tanto en pacientes con como sin COVID-19. La mortalidad general en pacientes mayores de 65 años con COVID-19 fue del 45%, en comparación con el 13% en aquellos sin COVID-19. También se observó un aumento de la

mortalidad en pacientes menores de 45 años con COVID-19 (19% frente al 2% en los sin COVID-19). (11)

El estudio realizado por Stevens y colaboradores tuvo como objetivo analizar la prevalencia, factores predictores y resultados de la CAD en pacientes con COVID-19 y diabetes. Se identificaron 2366 pacientes con COVID-19, de los cuales el 6.6% (157 pacientes) desarrollaron CAD. El 94% de estos pacientes tenían diabetes tipo 2 previa, el 0.6% diabetes tipo 1 y el 5.7% no tenían un diagnóstico previo de diabetes. Los pacientes con CAD tuvieron una mayor duración de la estancia hospitalaria y una mayor mortalidad intrahospitalaria. Se encontró que un mayor nivel de HbA1c estaba asociado con un mayor riesgo de CAD. Los factores de riesgo para la mortalidad incluyeron la edad avanzada y la necesidad de presión arterial positiva, mientras que el uso de glucocorticoides resultó ser protector tanto en pacientes con como sin CAD. Se observó una asociación frecuente entre COVID-19 y CAD, especialmente en pacientes con diabetes tipo 2 no controlada, pero también en casos de inicio nuevo de diabetes. Los pacientes con COVID-19 y CAD experimentaron hospitalizaciones ligeramente más largas y un mayor riesgo de mortalidad, probablemente debido a una mayor gravedad de la enfermedad por COVID-19. (12)

El estudio realizado por Shantamaram y colaboradores tuvo como objetivo comparar las características de pacientes diabéticos con COVID-19 que desarrollaron CAD con aquellos que no la presentaron. Además, se buscó identificar los predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 y CAD. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohorte en un centro único, que incluyó a pacientes ingresados con COVID-19 y diabetes mellitus (DM) desde marzo de 2020 hasta junio de 2020. Se encontró que la mortalidad fue significativamente mayor en el grupo con CAD en comparación con el grupo sin CAD/HHS (36.6% vs 19.5%). Sin embargo, después de ajustar los parámetros en un modelo logístico multivariado, la CAD ya no se asoció de manera independiente con la mortalidad. Los predictores independientes de la mortalidad incluyeron la edad,

recuento de plaquetas, creatinina sérica, proteína C-reactiva, insuficiencia respiratoria hipóxica, necesidad de intubación y necesidad de vasopresores. (13)

El estudio llevado a cabo por Nagdev y colaboradores se centró en la relación de la CAD con la infección por COVID-19. En resumen, el estudio revela que la CAD puede desencadenarse en un número significativo de pacientes con COVID-19, y la presencia de diabetes puede exagerar la gravedad de la infección, estableciendo una relación bidireccional. El contexto del estudio destaca que la CAD, siendo una complicación seria de la diabetes, tiene una asociación significativa con la gravedad de la COVID-19. Además, se señala que la relación entre COVID-19 y diabetes es bidireccional, ya que la diabetes puede predisponer a una forma más grave de la infección, y el virus puede dañar directamente las células beta del páncreas, dando lugar a diabetes de inicio reciente en personas no diabéticas. Los hallazgos subrayan que la CAD puede ser precipitada por la infección por COVID-19, y la presencia de diabetes puede agravar la infección subyacente. Todos los casos estudiados eran positivos para COVID-19 y mostraban características típicas de CAD. (14)

El estudio realizado por Singh y colaboradores tuvo como objetivo detallar las características clínicas y los resultados de pacientes hospitalizados con COVID-19 que experimentaron. El estudio se llevó a cabo en el Acharya Vinoba Bhave Rural Hospital (AVBRH) en Sawangi, Wardha, India, y abarcó pacientes que se presentaron en el departamento de emergencias con COVID-19 y CAD. El análisis retrospectivo incluyó a 43 pacientes, con una mediana de edad de 52 años, de los cuales el 76.7% eran hombres. Se registraron complicaciones como lesión renal aguda (86.0%), necesidad de terapia de reemplazo renal (14%), y requerimiento de ventilación mecánica (51.2%). De los 43 pacientes, 25 (58.1%) fallecieron. (15)

La coexistencia de cetoacidosis diabética (CAD) y la infección por COVID-19 presenta un escenario clínico complejo y desafiante. Se ha observado que las

personas con diabetes enfrentan un riesgo elevado de complicaciones cuando desarrollan COVID-19, siendo más propensas a ser ingresadas en unidades de cuidados intensivos (UCI) en comparación con aquellos sin diabetes. Sin embargo, a pesar de la evidencia de la relación entre la diabetes y la gravedad de la infección por COVID-19, existe una falta de comprensión profunda sobre cómo la CAD en este contexto específico afecta los desenlaces clínicos.

Además, la incertidumbre que rodea la presentación clínica, el manejo y las complicaciones específicas de la CAD en pacientes con COVID-19 resalta la necesidad de datos epidemiológicos precisos. La interacción entre la diabetes, la cetoacidosis y el COVID-19 podría tener ramificaciones significativas en la atención médica y en los resultados para estos pacientes, y es crucial abordar estas incertidumbres para mejorar la calidad de la atención.

El propósito fundamental de este protocolo de investigación médica es abordar la brecha de conocimiento existente y proporcionar una comprensión más completa de cómo la combinación de CAD y COVID-19 impacta en los desenlaces clínicos. Dada la predisposición de las personas con diabetes a sufrir complicaciones graves con COVID-19 y la falta de claridad sobre los efectos específicos de la CAD en este contexto, la investigación propuesta busca llenar este vacío y mejorar la atención de estos pacientes.

Los resultados de este estudio podrían tener implicaciones directas en la práctica clínica al proporcionar información valiosa sobre la presentación clínica de la CAD en pacientes con COVID-19, así como los enfoques óptimos de manejo. Esta comprensión más profunda puede informar estrategias de intervención temprana y personalizada, contribuyendo así a mejorar los resultados y reducir la carga para esta población vulnerable. La justificación de este protocolo se basa en la necesidad de evidencia científica sólida que oriente la toma de decisiones clínicas y mejore la atención de pacientes con diabetes que presentan cetoacidosis diabética en el contexto de la infección por COVID-19.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

¿La infección por COVID-19 se asocia a desenlaces clínicos adversos en pacientes con diagnóstico de CAD?

Hipótesis alterna:

La infección por COVID-19 se asocia a desenlaces clínicos adversos en pacientes con diagnóstico de CAD.

Hipótesis nula:

La infección por COVID-19 no se asocia a desenlaces clínicos adversos en pacientes con diagnóstico de CAD.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general

1. Comparar la tasa de desenlaces clínicos adversos entre pacientes con CAD con infección por COVID-19 y pacientes con CAD sin infección por COVID-19.

Objetivos específicos

2. Evaluar el tiempo promedio de resolución del cuadro de CAD en cada grupo de estudio.
3. Evaluar los días de internamiento promedio en cada grupo de estudio.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico. Diseño de estudio de casos y controles.

Sitio de investigación

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Población de estudio

Pacientes de género indistinto y edad igual o mayor a 18 años internados en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con diagnóstico de CAD.

Criterios de elegibilidad

<u>Criterios de inclusión</u>	<u>Criterios de exclusión</u>	<u>Criterios de eliminación</u>
<ul style="list-style-type: none">• Edad \geq 18 años.• Género indistinto.• Diagnóstico bioquímico de CAD (Bicarbonato al ingreso <18 mEq/L, brecha aniónica >12 mEq, presencia de cetonemia o cetonuria).• Ingreso en el Hospital Universitario “Dr.	<ul style="list-style-type: none">• Mujeres embarazadas.• Personas en tratamiento previo con corticoesteroides.• Coinfección por Virus de la Influenza o Virus Sincitial Respiratorio.	<ul style="list-style-type: none">• Información insuficiente en expediente clínico.

José Eleuterio González”.		
---------------------------	--	--

Muestreo

Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Metodología

Se acudirá al servicio de estadística del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en donde se recopilará una lista de todos los pacientes con diagnóstico de CAD internados en el servicio de urgencias, medicina interna o cuidados intensivos durante los años 2020-2023. Se evaluará la cantidad de pacientes que durante ese periodo de tiempo tuvieron un cuadro concomitante de COVID-19 asociado a CAD y se tomará una muestra representativa de la misma para posteriormente parear con una muestra representativa elegida aleatoriamente de pacientes con CAD sin infección por COVID-19.

Posterior a contar con la muestra elegible para el estudio, dos investigadores del estudio se encargarán de recopilar a través del expediente clínico variables sociodemográficas, clínicas, bioquímicas y pronósticas durante el internamiento del paciente. Se realizará un análisis comparativo de dichas variables, especialmente evaluando los días de estancia intrahospitalaria, la severidad del cuadro de CAD, necesidad de ventilación mecánica, duración del cuadro de CAD y mortalidad asociada en cada grupo de estudio.

Variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Valores	Forma de reporte
Edad	Edad en años	Cuantitativa, discreta	Años	Media y DE; mediana y RIC
Género	Género	Cualitativa, nominal	Masculino Femenino	Frecuencia y porcentaje
Complicaciones	Complicaciones	Cualitativa,	Retinopatía	Frecuencia y

microvasculares de DM	microvasculares de DM	nominal	Nefropatía Neuropatía	porcentaje
Complicaciones macrovasculares de DM	Complicaciones macrovasculares de DM	Cualitativa, nominal	Cardiopatía isquémica Enfermedad cerebral isquémica Enfermedad arterial periférica	Frecuencia y porcentaje
IMC	Índice de masa corporal	Cuantitativa, continua	NA	Media y DE; mediana y RIC
Diagnóstico previo de DM	Diagnóstico de DM previo al internamiento	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Uso de hipoglucemiantes orales	Uso de hipoglucemiantes orales previo al ingreso	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Uso de insulina	Uso de insulina previo al ingreso	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Episodios previos de cetoacidosis diabética	Episodios previos de cetoacidosis diabética	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Severidad cetoacidosis diabética	Severidad cetoacidosis diabética	Cualitativa, ordinal	Leve Moderada Severa	Frecuencia y porcentaje
Poliuria previa al ingreso	Aumento en la cantidad de micciones con respecto a su basal	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Polidipsia previa al ingreso	Aumento en la cantidad de ingesta de agua con respecto a	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje

	su basal			
Polifagia previa al ingreso	Aumento de ingesta de comida con respecto a su basal	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Respiración de Kussmaul al ingreso	Respiración de Kussmaul al ingreso	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Glucosa sérica al ingreso	Glucosa sérica al ingreso	Cuantitativa, continua	Mg/dl	Media y DE; mediana y RIC
Sodio sérico al ingreso	Sodio sérico al ingreso	Cuantitativa, continua	Mg/dl	Media y DE; mediana y RIC
Potasio sérico al ingreso	Potasio sérico al ingreso	Cuantitativa, continua	Mg/dl	Media y DE; mediana y RIC
Ph al ingreso	Ph al ingreso	Cuantitativa, continua	NA	Media y DE; mediana y RIC
Bicarbonato sérico al ingreso	Bicarbonato sérico al ingreso	Cuantitativa, continua	Mg/dl	Media y DE; mediana y RIC
Anion gap al ingreso	Anion gap al ingreso	Cuantitativa, continua	NA	Media y DE; mediana y RIC
Osmolaridad sérica	Osmolaridad sérica	Cuantitativa, continua	mOsm/kg	Media y DE; mediana y RIC
Lactato sérico al ingreso	Lactato sérico al ingreso	Cuantitativa, continua	Mmol/l	Media y DE; mediana y RIC
Creatinina sérica al ingreso	Creatinina sérica al ingreso	Cuantitativa, continua	Mg/dl	Media y DE; mediana y RIC
Lesión renal al ingreso	Lesión renal al ingreso	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Tiempo de resolución de cetoacidosis diabética	Tiempo de resolución en horas de cetoacidosis diabética	Cuantitativa, discreta	Días	Media y DE; mediana y RIC
Infección asociada	Infección además de COVID-19	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje

	asociada a cuadro de cetoacidosis			
Glucosa sérica a las 4 horas de ingreso	Glucosa sérica a las 4 horas de ingreso	Cuantitativa, continua	Mg/dl	Media y DE; mediana y RIC
Necesidad de ventilación mecánica	Necesidad de ventilación mecánica	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Días de internamiento	Días de internamiento	Cuantitativa, discreta	Días	Media y DE; mediana y RIC
Ingreso a UCI	Ingreso a unidad de cuidados intensivos	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Mortalidad	Tasa de mortalidad	Cualitativa, nominal	Vivo Fallecido	Frecuencia y porcentaje
DM: Diabetes Mellitus; IMC: Índice de masa corporal; UCI: Unidad de cuidados intensivos; DE: Desviación estándar; RIC: Rango intercuartil				

Cálculo de tamaño de muestra

Se utilizó una fórmula para estimar una diferencia de dos proporciones. De acuerdo con los resultados del estudio por Pasquel y colaboradores, estimamos una tasa de mortalidad del 30% en pacientes con CAD y COVID-19 contra un 5% en pacientes con CAD sin COVID-19. Se calculó un valor de K de 7.9 a partir de un valor alfa de 0.05 y beta de 0.2. El siguiente cálculo estima un mínimo de 33 pacientes por grupo para probar la hipótesis de estudio.

DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES				
	$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$			
valor P1	0.05	0.0475		n = 32.548
valor Q1	0.95		0.0625	
valor P2	0.3	0.21		
valor Q2	0.7			
valor K	7.9			

p1= Proporción esperada de la variable de interés en grupo 1.
p2= Proporción esperada de la variable de interés en grupo 2.
q1= 1-p1 (complementario, sujetos que no tienen la variable de estudio)
q2= 1-p2 (complementario, sujetos que no tienen la variable de estudio)
K= Constante K determinada por

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas serán reportadas en media y desviación estándar o mediana y rango inter-cuartilico de acuerdo con si presentan una distribución paramétrica o no paramétrica con previa confirmación a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov y evaluación de la asimetría y curtosis de cada variable. Las variables categóricas serán reportadas en frecuencia y porcentaje. Para el análisis bivariado se utilizará la prueba t de Student o U de Mann Whitney para variables cuantitativas paramétricas y no paramétricas, respectivamente. Para el análisis bivariado de variables categóricas se utilizará la prueba exacta de Fisher o prueba de X^2 según aplique. Para la correlación de variables paramétricas se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman en caso de correlación de variables no paramétricas.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Un total de 132 pacientes fueron incluidos en nuestro estudio, en su mayoría mujeres (n=80, 60.6%) con una mediana de edad de 33 (24.0 – 40.0) años, divididos en dos grupos de acuerdo a la presencia de cetoacidosis diabética e infección por COVID-19. El diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 (n=54, 40.9%) fue la más frecuente, seguida del tipo 1 (n=48, 36.3%). El grupo de CAD sin infección por COVID-19 presentó mayor prevalencia de uso de insulina (83.7% vs 43.5%, $p<0.001$) con una mediana de 6.7 (6.0-7.8) UI, al igual que una tendencia mayor de tener episodios previos de CAD sin significancia estadística (50.0% vs 43.8%, $p=0.785$). Los resultados de las características demográficas se pueden encontrar en la [Tabla 1](#).

En los parámetros clínicos, no se encontró una diferencia significativa en los valores de glucosa sérica al ingreso entre los grupos (574.2 ± 318.9 vs 508.6 ± 175.0 , $p=0.067$). La severidad de la CAD tuvo una tendencia a ser más prevalente en los pacientes sin infección por COVID-19 en comparación con los que tuvieron la infección (87.2% vs 78.9%, $p=0.093$). No se encontró una diferencia significativa en el tiempo de resolución de la CAD entre los grupos (31.5h vs 36.0h, $p=0.988$). Sin embargo, los pacientes con CAD e infección por COVID-19 tuvieron mayor prevalencia de infecciones asociadas (45.6% vs 33.8%, $p<0.001$), una duración mayor de internamiento hospitalario (10.0 días vs 3.0 días, $p<0.001$), mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva (41.7% vs 2.7%, $p<0.001$) y mayor mortalidad (17.3% vs 2.7%, $p<0.001$). Todos los parámetros clínicos se pueden observar en la [Tabla 2](#).

En los laboratorios al ingreso en el servicio de urgencias no se encontraron diferencias significativas en los electrolitos séricos entre los grupos ([Tabla 3](#)). En la gasometría venosa, se encontró una presión mayor de dióxido de carbono en los pacientes con CAD sin infección por COVID-19 (22.4 ± 9.4 vs 19.3 ± 6.7 ,

$p=0.035$), en los demás parámetros no se encontró significancia estadística. Al valorar la función renal, se observó que los pacientes con CAD e infección por COVID-19 tenían valores mayores de BUN (29.5 vs 18.5, $p<0.001$) y creatinina (1.5 vs 1.3, $p=0.009$), comparado al grupo sin infección por COVID-19.

En cambio, en los laboratorios durante las 6 horas posterior a su ingreso, se observó mayor hipocalemia en los pacientes sin infección por COVID-19 (3.8 mg/dL vs 3.4 mg/dL, $p=0.031$). En los otros electrolitos no se encontraron diferencias significativas (Tabla 4). En la gasometría venosa, se observó mayor disminución del pH (7.1 vs 7.3, $p<0.001$), pCO₂ (24.0 mmHg vs 32.0 mmHg, $p<0.001$), HCO₃ (7.6 vs 17.5, $p<0.001$) y niveles altos de lactato (1.5 vs 1.0, $p<0.001$) con un anion gap elevado (21.5 vs 12.0, $p<0.001$) en pacientes con CAD y COVID-19.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con CAD con y sin infección por COVID-19.

Variables	Pacientes con CAD e infección por COVID-19 (n=46)	Pacientes con CAD sin infección por COVID-19 (n=86)	Valor de p
Edad, años, mediana (p25-p75)	39.5 (28.5-52.0)	31.0 (23.0-38.0)	<0.001*
Género, n (%)			0.460
Mujeres	30 (65.2)	50 (58.1)	
Hombres	16 (34.8)	36 (41.9)	
Diagnóstico previo de diabetes, n (%)			<0.001*
Negado	22 (47.8)	6 (7.0)	
Diabetes mellitus tipo 1	6 (13.0)	42 (48.8)	
Diabetes mellitus tipo 2	18 (39.1)	36 (41.9)	
Diabetes gestacional	0 (0.0)	2 (2.3)	
Uso de insulina, n (%)	20 (43.5)	72 (83.7)	<0.001*
Insulina, UI, mediana (p25-p75)	7.5 (6.0-7.8)	6.7 (6.0-7.8)	0.058
Enfermedades previas, n (%)			
Enfermedad renal crónica	0 (0.0)	0 (0.0)	-

Enfermedad cardiovascular	0 (0.0)	1 (1.3)	0.999
Complicaciones de DMT2	0 (0.0)	3 (3.8)	0.999
Episodios previos de CAD, n (%)	7 (43.8)	39 (50.0)	0.785

CAD, cetoacidosis diabética; DM2, diabetes mellitus tipo 2.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con CAD con y sin infección por COVID-19.

Variables	Pacientes con CAD e infección por COVID-19 (n=46)	Pacientes con CAD sin infección por COVID-19 (n=86)	Valor de <i>p</i>
Glucosa sérica, mg/dL, \pm DE	574.2 \pm 318.9	508.6 \pm 175.0	0.067
Cetonas en orina, n (%)	44 (95.7)	83 (96.5)	0.999
Severidad CAD, n (%)			0.093
Leve	1 (2.1)	0 (0.0)	
Moderada	6 (13)	11 (12.8)	
Severa	39 (86.6)	75 (87.2)	
Tiempo de resolución CAD, horas, mediana (p25-p75)	31.5 (21.7-72.0)	36.0 (24.0-48.0)	0.988
Días de internamiento, mediana (p25-p75)	10.0 (4.5-23.0)	3.0 (2.0-5.0)	<0.001*
Infección asociada, n (%)	21 (45.6)	25 (29.0)	<0.001*
Necesidad de ventilación mecánica, n (%)	10 (21.7)	2 (2.3)	<0.001*
Mortalidad, n (%)	8 (17.3)	2 (2.3)	<0.001*

CAD, cetoacidosis diabética; DE, desviación estándar; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Tabla 3. Laboratorios de los pacientes con CAD con y sin infección por COVID-19 al ingreso.

Variables	Pacientes con CAD e infección por COVID-19 (n=46)	Pacientes con CAD sin infección por COVID-19 (n=86)	Valor de <i>p</i>
Electrolitos Séricos			
Sodio, mg/dL, \pm DE	132.2 \pm 7.1	132.9 \pm 6.2	0.502

Cloro, mg/dL, \pm DE	99.3 \pm 8.5	101.1 \pm 8.4	0.114
Potasio, mg/dL, mediana (p25-p75)	4.4 (3.9-5.2)	4.5 (4.1-5.2)	0.549
Calcio, mg/dL, mediana (p25-p75)	8.7 (8.1-9.1)	8.8 (8.2-9.4)	0.227
Fósforo, mg/dL, mediana (p25-p75)	4.8 (3.2-6.6)	4.8 (2.9-6.4)	0.386
Gasometría Venosa			
pH, mediana (p25-p75)	6.9 (6.8-7.1)	7.0 (6.9-7.1)	0.528
pCO ₂ , mmHg, \pm DE	22.4 \pm 9.4	19.3 \pm 6.7	0.035*
HCO ₃ , mg/dL, mediana (p25-p75)	4.6 (3.0-8.1)	4.5 (3.2-6.8)	0.868
Lactato, mediana (p25-p75)	2.5 (1.6-3.7)	2.0 (1.2-3.1)	0.113
Anion Gap, mediana (p25-p75)	28.0 (22.8-30.9)	26.0 (22.2-30.0)	0.324
Función Renal			
BUN, mg/dL, mediana (p25-p75)	29.5 (17.7-46.2)	18.5 (13.7-25.2)	<0.001*
Creatinina, mg/dL, mediana (p25-p75)	1.5 (1.1-2.3)	1.3 (0.9-1.7)	0.009*

CAD, cetoacidosis diabética; DE, desviación estándar; HCO₃, bicarbonato.

Tabla 4. Laboratorios de los pacientes con CAD con y sin infección por COVID-19 durante las 6 horas posterior a su ingreso.

Variables	Pacientes con CAD e infección por COVID-19 (n=46)	Pacientes con CAD sin infección por COVID-19 (n=86)	Valor de p
Electrolitos Séricos			
Sodio, mg/dL, mediana (p25-p75)	135.9 (132.7-139.6)	138.0 (135.0-140.2)	0.058
Cloro, mg/dL, mediana (p25-p75)	107.2 (101.4-113.6)	109.0 (105.0-113.0)	0.206
Potasio, mg/dL, mediana (p25-p75)	3.8 (3.2-4.3)	3.4 (3.0-3.9)	0.031*
Calcio, mg/dL, mediana (p25-p75)	8.0 (7.4-8.6)	7.9 (7.6-8.3)	0.719
Fósforo, mg/dL, mediana (p25-p75)	2.5 (1.4-3.5)	2.5 (1.8-3.4)	0.891
Gasometría Venosa			
pH, mediana (p25-p75)	7.1 (6.9-7.2)	7.3 (7.3-7.4)	<0.001*
pCO ₂ , mmHg, mediana (p25-p75)	24.0 (17.0-29.0)	32.0 (28.0-34.0)	<0.001*

HCO ₃ , mg/dL, mediana (p25-p75)	7.6 (3.5-13.6)	17.5 (16.0-19.2)	<0.001*
Lactato, mediana (p25-p75)	1.5 (1.0-2.5)	1.0 (0.8-1.3)	<0.001*
Anion Gap, mediana (p25-p75)	21.5 (16.7-27.1)	12.0 (9.0-13.7)	<0.001*

CAD, cetoacidosis diabética; DE, desviación estándar; HCO₃, bicarbonato.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Nuestros resultados revelaron diferencias significativas en las características clínicas entre los dos grupos de pacientes valorados. Los pacientes con CAD y COVID-19 tendieron a tener una estancia hospitalaria más prolongada y una mayor necesidad de soporte ventilatorio. Esto pudiera sugerir que la co-infección con COVID-19 no solo exacerba la severidad de los síntomas de CAD, sino que también complica el manejo clínico debido a la necesidad de abordar simultáneamente problemas respiratorios y metabólicos.

Un hallazgo inesperado de nuestro estudio fue que los pacientes sin COVID-19 presentaron niveles de potasio más bajos en comparación con aquellos con COVID-19. Este hallazgo difiere de otros estudios que han sugerido que la hipocalcemia es más común en pacientes con COVID-19. Como el realizado por Moreno-P et al en el cual se valora la hipocalcemia como un biomarcador sensible de progresión grave de COVID-19. Yin et al. también informaron una alta prevalencia de hipocalcemia en casos moderados de COVID-19, vinculándola con estancias hospitalarias prolongadas. Una posible explicación para esta discrepancia en nuestros resultados comparados con otros estudios podría deberse a la variabilidad en el manejo clínico de los electrolitos. Otra posible explicación podrían ser las diferencias en las características de los pacientes entre los grupos de estudio, como serían las diferencias en la intensidad de la poliuria osmótica y una pérdida gastrointestinal de potasio provocando una mayor pérdida de potasio total. Además, la respuesta inflamatoria más intensa en pacientes con COVID-19 podría influir en la homeostasis del potasio, así como el uso de ciertos tratamientos en pacientes con COVID-19 (diuréticos de asa, tiazídicos, dexametasona, baricitinib).

Comparado con otros estudios realizados en América y Europa (7-12), nuestro estudio encontró una mayor proporción de pacientes con CAD severa. Esto podría deberse a una atención primaria insuficiente, como podrían ser

diferencias en el acceso a la atención médica, carencias en el sector salud para poder brindar medicamentos adecuados, desinformación sobre el manejo de la diabetes, diferencias en las estrategias de manejo clínico. La mayor severidad de la CAD en nuestro estudio resalta la necesidad de un diagnóstico temprano y un manejo agresivo para prevenir complicaciones graves.

Otro hallazgo relevante de nuestro estudio es que no hubo diferencia significativa entre los dos grupos (con COVID-19 y sin COVID-19) en cuanto a la acidosis metabólica al ingreso, pero sí a las 6 horas de su ingreso, con una menor mejoría de la acidosis en pacientes con COVID-19. Esto podría ser un resultado de una combinación de factores, incluyendo una respuesta inflamatoria más pronunciada, mayor estrés metabólico y también posibles alteraciones en la perfusión tisular debido a una co-infección de SARS-CoV-2. Estos resultados son consistentes con estudios que han reportado que la corrección de la acidosis metabólica es más lenta en pacientes con CAD y COVID-19, resaltando la necesidad de un manejo intensivo y monitorización continua en este tipo de pacientes.

Un aspecto particularmente notable de nuestro estudio es que pacientes que no tenían un diagnóstico previo de diabetes mellitus debutaron con CAD durante la infección por COVID-19. Este fenómeno ha sido observado en otros estudios (13, 14) y se ha sugerido que la infección por SARS-CoV-2 puede desencadenar desregulación metabólica significativa y precipitar la aparición de diabetes. La hipótesis más aceptada es que el virus puede afectar directamente a las células beta del páncreas, comprometiendo así a la producción de insulina y, por lo tanto, precipitar una crisis hiperglucémica en individuos previamente no diagnosticados.

Por el contrario, la mayoría de los pacientes sin COVID-19 tenían un diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Esto sugiere que la infección por COVID-19 puede estar más asociada con complicaciones agudas

en pacientes con DM2, posiblemente debido a factores como la mayor prevalencia de obesidad y resistencia a la insulina en nuestra población del noreste de México. Este hallazgo subraya la importancia de monitorear cuidadosamente los niveles de glucosa en pacientes con COVID-19, incluso en aquellos sin antecedentes conocidos de diabetes.

Estos resultados podrían iniciar nuevas líneas de investigación para poder identificar características clínicas y bioquímicas que podrían dar como resultado herramientas predictoras del riesgo de desarrollar diabetes mellitus en pacientes con COVID-19.

Este estudio tiene algunas limitaciones, incluyendo el tamaño de la muestra y la naturaleza retrospectiva del análisis. Futuras investigaciones deberían enfocarse en estudios prospectivos y multicéntricos para validar estos hallazgos en una población diferente a la del noreste de México y explorar en mayor profundidad los mecanismos patofisiológicos subyacentes de la infección por COVID-19 y la alteración metabólica en la CAD en un contexto diferente tanto clínico, geográfico y social. Además, sería beneficioso investigar intervenciones terapéuticas específicas que puedan mitigar la exacerbación de CAD en el contexto de la infección por SARS-CoV-2.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

En conclusión, los pacientes con CAD y COVID-19 presentan diferencias clínicas y bioquímicas significativas en comparación con aquellos que solo padecen CAD. Estas diferencias subrayan la necesidad de un manejo clínico ajustado y con estrecha vigilancia en este subgrupo de pacientes, con especial atención a la inflamación sistémica, la función respiratoria y el control metabólico.

Además, el debut de la diabetes con CAD en el contexto de COVID-19 y la mayor prevalencia de DM2 en pacientes con COVID-19 resaltan la importancia de un diagnóstico temprano y un manejo integral de estas condiciones. Estos resultados promueven el interés para poder desarrollar futuras investigaciones enfocadas no sólo en marcadores del impacto agudo de la enfermedad, sino también en marcadores tempranos del riesgo de desarrollar diabetes en pacientes con factores de riesgo metabólico preexistentes.

La comprensión de estas diferencias no solo mejorará el cuidado inmediato, sino que también puede guiar el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas para enfrentar esta doble amenaza.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFIA

1. French EK, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: Review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019;365.
2. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(January):S267–78.
3. Rodríguez-Gutiérrez R, Montori VM. Glycemic Control for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Our Evolving Faith in the Face of Evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2016 Sep;9(5):504–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938416312148>
4. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335–43.
5. Pranata R, Henrina J, Raffaello WM, Lawrensia S, Huang I. Diabetes and COVID-19: The past, the present, and the future. *Metabolism* [Internet]. 2021 Aug;121(January):154814. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049521001141>
6. Li C, He Q, Qian H, Liu J. Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(3):1–10.
7. Croft A, Bucca A, Jansen JH, Motzkus C, Herbert A, Wang A, et al. First-time Diabetic Ketoacidosis in Type 2 Diabetics With Covid-19 Infection: A Novel Case Series. *J Emerg Med*. 2020;59(5):e193–7.
8. Injinari N, Ghoshouni H, Mehrabbeik A, Namiranian N, Ghadiri-Anari A, Azizi R. Comparison of Diabetic Ketoacidosis Characteristics During-and Before the COVID-19 Pandemic. *Int J Endocrinol Metab*. 2023;21(3):1–7.
9. Khunti K, Valabhji J, Misra S. Diabetes and the COVID-19 pandemic. *Diabetologia* [Internet]. 2023 Feb 23;66(2):255–66. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00125-022-05833-z>
10. Tilinca MC, Gliga MC, Varga A. The Pathophysiology and Management of

- Diabetic Ketoacidosis in COVID-19 Patients: A Literature Review. *J Crit Care Med.* 2022;8(1):6–13.
11. Pasquel FJ, Messler J, Booth R, Kubacka B, Mumpower A, Umpierrez G, et al. Characteristics of and Mortality Associated with Diabetic Ketoacidosis among US Patients Hospitalized with or without COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):28–31.
 12. Stevens JS, Bogun MM, McMahon DJ, Zucker J, Kurlansky P, Mohan S, et al. Diabetic ketoacidosis and mortality in COVID-19 infection. *Diabetes Metab [Internet].* 2021 Nov;47(6):101267. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1262363621000501>
 13. Santharaman A, Raj K, Sankaramangalam K, Dewan S, Sapkota S, Chandna S, et al. COVID-19 Related Predisposition to Diabetic Ketoacidosis. *Cureus.* 2023;15(3).
 14. Nagdev G, Chavan G, Gadkari C, Sahu G. Diabetic Ketoacidosis and COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Cureus.* 2022;2(Dm):1–7.
 15. Singh B, Kaur P, Patel P, Reid R-J, Kumar A, Kaur S, et al. COVID-19 and Diabetic Ketoacidosis: A Single Center Experience. *Cureus.* 2021;13(1):1–6.
 16. Moreno-P, O., Leon-Ramirez, J. M., Fuertes-Kenneally, L., Perdiguero, M., Andres, M., Garcia-Navarro, M., Ruiz-Torregrosa, P., Boix, V., Gil, J., Merino, E., & COVID19-ALC Research Group (2020). Hypokalemia as a sensitive biomarker of disease severity and the requirement for invasive mechanical ventilation requirement in COVID-19 pneumonia: A case series of 306 Mediterranean patients. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 100, 449–454. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.033>
 17. Yin, J., Yuan, N., Huang, Z., Hu, Z., Bao, Q., Shao, Z., Mei, Q., Xu, Y., Wang, W., Liu, D., Zhao, L., & Wan, S. (2022). Assessment of hypokalemia and clinical prognosis in Patients with COVID-19 in

Yangzhou, China. *PloS one*, 17(7), e0271132.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271132>

CAPÍTULO X
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Gerardo Sánchez Solís

Candidato para el Grado de
Especialista en Medicina Interna

Tesis: PERFIL CLÍNICO Y BIOQUÍMICO ASOCIADO A CETOACIDOSIS
DIABÉTICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON Y SIN COVID-19

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, el 19 de marzo de 1995, hijo de Gerardo Sánchez Terrones y Elizabeth Solís Pérez

Educación: En agosto 2012 inicia la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León finalizando en julio del 2018.

En agosto del 2018 realizó su servicio social en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

En marzo del 2021 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.