



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

CETOACIDOSIS DIABETICA Y MORTALIDAD EN
NEUMONIA COVID-19 EN EL HOSPITAL NACIONAL
CAYETANO HEREDIA 2020 - 2021

DIABETIC KETOACIDOSIS AND MORTALITY IN
PNEUMONIA COVID-19 AT HOSPITAL NACIONAL
CAYETANO HEREDIA 2020 - 2021

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DE
EMERGENCIAS Y DESASTRES

AUTOR

ELVER OCHOCHOQUE BORDA

ASESOR

DR. CARLOS SANTIAGO LEIVA

LIMA – PERÚ

2022

1. RESUMEN

La neumonía COVID-19 tiene mayor severidad, complicaciones y mortalidad en los pacientes diabéticos. En el Hospital Nacional Cayetano Heredia, desde marzo del 2020 a la fecha, aumentó la cetoacidosis diabética en pacientes con neumonía COVID-19, por lo que se realizará un estudio para determinar la relación entre cetoacidosis diabética y mortalidad por COVID-19 a través de un estudio analítico observacional cohorte retrospectivo. Se usará como instrumento una ficha de recolección de datos, la técnica de recolección será la revisión documentaria (la historia clínica), los datos serán procesados en el programa SPSS.23 y se realizará un análisis estadístico bivariado test del chi cuadrado no paramétrico para dos variables cualitativas. La fuerza de asociación del evento de interés (mortalidad) con exposición a cetoacidosis diabética se medirá con el riesgo relativo. Para el análisis multivariado se comparará las Curvas de Kaplan-Meier y Regresión de Cox para examinar la asociación entre predictores y mortalidad.

Palabras claves: cetoacidosis diabética, COVID-19, mortalidad.

2. INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) es la complicación aguda y más grave del paciente con diabetes mellitus con mayor frecuencia en los diabéticos tipo 1 afectando desde el 30 al 46,6%,(1) mientras en los diabéticos tipo 2 puede variar de 20 a 30%. El diagnóstico tardío y manejo inadecuado puede producir la muerte del 5,2% de los casos en el primer ataque y hasta del 23,4% en un ataque recurrente.(2) En algunos países como Emiratos Árabes Unidos, Arabia Saudita, Rumania, la frecuencia de la cetoacidosis diabética puede ser hasta el 80% al momento del diagnóstico de la diabetes tipo 1 y en Suecia, Eslovaquia y Canadá el 13%.(3) La CAD tiene menor frecuencia donde la diabetes mellitus es más prevalente y su tratamiento es mejor conocido. Es frecuente en los niños, adultos mayores y pacientes de bajos recursos económicos.(4)

La Asociación Americana de Diabetes define como CAD a la presencia de glicemia >250 mg/dL, presencia de cetonas (cetonemia-cetonuria), acidosis metabólica con $\text{pH} < 7,25$ y bicarbonato de sodio < 18 mEq/L originado por el déficit absoluto o relativo de insulina y elevación de hormonas contrarreguladoras como glucagón, cortisol, catecolaminas y la hormona del crecimiento.(5) Esto sucederá cuando se pierda el equilibrio entre la insulina y las hormonas hiperglicemiantes. Así, la insulina disminuye la glicemia por dos mecanismos: aumenta la captación periférica de la glucosa y disminuye la gluconeogénesis hepática.(6,7) En tanto que, el glucagón, cortisol, catecolaminas y la hormona del crecimiento elevan la glicemia ya sea por glucólisis, gluconeogénesis, proteólisis y lipólisis, generando ácidos grasos libres (cetogénesis) en ausencia o déficit de insulina.(3,6,8,9)

Las causas más frecuentes de CAD es el debut de la diabetes (17-22%), no uso de insulina o falla de la bomba de insulina(21-41%) e infecciones (19-52%). Las neumonías e infecciones urinarias son las infecciones más frecuentes entre el 30-50%.(6,7,10) También se describe la deficiencia relativa de insulina por resistencia periférica a la insulina o uso de dosis insuficientes de insulina, al aumento de hormonas contrarreguladoras por infección, trauma o agentes estresantes, uso de fármacos que aumentan la glicemia tales como ingestión de salicilatos, metanol, etilenglicol, paraldehído, glucocorticoides, antipsicóticos e inmunosupresores.(3)

La falta de insulina y aumento de las hormonas contrarreguladoras incrementan la actividad de la lipasa, aumentan los ácidos grasos libres del tejido adiposo que serán convertidos a acetil coenzima A que produce energía por el ciclo de Krebs y produce cetonas (acetona, acetoacetato-AcAc y beta-hidroxiacetato-BOHB) que serán fuentes de energía, aunque se elevan rápido en la sangre. Además, se catabolizan glucógeno y proteínas para obtener glucosa. De esta forma, aumenta la hiperglucemia, la diuresis osmótica, la deshidratación y acidosis metabólica.(4,11) En pacientes diabéticos se instala con rapidez, pero en los que debutan la diabetes con una CAD se instala progresivamente en varios días.(3-5,9,12)

La CAD produce deshidratación y trastornos electrolíticos, siendo el edema cerebral la complicación más importante.(3) La sintomatología puede tener polifagia, poliuria, polidipsia, pérdida de peso, aliento cetónico, náuseas/vómitos, presencia de dolor abdominal, deshidratación, debilidad, respiración de Kussmaul, alteración del sistema sensorial, signos neurológicos de focalización y raramente convulsiones. Puede llegar con hipotensión, hipotermia, shock, alteración del estado de conciencia (somnolencia, letargo o coma). Se debe hacer diagnóstico diferencial con la cetoacidosis alcohólica por intoxicación con metanol, paraldehído, intoxicación por salicilatos, etilenglicol, falla renal crónica, coma hipoglucémico, rhabdomiólisis.(13,14)

Puede observarse leucocitosis aún en ausencia de una infección por elevación de hormonas de estrés como cortisol y catecolaminas. La amilasa y la lipasa también pueden elevarse aún en ausencia de pancreatitis, y estas enzimas se asocian al aumento de la osmolalidad plasmática.(11,15) Existe evidencia que las infecciones virales entéricas y respiratorias se asocian a destrucción de células β por autoinmunidad en personas con riesgo genético de diabetes tipo 1 sea por mimetismo molecular o respuesta inmune alterada.(16) además, las infecciones pueden originar mayor resistencia periférica a la insulina en los pacientes diabéticos.(14) En el contexto actual, la infección viral del SARS-CoV-2 puede predisponer a los pacientes a una hiperglicemia y esta descompensar hasta una cetoacidosis diabética grave como cualquier otra infección aguda.(13)

Tan et al.(10) evaluó las características de la CAD en adultos y adolescentes diabéticos chinos. El 15,59% fue en diabetes tipo 1, el 67,78% en diabetes tipo 2 y el 14,07% en diabetes atípica. El 22,81% eran debut de diabetes, el 39,16% tenía una infección, el 25,5% habían incumplido su tratamiento antidiabético incluido la omisión de insulina, el 25,86% de causas desconocidas y 11,73% de otras afecciones médicas. Concluye que la CAD ocurre en la diabetes tipo 1 y 2 en presencia de infección o estrés.

Galm et al.(6) reporta que la CAD en pacientes canadienses se presentó en el 68,9% en diabéticos tipo 1, el 60,2% tenían CAD grave. La mortalidad fue 2,9%.

Antes de la pandemia por coronavirus, la CAD era más frecuente en los diabéticos tipo 1, principalmente por incumplimiento o baja dosis de la insulinoterapia, en tanto que era menos frecuente en los diabéticos tipo 2, los que pertenecen al grupo de edad mediana, obesos, con diagnóstico reciente de diabetes, expuestos a situaciones estresantes como infecciones severas y/o enfermedades cardiovasculares, siendo el 50% de etnia afroamericana e hispana. Sin embargo, durante la pandemia por COVID-19 los datos muestran un incremento de CAD en pacientes adultos y adultos mayores con neumonía COVID-19.(5,17,18,19).

Se debe tener en cuenta que la diabetes mellitus incrementa el riesgo de mortalidad frente a la población sin diabetes, así, se atribuye que el 10,7% de total de fallecimientos en el mundo se deben a la diabetes mellitus.(8) En el Perú la mortalidad atribuible a la diabetes mellitus entre los años 2005 y 2014 fue de 2,7%.(20) Aunque, la mortalidad atribuible a la diabetes mellitus está subestimada, porque, la mortalidad por complicaciones crónicas a nivel cardiovascular, enfermedades del miocardio y la enfermedad renal crónica no han sido incluidas en las estimaciones. Existe evidencia que la diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades cardíacas y enfermedad renal son pacientes vulnerables para infección por el virus SARS-CoV-2.(18,21,22).

Para algunos investigadores la COVID-19 puede causar cetosis y precipitar la CAD en un número significativo de pacientes, así, Li et al.(19), de 658 pacientes con COVID-19 confirmado, halló que en el 6,4% tenían cetosis al ingreso, una edad media de 47 años (38-70 años) y 61.9% eran mujeres. Estos pacientes frente a los COVID-19 sin cetosis eran más jóvenes (medias de 47 vs. 58 años), mayor frecuencia de diabetes (35,7% vs. 18,5%), mayor disnea (31 vs. 10,6%) y mortalidad (21,4 vs. 8,9% respectivamente). Reddy et al.(23), describe dos casos de CAD en pacientes con COVID-19, un varón de 30 años sin comorbilidad que presentó debut de diabetes con hemoglobina glicosilada 9,6% y otro varón de 60 años con hipertensión arterial con hemoglobina glicosilada 12,6%, en ambos casos la IL-6 estaba elevado. Otros casos reportados por Chee et al.(24), Kim et al.(25) y Goldman et al.(26) son similares y también presentaban hemoglobina glicosilada elevada al ingreso hospitalario. Vellanki y Umpierrez(22) reportan que la CAD se ha incrementado tanto en la diabetes tipo 1 o tipo 2 con infección por neumonía COVID-19.

Pasquel et al.(27) reporta que pacientes con hiperglicemia severa y CAD en pacientes COVID-19 presentaron mayor severidad de las complicaciones y una mayor tasa de mortalidad que los pacientes sin COVID-19. Estudió un total de 5029 pacientes estadounidenses con cetoacidosis diabética, reporta que el 4% tenían COVID-19. Al comparar ambos grupos, encontró que los pacientes con CAD y COVID-19 tenían más edad media (56 vs. 47 años), mayor índice de masa corporal (31 vs. 28), más complicaciones de la diabetes (14 v s. 2%), más enfermedades cardiovasculares (22 v s. 2%) y mayor mortalidad (30 vs. 5%) que los pacientes con CAD y sin COVID-19.

Shivani Misra et al.(28) comparó las admisiones en emergencia de las CAD en todo Inglaterra entre los años 2017-2020 con las atendidas en tres periodos: primera ola, periodo posterior a la primera ola y durante la segunda ola del COVID-19. Reportan un aumento de CAD en 6% (IC95%: 4-9) durante la primera ola respecto a la etapa pre-COVID, y se debían al aumento en pacientes con diabetes tipo 2 en 41%, debut de diabetes en el 57% y disminución a 19% en los diabéticos tipo 1. Hallaron aumento de CAD en pacientes mayores de 60 años con diabetes tipo 2 preexistentes y en etnias no blancas. Los pacientes debut tenían edad promedio de 30 años, mayormente de sexo masculino y en personas de etnias no blancas. Entre las admisiones de CAD en la primera ola, el 12% tenían diagnóstico de COVID-19, el 6% eran diabetes tipo 1 y 23% diabetes tipo 2. Esboza como causa que los pacientes con diabetes tipo 2 buscaron menos atención médica por las restricciones sociales, un mal control glucémico y una mayor vida sedentaria. Y en los casos de debut de diabetes, ser de origen africano, tener sobrepeso/obesidad y el sexo masculino

fueron factores predisponentes. En estos pacientes se encontró que tenían una secreción insuficiente de insulina sin marcadores autoinmunitarios de diabetes tipo 1, y que luego del tratamiento con insulina exógena, alrededor del 70% ya no requirió insulinoterapia debido a la recuperación de la función de las células β pancreáticas.

Mondal et al.(29) evaluó 196 pacientes para estudiar la aparición de CAD después de iniciar glucocorticoides en pacientes con diabetes tipo 2 y COVID-19 moderado-grave. Reporta que el 13,2% desarrollaron CAD, caracterizándose por ser más jóvenes, menor índice de masa corporal, mayor gravedad, mayor hemoglobina glicosilada, PCR, IL-6, D-dímero y procalcitonina al ingreso. El IMC al ingreso (OR: 0,43, IC95%: 0,27-0,69), HbA1c% (OR: 1,68, IC95%: 1,16-2,43) y la IL-6 sérica (OR: 1,02, IC95%: 1,01-1,03) emergieron como predictores independientes de CAD. Concluyó que el uso de glucocorticoides endovenosos en pacientes con diabetes mellitus 2 y COVID-19 aumenta el riesgo de desarrollar una cetoacidosis diabética en aquellos con IMC $<25,56 \text{ kg / m}^2$, HbA1c% $> 8,35\%$ y niveles de IL-6 $> 50,95 \text{ pg / ml}$ al ingreso hospitalario.

Existe evidencia que la diabetes mellitus aumenta el riesgo para infección por el virus SARS-CoV-2, desarrollar una neumonía COVID-19 grave y mayor mortalidad en comparación de los pacientes sin diabetes, aunque los mecanismos fisiopatológicos aún son desconocidos.(12) En los estudios realizados en China, Italia y los Estados Unidos, la diabetes tiene una elevada prevalencia entre los pacientes con neumonía COVID-19, aunque, estos no han diferenciado entre diabetes tipo 1 y tipo 2. No se ha determinado si las propiedades intrínsecas del virus SARS-CoV-2 interactúa con la diabetes mellitus, aunque, en estudios *in vitro* la hiperglicemia puede inducir a la replicación viral, otra teoría sostiene que la hiperglicemia puede aumentar la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), principal receptor de la superficie celular para el virus SARS-CoV-2, lo que aumentaría el ingreso viral a las células diana y con ello, mayor severidad del cuadro clínico. Otra hipótesis plantea que el virus SARS-CoV-2 podría causar disfunción transitoria de las células beta del páncreas, esto originaría déficit relativo de insulina y con ello una hiperglicemia aguda.(13) Se ha identificado ECA2 en el páncreas de los pacientes con neumonía COVID-19. Aunque, en un estudio con donantes humanos con COVID-19 grave, demostró que los islotes pancreáticos tenían niveles bajos del receptor ACE2.(14) Wu et al.(13) reporta que las células β pancreáticas expresan el receptor ACE2 y factores de entrada como TMPRSS2, NRP1 y TRFC, siendo selectivamente más alta de NRP1, y demostró que el SARS-CoV-2 infecta selectivamente a las células β *in vitro* e induce su apoptosis, y con ello, disminuye la producción de insulina.

Reiterer et al.(15) señala que la hiperglicemia es prevalente entre los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) independientemente del estado de COVID-19, aunque, diferencia que en los pacientes COVID-19 predomina la resistencia a la insulina y en los pacientes sin COVID-19 predomina la insuficiencia de células β pancreáticas. En los hámsteres infectados con SARS-CoV-2 se demostró una fuerte expresión génica antiviral en el tejido adiposo y una disminución de la adiponectina, así, la infección de los adipocitos puede general disfunción del tejido adiposo y estimular la resistencia periférica a la insulina así como los efectos adversos en el COVID-19 agudo.

En los pacientes con cetoacidosis diabética e infección SARS-CoV-2 podría desarrollarse un círculo de retroalimentación, la hiperglicemia aumentaría la expresión de los ECA2 en varios órganos, esto, provocaría mayor entrada del virus a las células diana, mayor replicación viral y con ello una mayor inflamación. Martínez et al.(17) señala que la hiperglicemia severa induce la producción hepática de proteína C reactiva influenciada por macrófagos activados que producen citocinas proinflamatorias como IL-6 o IL-1 β y el factor de necrosis tumoral. Estas citocinas disminuyen la secreción de insulina y aumentan la resistencia periférica a la insulina, sin embargo, hay que distinguir si las cascadas inflamatorias observadas en la cetoacidosis diabética y el COVID-19 grave son o no sinérgicas en los pacientes con peor evolución clínica.

Esto también se ha observado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, por lo que, la severidad de esta complicación podría condicionar un riesgo de mortalidad adicional a la neumonía COVID-19. Al no existir evidencia sobre la relación entre cetoacidosis diabética y mortalidad en pacientes COVID-19, el autor plantea realizar una investigación para determinar si tienen o no alguna relación causal.

La investigación es factible de realizar por cuanto se tiene la cantidad de casos necesarios y disponibilidad de las historias clínicas archivadas tanto de los fallecidos como de los sobrevivientes a una neumonía COVID-19.

3. OBJETIVOS

a. OBJETIVO GENERAL:

Determinar la relación entre cetoacidosis diabética y la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia el 2020 y 2021.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir el cuadro clínico de los pacientes con cetoacidosis diabética.
- Conocer la coexistencia de otras infecciones en pacientes con cetoacidosis diabética y neumonía COVID-19.
- Determinar la frecuencia de debut de diabetes mellitus en pacientes con cetoacidosis diabética y neumonía COVID-19.
- Conocer la hemoglobina glicosilada, glicemia, pH venoso y bicarbonato de sodio promedio en pacientes con cetoacidosis diabética y neumonía COVID-19.
- Describir la severidad de la cetoacidosis diabética en pacientes con neumonía COVID-19.
- Determinar la frecuencia de cetoacidosis previa.
- Determinar la mortalidad en los pacientes con neumonía COVID-19.

4. MATERIAL Y MÉTODO:

a. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizará un estudio analítico observacional tipo cohorte retrospectiva.

b. POBLACIÓN

La población del estudio estará conformada los 8790 pacientes con infección confirmada del virus SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre abril del 2020 y agosto del 2021. Según estadísticas de la institución, en estos pacientes la tasa de mortalidad fue del 19%

- i. **UBICACIÓN TEMPORO-ESPACIAL:** Se realizará en un hospital público del Ministerio de Salud del Perú (MINSA) de categoría NIVEL III-1, localizado en el Distrito de San Martín de Porres-Lima. Una institución altamente especializada en prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de las emergencias, enfermedades agudas y crónicas de la población bajo su área de influencia de los distritos Rímac, San Martín de Porres y Los Olivos, así como centro de referencia nacional para las Enfermedades tropicales. Para la atención de los pacientes COVID han instalado módulos temporales en las áreas de expansión, así cuenta con Hospitalización I (14 camas), hospitalización II (25 camas), hospitalización III (11 camas), UCI (28 camas) y un área de shock trauma.

- ii. **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

Criterios de inclusión:

- **Expuestos:** Pacientes con edad mayor de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de infección por virus SARS-CoV-2 por prueba positiva (prueba molecular, antigénica y/o rápida) y que desarrollaron cetoacidosis diabética que recibieron manejo médico en el periodo de estudio

- **No expuestos:** Pacientes con edad mayor de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de infección por virus SARS-CoV-2 por prueba positiva (prueba molecular, antigénica y/o rápida) y que no desarrollaron cetoacidosis diabética que recibieron manejo médico en el periodo de estudio

Criterios de exclusión: Pacientes con síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico, hiperglicemias sin acidosis metabólica, enfermedad renal crónica, gestantes, referidos a centros de mayor complejidad, historias clínicas ilegibles, incompletas o extraviadas.

c. MUESTRA

- i. **UNIDAD DE ANALISIS:** La historia clínica de un paciente con diagnóstico de neumonía COVID-19 atendido en el Servicio de Emergencia del HNCH entre los años 2020-2021.
- ii. **MUESTREO:** Probabilístico.
- iii. **TAMAÑO MUESTRAL:** Se aplicará la fórmula para estudio tipo cohorte retrospectivo.

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{[(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2]}{\ln^2(1-\epsilon)}$$

$$RR = P_1/P_2$$

donde:

RR= Riesgo relativo a estimar = 3

P1: La proporción de expuestos que presentan el evento de interés = 0.2

P2: La proporción de no expuestos que presentan el evento de interés = 0.1

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ (nivel de seguridad o confianza 95%)

ϵ = Precisión deseada, expresada como porcentaje del valor real esperado para el RR = 0.5

Conclusión: Ingresarán 38 en cada grupo.

- iv. **MARCO MUESTRAL:** Relación de pacientes con neumonía COVID-19 atendidos en Emergencia del HNCH durante el periodo de estudio.
- v. **MÉTODO DE SELECCIÓN:** Se realizará muestreo aleatorio simple en cada grupo de estudio.

d. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:**i. VARIABLES DEPENDIENTES**

Alta hospitalaria

ii. VARIABLES INDEPENDIENTES

Cetoacidosis diabética

iii. VARIABLES COVARIABLES

Edad

Sexo

Infección coexistente

Debut de diabetes mellitus

Hemoglobina glicosilada

Hiperglicemia

pH venoso

Dosaje de bicarbonato de sodio

Primer ataque de CAD

Antecedentes de CAD previo

iv. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	NATURALEZA	ESCALA	INDICADORES
Cetoacidosis diabética	Paciente con hiperglicemia > 250 mg/dL y acidosis metabólica con bicarbonato de sodio < 18 mEq/L, o pH venoso < 7,3 en presencia de cetonemia y cetonuria. Cetoacidosis diabética leve: pH venoso entre 7,25-7,30, disminución del bicarbonato de sodio entre 15-18 mEq, presencia de cetonuria y/o cetonemia, el anión GAP > 10 y un estado mental de alerta. -Cetoacidosis diabética moderada: pH venoso entre 7,00-7,24, disminución del bicarbonato de sodio entre 10-15 mEq, presencia de cetonuria y/o cetonemia, aumento del anión GAP > 12 y cursar con estado mental alerta/confuso. -Cetoacidosis diabética severa: pH venoso ≤ 6,90, disminución del bicarbonato de sodio < 10 mEq, presencia de cetonuria y/o cetonemia, elevación del anión GAP > 10 y un estado mental en estupor o coma.	Independiente	Cualitativa	Ordinal	CAD leve, moderada, severa.
Alta hospitalaria	Condición de alta del paciente con neumonía COVID-19.	Dependiente	Cualitativa	Dicotómica	Fallecido Sobreviviente
Infección coexistente	Presencia de cuadro infeccioso al momento de cursar con cetoacidosis diabética demostrado por cultivo positivo. Microorganismos identificado en	Covariable	Cualitativa	Nominal	Si o No.

	hemocultivo, urocultivo, cultivo de secreciones o líquidos corporales				
Debut de diabetes mellitus	Primer episodio de diabetes mellitus al momento de diagnosticar cetoacidosis diabética.	Covariable	Cualitativa	Dicotómica	Si, no
Hemoglobina glicosilada	Dosaje sérico de la fracción de hemoglobina que tiene glucosa adherida al ingreso del paciente al hospital	Covariable	Cuantitativa	Continua	Valor medido de hemoglobina glicosilada
Hiperglicemia	Dosaje sérico de la glucosa en sangre venosa durante presencia de cetoacidosis diabética al ingreso del paciente al hospital	Covariable	Cuantitativa	Continua	Valor medido de glucosa
pH venoso	Dosaje sérico del pH en sangre venosa al ingreso del paciente al hospital	Covariable	Cuantitativa	Continua	Valor medido del pH
Dosaje de Bicarbonato de sodio	Dosaje de bicarbonato de sodio en el Análisis de gases arteriales al ingreso del paciente al hospital	Covariable	Cuantitativa	Continua	Valor medido de bicarbonato de sodio
Primer ataque de CAD	Primer evento de CAD en el paciente estudiado.	Covariable	Cualitativa	Dicotómica	Si, no
CAD previos	Antecedente de CAD anterior al evento actual en el paciente estudiado.	Covariable	Cualitativa	Dicotómica	Si, no
Edad	Número de años cumplidos por el paciente al momento del diagnóstico de la cetoacidosis diabética	Covariable	Cuantitativa	Discreta	Edad en años
Sexo	Características fenotípicas sexuales del paciente al momento del diagnóstico de la cetoacidosis diabética	Covariable	Cualitativa	Dicotómica	Masculino, femenino

e. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

- i. **MÉTODOS:** Los datos se obtendrán por revisión documental de historias clínicas.
- ii. **INSTRUMENTOS:** Formulario de recolección de datos del autor sobre la edad, sexo, clínica, infección coexistente, debut de diabetes mellitus, glicemia, hemoglobina glicosilada, pH venoso, bicarbonato de sodio, cetoacidosis diabética, antecedentes de CAD y mortalidad. (anexo N° 2)
- iii. **PROCEDIMIENTOS**
Para la ejecución del proyecto se realizarán los siguientes procedimientos:
 1. Se confeccionará un marco muestral revisando los casos de neumonía COVID-19 con diagnóstico confirmado por prueba molecular, antigénica y/o prueba rápida positiva en el Servicio de Emergencia en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo de estudio, distinguiendo dos grupos: con cetoacidosis diabética (expuestos) y sin cetoacidosis diabética (no expuestos).
 2. Se revisarán las historias clínicas de los pacientes seleccionados y se registrarán los datos solicitados por el instrumento del estudio. Los valores

de los exámenes de laboratorio que se tomarán en cuenta, son los resultados al momento del diagnóstico de cetoacidosis diabética.

3. El evento de interés será la presencia de mortalidad, la cual será confirmada por la descripción de la ausencia de los signos vitales en la historia clínica y por el certificado de defunción.

f. PLAN DE ANÁLISIS

Los datos se procesarán en el programa SPSS.23 y Microsoft Excel 2000. Los factores confusores serán controlados en el diseño y en el análisis. Se realizará un análisis descriptivo y construirán tablas de doble entrada para el análisis bivariado y se realizará el test del chi cuadrado no paramétrico para dos variables cualitativas. La fuerza de asociación del evento de interés (mortalidad) con la exposición a cetoacidosis diabética se medirá con:

Evento de interés (Mortalidad)	Expuesto (Cetoacidosis diabética)	
	Si	No
Si	a	b
No	c	d
Total	m_1	m_0

Donde:

El riesgo absoluto o incidencia de expuestos o RA-E (m_1) = $a/(a + c)$

El riesgo absoluto o incidencia de no expuestos o RA-NE (m_0) = $b/(b+d)$

El riesgo relativo RR: m_1/m_0

Para el análisis multivariado se comparará las Curvas de Kaplan-Meier con pruebas de rango logarítmico. Además, se usará la Regresión de Cox para examinar la asociación entre predictores y mortalidad, considerando variables predictoras como edad, género, etc.

Por ser un estudio retrospectivo, no será necesario el consentimiento informado, sin embargo, se solicitará la aprobación del comité de ética por ser un estudio en seres humanos. Para la confidencialidad y manejo de la información recolectada, se usarán códigos para cada paciente y no se hará mención del nombre de los pacientes a fin de asegurar la anonimidad de las fuentes. La información sólo será usada para fines del estudio.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palmezano D.JM, Figueroa P.CL, Rodríguez R, Plazas R.L, Corredor G.J, Pradilla S.LP, Cristancho V.SM, Cocha D.JP. Características clínicas y sociodemográficas de pacientes con diabetes tipo 1 en un Hospital Universitario de Colombia. Med Interna México. 2018;11.
2. Brandstaetter E, Bartal C, Sagy I, Jotkowitz A, Barski L. Recurrent diabetic ketoacidosis. Arch Endocrinol Metab. 2019;63(5):531-5.
3. Hayes Dorado JP. Cetoacidosis diabética: evaluación y tratamiento. Rev Soc Boliv Pediatría [Internet]. 2015 [citado 27 de setiembre de 2021];54(1):18-23. Disponible en:
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1024-06752015000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

4. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. abril de 2016;12(4):222-32.
5. Dhatriya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primer*. 14 de mayo de 2020;6(1):40.
6. Galm BP, Bagshaw SM, Senior PA. Acute Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults at 3 Teaching Hospitals in Canada: A Multicentre, Retrospective Cohort Study. *Can J Diabetes*. julio de 2019;43(5):309-315.e2.
7. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Capítulo de enfermería crítica. Protocolos y guías de práctica clínica. CECSATI_-_Cetoacidosis_diabetica.pdf [Internet]. [citado 2 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.sati.org.ar/images/guias/GuiasCapituloEnfermeriaMedioInterno/CECSATI_-_Cetoacidosis_diabetica.pdf
8. Bayas Arand MA, Rivera Almeida JG, Samaniego Layedra ER, Asadobay Escobar P del R, Bayas Arand MA, Rivera Almeida JG, et al. Mortalidad en pacientes diabéticos hospitalizados en el Hospital de Puyo, provincia Pastaza, Ecuador. *MediSur* [Internet]. febrero de 2020 [citado 7 de setiembre 2021];18(1):104-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-897X2020000100104&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Rodríguez González P. Actuaciones terapéuticas frente a la cetoacidosis diabética. [Internet]. 10 de agosto de 2020 [citado 7 de setiembre 2021];130(130):1-130. Disponible en: <https://www.npunto.es/revista/29/actuaciones-terapeuticas-frente-a-la-cetoacidosis-diabetica>
10. Tan H, Zhou Y, Yu Y. Characteristics of diabetic ketoacidosis in Chinese adults and adolescents a teaching hospital-based analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. agosto de 2012;97(2):306-12.
11. Clark A, Kraut E, Yen HH, Moore S, Hopman W, Houlden RL. Evaluation of a Diabetic Ketoacidosis Order Set in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes at a Tertiary Academic Medical Centre: A Retrospective Chart Audit. *Can J Diabetes*. julio de 2019;43(5):304-308.e3.
12. Janaki Vackharia. COVID-19 and diabetes risk and complications. [Internet]. Massachusetts General Hospital. [citado 25 de setiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.massgeneral.org/es/coronavirus/la-relacion-entre-la-diabetes-y-el-covid-19>
13. Wu C-T, Lidsky PV, Xiao Y, Lee IT, Cheng R, Nakayama T, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab*. 3 de agosto de 2021;33(8):1565-1576.e5.
14. Steenblock C, Richter S, Berger I, Barovic M, Schmid J, Schubert U, et al. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat Commun*. 10 de junio de 2021;12(1):3534.
15. Reiterer M, Rajan M, Gómez-Banoy N, Lau JD, Gomez-Escobar LG, Ma L, et al. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2. *Cell Metab*. 16 de setiembre de 2021; S1550-4131(21)00428-9.
16. Craig ME, Kim KW, Isaacs SR, Penno MA, Hamilton-Williams EE, Couper JJ, et al. Early-life factors contributing to type 1 diabetes. *Diabetologia*. octubre de 2019;62(10):1823-34.

17. Martinez-Urbistondo M, Mora-Vargas A, Expósito-Palomo E, Castejón R, Citores MJ, Rosado S, et al. Inflammatory-Related Clinical and Metabolic Outcomes in COVID-19 Patients. *Mediators Inflamm*. 2020;2020: 2914275.
18. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet Lond Engl*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1014-5.
20. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. octubre de 2020;22(10):1935-41.
21. Atamari-Anahui N, Ccorahua-Rios MS, Taype-Rondan A, Mejia CR. Mortalidad atribuida a diabetes mellitus registrada en el Ministerio de Salud de Perú, 2005-2014. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 4 de mayo de 2018 [citado 2 de octubre de 2021]; 42:e50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6385637/>
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62.
23. Vellanki P, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis risk during the COVID-19 pandemic. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2 de septiembre de 2021 [citado 24 de setiembre de 2021];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(21\)00241-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(21)00241-2/fulltext)
25. Reddy PK, Kuchay MS, Mehta Y, Mishra SK. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19: A report of two cases and review of literature. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020 [citado 8 de octubre de 2021];14(5):1459-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395228/>
26. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. junio de 2020;164:108166.
27. Kim NY, Ha E, Moon JS, Lee YH, Choi EY. Acute Hyperglycemic Crises with Coronavirus Disease-19: Case Reports. *Diabetes Metab J*. abril de 2020;44(2):349-53.
28. Goldman N, Fink D, Cai J, Lee Y-N, Davies Z. High prevalence of COVID-19-associated diabetic ketoacidosis in UK secondary care. *Diabetes Res Clin Pract*. agosto de 2020;166:108-291.
29. 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*. 1 de marzo de 2021;4(3): 211091.
30. Misra S, Barron E, Vamos E, Thomas S, Dhatariya K, Kar P, et al. Temporal trends in emergency admissions for diabetic ketoacidosis in people with diabetes in England before and during the COVID-19 pandemic: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. octubre de 2021 [citado 7 de octubre de 2021];9(10):671-80. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858721002084>
31. Mondal S, DasGupta R, Lodh M, Gorai R, Choudhury B, Hazra AK, et al. Predictors of new-onset diabetic ketoacidosis in patients with moderate to severe COVID-19 receiving parenteral glucocorticoids: A prospective single-centre study among Indian type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab Syndr*. junio de 2021;15(3):795-801.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

a. PRESUPUESTO: Los recursos financieros serán aportados por el autor del estudio.

RECURSOS HUMANOS			
PERSONAL	TIEMPO	COSTO UNITARIO/ MES (nuevos soles)	TOTAL (nuevos soles)
01 investigador	6 meses	800.00	4800.00
01 Asesor de investigación	6 meses	Sin costo	0.00
01 Estadístico	1 mes	500.00	500.00
Sub-total			S/. 5300.00

RECURSOS MATERIALES				
	MATERIALES	CANTIDAD	COSTO/UNI DAD (nuevos soles)	COSTO TOTAL (nuevos soles)
BIENES	Equipo de cómputo	01	1 500.00	1 500.00
	Escritorio	01	300.00	300.00
	Silla	01	150.00	150.00
	Impresora	01	150.00	150.00
	SERVICIOS	Movilidad	Varios	50.00
	Internet	6 meses	50.00	300.00
Sub-total				S/. 2800.00
Total				S/. 8100.00

b. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2021					
	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic
Elaboración del proyecto, correcciones y aprobación	X	X	X	X		
Autorización de las autoridades de HNCH				X		
Revisión de historias clínicas y registro en instrumento					X	X
Procesamiento de datos en SPSS.25						X
Elaboración de cuadros y Análisis estadístico						X
Discusión de resultados						X
Versión preliminar						X
Revisión por asesor						X
Informe final						X
Publicación						X

7. ANEXOS

ANEXO 1

FICHA TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº de ficha: _____

Edad: _____ años

Sexo: 1. Masculino () 2. Femenino ()

Infección coexistente:

Urocultivo: _____

Hemocultivo: _____

Cultivo de secreciones o líquidos corporales: _____

Debut de diabetes mellitus: 1. Si () 2. No ()

Glucosa: _____ mg/dL

Hemoglobina glicosilada: _____ %

pH venoso: _____

Bicarbonato de Na: _____

Cetoacidosis diabética: 1. Si () 2. No ()

1. Leve () 2. Moderada () 3. Severa ()

Primer ataque de CAD: 1. Si () 2. No ()

CAD previos: 1. Si () 2. No () Nº de ataque previos _____

Condición de alta hospitalaria:

1. Fallecido () 2. Sobreviviente ()