

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**Protocolo de trabajo de investigación:**

COVID-19 Y PACIENTES DIABÉTICOS QUE DEBUTARON CON  
CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS  
BENJAMÍN BLOOM DE 01/ENERO/2020 A 31/ DICIEMBRE/2022.

**Presentado Por:**

JONATHAN ALEXANDER CRUZ NAVARRETE

**Para optar por el Título de Especialista en:**

MEDICINA PEDIATRICA

**Asesor Temático:**

Dra. Tania Arévalo

**Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, 29 de Enero de 2025**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios.**

*Por su respaldo incondicional a lo largo de mi vida, por haberme dado la capacidad física, mental y emocional para lograr mis metas.*

### **A Mi Madre**

*Por ser mi apoyo en todo momento, por educarme para dar siempre lo mejor de mí, por ser ese ejemplo de perseverancia, que me sirvió de motivación constante para finalizar esta etapa*

### **A Rocio, Fratty, Kevin, Juan y Murcia**

*Por enseñarme que los días son mejores a su lado, que la soledad es amiga y compañera, pero lo que hacemos en esta vida solo es asombroso si tus amigos están a tu lado.*

### **A Mi Asesora**

*Dra. Tania Arévalo, quien con su conocimiento y sabiduría, logro guiarme a través de la ejecución y culminación de este trabajo de investigación.*

### **Al Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom**

*Por abrirme las puertas y permitirme formarme como profesional.*

## GLOSARIO

ACE2.	Enzima convertidora de angiotensina 2
CAD	Cetoacidosis diabética.
COVID-19	Coronavirus de 2019
CO2	Dióxido de carbono
CPH	Complejo principal de histocompatibilidad
DMT1	Diabetes mellitus tipo 1
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
DMID	Diabetes mellitus insulino dependiente
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
HbA1c	Hemoglobina A1c o Glicosilada
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
ICA	Citoplasma de las células del islote
IAA	Autoanticuerpos contra la insulina
ISPAD	Asociación internacional para la Diabetes Pediátrica y Adolescente
GADA	Acido glutámico descarboxilasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
SARS-CoV-2	Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2
RNA	Ácido ribonucleico.

<b>INDICE</b>	<b>Pag.</b>
ACRONIMO Y ABREVIACIONES	i
I. RESUMEN	1
II. ABSTRACT	2
III. INTRODUCCION	3
IV. OBJETIVOS	5
V. MARCO TEORICO	6
VI. HIPOTESIS	30
VII. DISEÑO METODOLOGICO	31
A. Tipo de Estudio	32
B. Area de estudio	32
C. Criterios de inclusión y exclusión	33
D. Extracción y análisis de datos	33
VIII.PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS	34
IX. DISCUSION DE RESULTADOS	48
X. CONCLUSIONES	52
XI. RECOMENDACIONES	53
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	54
XIII. ANEXOS	58

## I. RESUMEN

La cetoacidosis diabética (CAD) se considera una enfermedad metabólica mortal. Alteración atribuida a la hiperglucemia, con acumulación de cuerpos cetónicos y la consiguiente acidosis. **Objetivo general:** Analizar la infección por COVID-19 en los pacientes diabéticos que debutaron con un cuadro de cetoacidosis diabética en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo de 1 de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2022. **Material y métodos:** El estudio fue analítico, transversal, observacional; la población estaba integrada por un número de 39 pacientes con diagnóstico de cetoacidosis diabética bajo código CIE10 E14.2 y prueba de antígenos cualitativos, cuantitativos, PCR-RT o anticuerpos IgG, IgA e IgM positivas, muestreo probabilístico, a los expedientes seleccionados se diseñó un instrumento a través del cual se obtuvo la información necesaria y a la cual se le aplicó estadísticos analíticos y descriptivos; con los datos obtenidos se realizaron tablas y gráficas para la interpretación de los resultados. **Resultados:** El estudio analizó 39 casos con CAD y COVID-19, destacando que la mayoría eran preadolescentes (9-13 años) y que no hubo diferencias significativas por sexo. Los síntomas más comunes de CAD fueron vómitos y deshidratación, mientras que la disnea y la fiebre predominaron en COVID-19. Se identificó una relación entre cuadros críticos de COVID-19 y CAD severa, sugiriendo una interacción agravante entre ambas condiciones. Hubo alta sobrevida, aunque el 31% presentó complicaciones metabólicas como hipocalcemia, y un 10% desarrolló secuelas neurológicas. Además, la infección respiratoria activa fue el principal factor desencadenante. Los hallazgos subrayan la importancia del manejo temprano y multidisciplinario para reducir morbilidad y complicaciones.

*Palabras clave: Cetoacidosis diabética, COVID-19, complicaciones, secuelas, sobrevida*

## II. ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) is considered a fatal metabolic disease. Alteration attributed to hyperglycemia, with accumulation of ketone bodies and the consequent acidosis. **General objective:** To analyze COVID-19 infection in diabetic patients who presented with diabetic ketoacidosis at the Benjamin Bloom National Children's Hospital in the period from January 1, 2020 to December 31, 2022. **Material and methods:** The study was analytical, cross-sectional, observational; the population was made up of a number of 39 patients with a diagnosis of diabetic ketoacidosis under ICD10 code E14.2 and qualitative antigen test, quantitative antigen test, RT-PCR or positive IgG, IgA and IgM antibodies, probabilistic sampling, an instrument was designed to the selected files through which the necessary information was obtained and to which analytical and descriptive statistics were applied; With the data obtained, tables and graphs were made for the interpretation of the results. **Results:** The study analyzed 39 cases with DKA and COVID-19, highlighting that most were preadolescents (9-13 years) and that there were no significant differences by sex. The most common symptoms of DKA were vomiting and dehydration, while dyspnea and fever predominated in COVID-19. A relationship was identified between critical COVID-19 and severe DKA, suggesting an aggravating interaction between both conditions. There was high survival, although 31% had metabolic complications such as hypokalemia, and 10% developed neurological sequelae. In addition, active respiratory infection was the main trigger. The findings underscore the importance of early, multidisciplinary management to reduce morbidity and complications.

*Keywords: Diabetic ketoacidosis, COVID-19, complications, sequelae, survival*

### III. INTRODUCCIÓN

Introducción, La DMT1 es el trastorno endocrino-metabólico más frecuente de la infancia y la adolescencia, con importantes consecuencias para el desarrollo físico y emocional. Los pacientes con DMT1 se enfrentan a graves alteraciones en su estilo de vida, que incluyen el requerimiento absoluto diario de insulina exógena y la necesidad de controlar su propia glucemia y de tener que cuidar su ingesta dietética. La morbilidad y la mortalidad se deben a una posibilidad constante de desajustes metabólicos agudos y a las complicaciones a largo plazo. (1).

La DMT1 se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del islote pancreático. En su patogenia contribuyen tanto factores de susceptibilidad genética como ambientales. Un factor muy importante es el papel de las infecciones virales en la patogénesis de la DMT1, pero no hay un virus ni un mecanismo patogénico que destaque en la etiología ambiental de la DMT1. (2). Los mecanismos propuestos implican la infección directa de las células  $\beta$  por los virus, lo cual causa lisis y liberación de autoantígenos, la infección vírica directa de las células presentadoras de antígenos que causa aumento de la expresión de citosinas y mimetismo molecular, el concepto por el cual los antígenos víricos muestran homología con los epítomos propios

La cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglucémico son las dos complicaciones más importantes en los pacientes diabéticos; siendo la cetoacidosis diabética, en nuestro medio, la de mayor preocupación ya que puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad en pacientes jóvenes y que debido a su sintomatología inespecífica. (1)

Antecedentes, en la mayoría de los países occidentales, la diabetes tipo 1 representa más del 90% de la diabetes infantil y adolescente, mientras que a lo largo de la vida, la diabetes tipo 1 representa del 5% al 10% de las personas con diabetes. Sin embargo, la incidencia de diabetes tipo 1 frente a diabetes tipo 2

puede ser diferente entre las poblaciones con diferente distribución de edad y raza/etnia. (3)

En diciembre de 2019 surgieron casos de neumonía por una infección respiratoria causada por un nuevo coronavirus (SARSCov-2) en la provincia de Wuhan en China. La infección puede ocurrir levemente; sin embargo, algunas personas infectadas pueden presentar complicaciones, causando un síndrome respiratorio agudo. (4)

La CDC en Estados Unidos, en 2021, reporto un aumento en el riesgo de padecer diabetes mellitus en pacientes menores de 18 años con infección por COVID-19 y que la mitad de los pacientes estudiados presento cetoacidosis diabética durante el tiempo del diagnóstico. (5)

Justificación, los estudios indican que el COVID-19 puede acelerar la lipólisis e inducen la cetosis, favoreciendo su desarrollo, especialmente en pacientes con diabetes que no realizan control de la glucemia (4). Por ello, el seguimiento de los pacientes con diabetes es fundamental controlar la enfermedad y evitar posibles complicaciones de COVID-19, como la CAD (6).

Por tal razón es de suma importancia revisar la fisiopatología de esta nueva infección, con información actualizada, mientras se discuten los resultados médicos de los casos de COVID-19 y de pacientes que presentaron diabetes mellitus. Las complicaciones durante el tratamiento son diversas, afectando el sistema nervioso central, el sistema respiratorio y el sistema cardiovascular, dejando todas las consecuencias graves que requieren un tratamiento a largo plazo para la recuperación parcial y en algunos casos completa, por lo tanto, se debe determinar todas las posibles complicaciones que pueden presentar. Los resultados de este estudio permitirán identificar la relación que presentaron los pacientes con diabetes mellitus que debutaron con cuadro de cetoacidosis diabética y presentaron infección por COVID-19.

#### **IV. OBJETIVOS**

##### **Objetivo General.**

- Analizar la infección por COVID-19 en los pacientes diabéticos que debutaron con un cuadro de cetoacidosis diabética en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo de 1 de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2022

##### **Objetivos específicos.**

1. Establecer las características sociodemográficas y epidemiológicas de los pacientes diabéticos que debutaron con cuadro de cetoacidosis diabética y COVID-19.
2. Describir el cuadro clínico que presentaron los pacientes diabéticos que debutaron con cuadro de cetoacidosis diabética con COVID-19.
3. Exponer los factores de riesgo que presentaron los pacientes que debutaron con cetoacidosis diabética y COVID-19.
4. Relacionar la gravedad del cuadro de Cetoacidosis con la gravedad del cuadro de COVID-19.
5. Identificar las complicaciones de los pacientes que debutaron con cetoacidosis diabética e infección por COVID-19

## **V. MARCO TEÓRICO.**

### **1. Diabetes Mellitus**

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica frecuente y crónica cuya característica bioquímica esencial es la hiperglucemia. Las formas principales de diabetes se diferencian por el déficit de insulina de una frente a la resistencia a la insulina de la otra: la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es consecuencia de un déficit de secreción de insulina debido a la lesión de las células  $\beta$  pancreáticas; la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) está causada por una resistencia a la insulina en el músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, con diferentes grados de alteración de las células  $\beta$  (1).

Las complicaciones a largo plazo se manifiestan típicamente en la edad adulta y guardan relación con los efectos adversos de la hiperglucemia crónica y con las alteraciones metabólicas asociadas de otros tejidos y órganos. Esto puede dar lugar a microangiopatías como la retinopatía, nefropatía y neuropatía, y a complicaciones por macroangiopatías como la cardiopatía isquémica y obstrucción arterial con gangrena de las extremidades.

La DM no es una entidad única, sino más bien un grupo heterogéneo de trastornos en los que existen distintos patrones genéticos, así como otros mecanismos etiológicos y fisiopatológicos que producen una alteración en la tolerancia a la glucosa debido a un déficit de producción o acción de la insulina

#### **1.1. Diabetes Mellitus tipo 1**

Inicialmente denominada diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) o diabetes juvenil, la DMT1 se caracteriza por niveles bajos o indetectables de insulina de producción endógena y por la dependencia de la insulina exógena para prevenir el desarrollo de cetoacidosis, una complicación aguda de la DMT1 que puede llegar a ser mortal. La historia natural de la enfermedad comprende cuatro fases distintas: 1) autoinmunidad preclínica contra las células  $\beta$  con un

defecto progresivo de la secreción de insulina, 2) inicio de la diabetes clínica, 3) remisión transitoria o periodo de luna de miel y 4) diabetes establecida, durante la cual puede haber complicaciones agudas y/o crónicas, y una disminución de la esperanza de vida. El inicio se produce predominantemente en la infancia, con un promedio de edad de 7-15 años, pero puede aparecer a cualquier edad.

La susceptibilidad a la DMT1 está controlada genéticamente por los alelos de los genes del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase II que expresan los antígenos leucocitarios humanos (HLA). En el plasma de los individuos afectados se detectan autoanticuerpos contra antígenos de células  $\beta$  como el citoplasma de las células del islote (ICA), autoanticuerpos contra la insulina (IAA), contra la ácido glutámico descarboxilasa (GADA), contra el antígeno de los islotes 2 (IA-2A, antes ICA512) y contra el transportador de zinc 8 (ZnT8A).

## **1.2. Epidemiología.**

En general, se estima que aproximadamente 96 000 niños menores de 15 años desarrollan diabetes tipo 1 anualmente en todo el mundo. Los estudios de incidencia epidemiológica más antiguos definen el "inicio de la diabetes tipo 1" en la fecha de la primera inyección de insulina debido al tiempo variable entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, mientras que las pautas actuales definen la diabetes en función de los resultados anormales de las pruebas. (2)

En la mayoría de los países occidentales, la diabetes tipo 1 representa más del 90% de la diabetes infantil y adolescente, mientras que a lo largo de la vida, la diabetes tipo 1 representa del 5% al 10% de las personas con diabetes. Sin embargo, la incidencia de diabetes tipo 1 frente a diabetes tipo 2 puede ser diferente entre las poblaciones con diferente distribución de edad y raza/etnia. (3) Por ejemplo, la prevalencia más alta de diabetes tipo 1 en los Estados Unidos se encontró entre los jóvenes blancos y la más baja en los jóvenes indios

americanos, con tasas de prevalencia de 2,55 por 1000 vs 0.35 por 1000, respectivamente. (7)

La incidencia de diabetes tipo 1 varía mucho entre los diferentes países, dentro de los países y entre las diferentes poblaciones étnicas, con las tasas de incidencia más altas observadas en Finlandia, Europa del Norte y Canadá. Hay una diferencia aproximada de 20 veces en la incidencia de la enfermedad entre los caucásicos que viven en Europa, y las tasas de incidencia se correlacionan con la frecuencia de los genes de susceptibilidad a HLA en la población general. De los aproximadamente 500 000 niños que viven con diabetes tipo 1 en todo el mundo, aproximadamente el 26% son de Europa y el 22% son de América del Norte y la región del Caribe. (2)

Se ha observado un aumento en la incidencia de diabetes tipo 1 a nivel mundial en las últimas décadas (8). Por ejemplo, se informó que las tasas de incidencia estimadas generales no ajustadas de diabetes tipo 1 aumentaron en los Estados Unidos en un 1.4% anual (de 19.5 casos por cada 100 000 jóvenes por año en 2002–2003 a 21.7 casos por 100 000 jóvenes por año en 2011–2012). La incidencia de diabetes tipo 1 en jóvenes menos que 15 años de edad ha aumentado en un 4,36% entre 1995 y 2010, aumentando a un ritmo acelerado después de 2006. Se estima un mayor aumento en los países en desarrollo o en los que están en transición económica en las últimas décadas. En algunos informes, ha habido un aumento desproporcionadamente mayor de los menores de 5 años, pero no en otros. (8)

La agregación familiar representa aproximadamente el 10% de los casos de diabetes tipo, pero más del 20% cuando se contabilizan los antecedentes familiares extendidos; sin embargo, no existe un patrón de herencia reconocible. El riesgo de por vida de diabetes para un gemelo idéntico de un paciente con diabetes tipo 1 es de <40%; para un hermano, el riesgo es de aproximadamente el 4% a la edad de 20 años y el 9,6% a la edad de 60 años; en comparación con

el 0,5% de la población general. El riesgo acumulado de diabetes a los 15 años es mayor en los hermanos DR3-DQ2/DR4-DQ8 idénticos a HLA (17% vs 6% en aquellos que comparten un haplotipo o ninguno). El riesgo también es mayor en hermanos diagnosticados a una edad más temprana, diabetes paterna de inicio joven, sexo masculino y edad parental mayor. (2)

### **1.3. Diabetes Mellitus tipo 1 y Factores ambientales**

El hecho de que el 50% de los gemelos homocigóticos sea discordante para la DMT1, las variaciones encontradas entre áreas urbanas y rurales pobladas por el mismo grupo étnico, el cambio en la incidencia que sucede con la migración, el incremento de la incidencia que se ha visto en prácticamente todas las poblaciones en las últimas décadas y la existencia de estacionalidad proporcionan pruebas de que los factores ambientales también desempeñan un papel importante en el desarrollo de la DMT1.

Un factor muy importante es el papel de las infecciones virales en la patogénesis de la DMT1, pero no hay un virus ni un mecanismo patogénico que destaque en la etiología ambiental de la DMT1. En su lugar, una variedad de virus y mecanismos puede contribuir al desarrollo de la diabetes en individuos genéticamente susceptibles. Los mecanismos propuestos implican la infección directa de las células  $\beta$  por los virus, lo cual causa lisis y liberación de autoantígenos, la infección vírica directa de las células presentadoras de antígenos que causa aumento de la expresión de citosinas y mimetismo molecular, el concepto por el cual los antígenos víricos muestran homología con los epítomos propios.

Una prueba muy clara del papel de las infecciones virales en la diabetes humana se encuentra en el síndrome de rubéola congénita. La infección prenatal por rubéola se asocia con autoinmunidad contra las células  $\beta$  en hasta el 70% y con desarrollo de DMT1 en hasta el 40% de los niños infectados. El tiempo

transcurrido entre la infección y el desarrollo de diabetes puede ser de hasta 20 años. (1)

En diciembre de 2019 surgieron casos de neumonía por una infección respiratoria causada por un nuevo coronavirus (SARSCov-2) en la provincia de Wuhan en China. La infección puede ocurrir levemente; sin embargo, algunas personas infectadas pueden presentar complicaciones, causando un síndrome respiratorio agudo, que viene demandando un gran apoyo hospitalario debido a la alta tasa de transmisibilidad del virus. Por lo tanto, esta infección ha generado gran preocupación a nivel internacional. (4)

Actualmente, la correlación entre la infección por SARS-CoV-2 y la precipitación de cetoacidosis diabética (CAD) se ha sugerido en algunos pacientes (20). Aunque el mecanismo no está claro, hay algunas explicaciones a la asociación entre COVID-19 y esta afección grave relacionada con hiperglucemia. Una de las principales hipótesis incluye la interacción entre el virus SARS-CoV-2 y el enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (9)

Los pacientes con diabetes tienen alteraciones profundas en la quimiotaxis de neutrófilos, la producción de citocinas proinflamatorias, la fagocitosis y la activación de linfocitos T, que en conjunto disminuyen la capacidad de respuesta contra cualquier patógeno, incluido el SARS-CoV-2. Específicamente, existe una deficiencia del factor C4 del complemento y una secreción inadecuada de interleucina 1 (IL-1) e IL-6 por parte de los monocitos y otras células mononucleares. Se ha descrito, además, que los productos avanzados de glucosilación alteran la afinidad y la capacidad de opsonización de los anticuerpos, además de inhibir la producción de IL-10, interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) por parte de los linfocitos T. (10)

Por otra parte, ha habido un gran interés por comprender mejor el papel del microbioma gastrointestinal en la salud. Hay datos preliminares de estudios en animales y humanos que indican que en la DMT1 el microbioma intestinal está

alterado, pero aún no se ha establecido una relación de causa y efecto. Los estudios en humanos han encontrado que el microbioma intestinal en la DM1 cuenta con una menor diversidad de especies microbianas y tiene menos organismos productores de butirato que el de los controles sanos. Los primeros estudios prospectivos a pequeña escala en bebés y niños con alto riesgo de DM1 han hallado un desequilibrio, con mayor cantidad de especies como *Bacteroides dorei* y *Bacteroides vulgatus* entre los individuos que desarrollaron más adelante autoanticuerpos de la diabetes o DM1 en comparación con aquellos que no los desarrollaron. Un estudio más amplio en 6 centros, el estudio The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY), identificó diferencias geográficas significativas en la composición del microbioma fecal, lo que pone de manifiesto los retos a los que se enfrenta este campo de estudio. (1)

Asimismo, varios estudios muestran una prevalencia aumentada de situaciones psicológicamente estresantes entre niños que desarrollan DM1. Aún se desconoce si ese estrés solo agrava una autoinmunidad preexistente o si realmente puede desencadenarla mediante mecanismos epigenéticos.

#### **1.4. Patogenia de la diabetes mellitus tipo 1.**

La diabetes tipo 1 se caracteriza por la destrucción crónica inmunomediada de las células  $\beta$  pancreáticas, lo que lleva a una deficiencia parcial o, en la mayoría de los casos, absoluta de insulina. La mayoría de los casos son el resultado de la destrucción de células  $\beta$  pancreáticas mediadas por autoinmunidad, que ocurre a un ritmo variable, y se vuelve clínicamente sintomática cuando se destruye aproximadamente el 90% de las células  $\beta$  pancreáticas. (2)

La etiología de la diabetes tipo 1 es multifactorial; sin embargo, las funciones específicas de la susceptibilidad genética, los factores ambientales, el sistema inmunitario y las células  $\beta$  en los procesos patógenos subyacentes a la diabetes tipo 1 siguen sin estar claras. Los autoanticuerpos asociados a la diabetes, que

son marcadores serológicos de la autoinmunidad de las células  $\beta$ , incluyen GAD, IA2, IAA y ZnT8. La expresión de estos anticuerpos depende de la edad, con IAA y ZnT8 más comúnmente expresados en niños de <10 años, mientras que GAD e IA-2 se asocian con la edad avanzada y GAD con el sexo femenino. Los autoanticuerpos pueden ocurrir muy temprano en la vida y el orden de aparición se ha relacionado con el genotipo HLA-DR-DQ.

Los desencadenantes ambientales (infecciosos, nutricionales y/o químicos) que inician la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas siguen siendo en gran medida desconocidos, pero el proceso generalmente comienza meses o años antes de la manifestación de los síntomas clínicos. El síndrome de rubéola congénita se ha relacionado con el desarrollo posterior de diabetes tipo 1.<sup>69</sup> Hay una escasez de datos para apoyar el papel de otros virus, como cmv, paperas, influenza, rotavirus y HIN1 en el desarrollo de la diabetes tipo 1. (2)

### **1.5. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 1.**

La insulina desempeña una función esencial en el almacenamiento y la recuperación del combustible celular. Su secreción en respuesta a la ingesta está modulada de forma exquisita por la acción conjunta de mecanismos nerviosos, hormonales y relacionados con el sustrato para permitir una disponibilidad controlada del alimento ingerido como energía para una utilización inmediata o futura. Durante el periodo de ayuno los niveles de insulina deben disminuir para después poder movilizar la energía almacenada. Por ello, en el metabolismo normal existen oscilaciones periódicas entre el estado anabólico posprandial con niveles altos de insulina y el estado catabólico del ayuno con niveles bajos de insulina, que afectan a hígado, músculo y tejido adiposo. La DMT1 es un estado catabólico progresivo con niveles bajos de insulina en el que la ingesta no revierte, si no que exagera, estos procesos catabólicos. Con una insulinopenia moderada, la utilización de la glucosa por parte del músculo y la grasa disminuye y aparece la hiperglucemia posprandial. Con niveles de insulina aún más bajos,

el hígado produce un exceso de glucosa mediante la glucogenólisis y la gluconeogénesis y comienza la hiperglucemia del ayuno. La hiperglucemia produce una diuresis osmótica (glucosuria) cuando se supera el umbral renal (180 mg/dl; 10 mmol/l). La pérdida resultante de calorías y electrolitos, así como la deshidratación progresiva, produce un estrés fisiológico con hipersecreción de hormonas de estrés (adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento y glucagón). Estas hormonas, a su vez, contribuyen a la descompensación metabólica mediante una mayor alteración de la secreción de insulina (adrenalina), antagonizando su acción (adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento) y estimulando la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la lipólisis y la cetogénesis (glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento y cortisol), mientras que disminuyen la utilización y el aclaramiento de glucosa (adrenalina, hormona del crecimiento, cortisol). La combinación del déficit de insulina y de los niveles plasmáticos elevados de hormonas contrarreguladoras también es responsable de la lipólisis acelerada y de la alteración de la síntesis lipídica, que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de lípidos totales, colesterol, triglicéridos y ácidos grasos libres. La interacción hormonal del déficit de insulina y del exceso de glucagón desvía los ácidos grasos libres hacia la formación de cuerpos cetónicos; el ritmo superior al normal de formación de estos compuestos, principalmente  $\beta$ -hidroxibutirato y acetoacetato, supera la capacidad de utilización periférica y de excreción renal. La acumulación de estos cetoácidos produce acidosis metabólica (CAD) y una respiración profunda y rápida compensadora, no disneica, para intentar excretar el exceso de CO<sub>2</sub> (respiración de Kussmaul). La acetona, formada por la conversión no enzimática del acetoacetato, es la responsable del característico olor afrutado del aliento. Los cuerpos cetónicos se excretan en la orina asociados a cationes y por ello aumentan más las pérdidas de agua y electrolitos y la capacidad de regenerar el bicarbonato. Con la deshidratación, la acidosis y la hiperosmolaridad progresivas

y la disminución del consumo cerebral de oxígeno, se altera el nivel de conciencia y el paciente finalmente entra en coma. (1)

### **1.6. Manifestaciones Clínicas**

Las manifestaciones clínicas clásicas de diabetes de nueva aparición en niños reflejan un estado fisiológico hiperglucémico y catabólico, y consisten en poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Otros síntomas frecuentes son: fatiga, debilidad y malestar general. Los pacientes con la enfermedad más avanzada exhibirán signos de CAD como deshidratación, náuseas, vómitos, letargo, estado mental alterado y, en casos extremos, coma. Si no se reconoce el diagnóstico, la progresión de los síntomas sigue un curso predecible desde una poliuria intermitente, al principio, hasta poliuria mantenida y pérdida de peso, seguidas del desarrollo de CAD. En la mayoría de los casos, esta progresión inicial ocurre en semanas en lugar de meses.

Al principio, cuando solo está limitada la reserva insulínica, se produce hiperglucemia posprandial asintomática de forma ocasional. Al ir reduciéndose la capacidad de secreción de insulina, la glucemia comienza a aumentar. Cuando la glucosa plasmática aumenta por encima del umbral renal comienzan la poliuria y/o la nicturia intermitentes. Con la posterior pérdida de células  $\beta$ , la hiperglucemia crónica produce una diuresis más persistente, que a menudo incluye enuresis nocturna en los niños más jóvenes. Con el tiempo, las pérdidas diarias de agua y glucosa pueden llegar hasta los 5 l y 250 g, respectivamente, lo que representa 1.000 calorías o el 50% de la ingesta calórica diaria media. Estas pérdidas desencadenan polidipsia y polifagia compensadoras; sin embargo, la deshidratación y la pérdida de peso progresivas serán inevitables a no ser que se instaure un tratamiento.

Cuando la enfermedad sigue progresando, comienzan a acumularse cetoácidos. En esta fase de la enfermedad es posible un rápido deterioro clínico. Los cetoácidos producen dolor abdominal, náuseas y vómitos, impidiendo que el

paciente pueda mantener la reposición oral de las pérdidas urinarias de agua. La deshidratación se acelera, causando debilidad, hipotensión ortostática y mayor pérdida de peso. Como en cualquier estado hiperosmolar, el grado de deshidratación puede subestimarse clínicamente debido a que el volumen intravascular está conservado a expensas del volumen intracelular. Entre los signos y síntomas de cetoacidosis avanzada están la respiración de Kussmaul (respiración profunda, pesada y rápida sin dificultad respiratoria), olor afrutado del aliento (acetona), prolongación del intervalo Q-T corregido, disminución de la función neurocognitiva y posible coma. Aproximadamente entre el 20 y el 40% de los niños con diabetes establecida recientemente progresan a CAD antes del diagnóstico. La progresión suele ser mucho más rápida (en pocas semanas) en los niños pequeños debido a una destrucción autoinmune más agresiva de las células  $\beta$  y/o a una menor masa de células  $\beta$ . El comienzo de la enfermedad en la primera infancia se asocia a una mayor probabilidad de presentación con CAD. La pérdida de peso en los niños más pequeños y en los individuos con enfermedad más progresiva se debe sobre todo a la pérdida de líquidos, mientras que la pérdida de peso en adolescentes e individuos con enfermedad lentamente progresiva incluirá también un déficit importante de tejido adiposo y masa magra por la prolongada desnutrición. En cualquier niño la progresión de los síntomas puede acelerarse debido al estrés causado por una enfermedad o un traumatismo intercurrente cuando las hormonas contrarreguladoras (de estrés) superan la limitada capacidad de secreción de insulina.

### **1.7. Diagnóstico**

El diagnóstico de la DMT1 suele ser fácil. La pista fundamental es una poliuria inapropiada en cualquier niño con signos de deshidratación y escasa ganancia de peso. La hiperglucemia identificada mediante sangre capilar mediante un glucómetro, y la glucosuria y la cetonuria pueden determinarse rápidamente con

una tira reactiva de orina. Una glucemia posprandial mayor de 200 mg/dl (11,1 mmol/l) con síntomas típicos es diagnóstica, con o sin cetonuria.

Una vez que se confirma la hiperglucemia, resulta aconsejable determinar si existe CAD (especialmente si se encuentra cetonuria) determinando en una muestra de sangre el bicarbonato y el pH, y también evaluar las anomalías electrolíticas (incluso si los signos de deshidratación son mínimos).

### **1.8. Tratamiento**

El tratamiento debe ajustarse al grado de insulinopenia en el momento de presentación. La mayoría de los niños con DMT1 de nueva aparición tiene síntomas leves o moderados, deshidratación mínima sin antecedentes de vómitos y no han progresado a cetoacidosis. El tratamiento puede iniciarse con insulina subcutánea directamente. En torno al 20-40% de los niños con diabetes de nueva aparición debutan con CAD, que puede clasificarse arbitrariamente como leve, moderada o grave y los síntomas dependen del grado de cetoacidosis. Las manifestaciones bioquímicas cardinales son elevación de las cetonas en sangre y orina, aumento de la brecha aniónica, disminución del bicarbonato sérico (o del CO<sub>2</sub> total) y del pH, y aumento de la osmolalidad sérica efectiva. La hiperglucemia se suele acompañar de hiponatremia, que se debe a la dilución osmótica por desplazamiento del agua al líquido extracelular. Tras una poliuria prolongada son frecuentes la depleción de potasio y de fosfato, aunque pueden estar enmascaradas por la acidosis, que provoca el desplazamiento al líquido extracelular de estos iones.

### **2. Cetoacidosis diabética.**

La cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglucémico son las dos complicaciones más importantes en los pacientes diabéticos; siendo la cetoacidosis diabética en nuestro medio la de mayor preocupación ya que puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad en pacientes jóvenes y que

debido a su sintomatología inespecífica siempre se debe tener presente su posible diagnóstico en esta población. El diagnóstico temprano es vital para el manejo de su condición clínica tanto para evitar complicaciones como para mejorar el pronóstico. (11)

La mortalidad asociada a cetoacidosis diabética ha disminuido en la mayoría de los países desarrollados, encontrándose en menos de 1%, sin embargo, la mortalidad se mantiene elevada en grupos de población como los ancianos y aquellos pacientes con comorbilidades severas, con tasas de entre 5-9%.

Los hidrogeniones producidos durante la disociación de los cuerpos cetónicos son los responsables de la acidosis metabólica. Por otro lado la hiperglucemia causa alteraciones en los fluidos de los compartimientos intracelular y extracelular. La carga de glucosa en el túbulo glomerular excede la capacidad renal llevando al paciente a presentar glucosuria y diuresis osmótica forzada. Este tipo de diuresis produce una importante pérdida de sodio, potasio y fosfato, así como agua y glucosa. (12)

Según la gravedad de la acidosis, la cetoacidosis diabética se clasifica como:

- Leve: pH de 7.3 o menos y/o bicarbonato de  $<15$  mEq/L
- Moderada: pH menor de 7.2 o bicarbonato menor de 10 mEq/L.
- Grave: pH menor de 7.1 o bicarbonato menor de 5 mEq/L.

Típicamente la cetoacidosis diabética ocurre en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sin embargo, también puede presentarse en aquellos con diabetes tipo 2, en ambos casos el espectro de presentación clínica es amplio. El diagnóstico de la cetoacidosis diabética se basa en la triada de parámetros bioquímicos cetonemia o cetonuria, hiperglucemia y acidosis metabólica. (11)

## 2.1. Tratamiento de la cetoacidosis diabética

La insulinopenia grave (o la ausencia de acción eficaz de la insulina) produce una cascada fisiológica de acontecimientos por tres vías generales:

1. La producción excesiva de glucosa junto con una utilización reducida de esta aumenta la glucosa plasmática. Esto produce una diuresis osmótica, con pérdida de líquidos y electrolitos, deshidratación y activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, con pérdida acelerada de potasio. Cuando la elevación de glucosa y la deshidratación son graves y persisten durante varias horas, aumenta el riesgo de edema cerebral.

2. El aumento de los procesos catabólicos produce pérdidas celulares de sodio, potasio y fosfato.

3. El aumento de la liberación de ácidos grasos libres desde los depósitos de grasa periféricos aporta el sustrato para la producción hepática de cetoácidos. Cuando los cetoácidos se acumulan, los sistemas amortiguadores se deplecionan y se produce una acidosis metabólica.

El tratamiento se dirige tanto al acontecimiento inicial de esta cascada (insulinopenia) como a las alteraciones fisiológicas secundarias. La resolución de la CAD se asocia con riesgos inherentes, como la hipoglucemia, la hipopotasemia y el edema cerebral. Cualquier protocolo debe ser utilizado con precaución y se ha de llevar un control estrecho del paciente. En cualquier grado de CAD puede ser necesario realizar los ajustes que se consideren oportunos, basados en un juicio médico prudente. (1)

En el pasado se creía que el diagnóstico y tratamiento de la cetoacidosis diabética era guiado por los resultados de la glucosa sanguínea capilar ya que se asumía que la corrección de la hiperglucemia era un marcador de la supresión de la cetogénesis y por lo tanto la supresión de la acidosis, sin embargo, la glucosa capilar es determinante de la severidad, pero no tiene suficiente

relevancia como marcador del éxito del tratamiento. El primer abordaje del paciente con cetoacidosis diabética debe basarse en el manejo ABCDE, durante el cual debe obtenerse además un acceso venoso. La intervención inicial más importante en el manejo inicial es el reemplazo de fluidos seguido de la administración de insulina. Existe un consenso en cuanto a que los cristaloides con 9 concentración de sodio entre 130-154 mmol/l son el manejo adecuado, por lo general se utilizan soluciones salinas al 0.9% o solución Hartmann. (11)

### **3. COVID-19**

La enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19) es causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), un coronavirus de reciente aparición que se identificó por vez primera en Wuhan, provincia de Hubei (China), en diciembre de 2019. EL SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario de hebra positiva que es contagioso para los seres humanos. Es el sucesor del SARS-CoV-1, la cepa que causó el brote epidémico de SRAS entre 2002 y 2004.

#### **3.1. Fisiopatología**

Al llegar a la célula, la proteína S se une al receptor en la célula, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La proteína S es luego clivada por una proteasa celular (TMPRSS2) en dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD, del inglés, Receptor Binding Domain), en tanto que la subunidad S2 contiene el péptido para la fusión a la membrana celular. Luego de su entrada a la célula, mediante la formación de un endosoma, el virus es desenvuelto y el RNA viral es liberado al citoplasma, para iniciarse en los ribosomas la traducción de los genes ORF 1a y 1b en sus proteínas, las cuales realizan la replicación del genoma viral. Las proteínas estructurales codificadas hacia el extremo 3' son traducidas a partir de mRNAs transcritos desde la hebra de polaridad negativa que se forma durante la replicación del genoma viral. Estas proteínas estructurales son posteriormente

ensambladas con el genoma viral, en las membranas celulares internas del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, formándose las nuevas partículas virales. Finalmente, las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior de la célula, proceso llamado exocitosis. (13)

### **3.2. Epidemiología**

Los estudios epidemiológicos y virológicos permiten establecer que son personas sintomáticas y asintomáticas quienes transmiten el virus a otras, ya sea por contacto cercano y mediante gotículas respiratorias, por contacto directo con personas infectadas, por contacto con superficies y objetos contaminados (14), o por aerosoles, es decir, al acudir a espacios cerrados en interiores y entornos en los que haya hacinamiento y ventilación insuficiente en los que existe la posibilidad de que las personas infectadas pasen mucho tiempo cerca de otras (15), o durante la realización de técnicas en las que se produzcan aerosoles. El periodo de incubación —el tiempo transcurrido entre la exposición al virus (momento de la infección) y la aparición de los síntomas— de la COVID-19 es, en promedio, de entre cinco y siete días, pero puede ascender hasta los 14 días. Durante este periodo, también llamado «presintomático», algunas personas infectadas pueden ser contagiosas desde uno a tres días antes de que aparezcan síntomas (16).

Desde la confirmación de los primeros casos de COVID-19 hasta la semana epidemiológica (SE) 47 (terminando en el día 27 de noviembre de 2021), se notificaron 260.547.965 casos acumulados confirmados de COVID-19 a nivel global, incluyendo 5.195.833 defunciones. El 37,1% de los casos y 45,2% de las defunciones globales fueron notificadas por la Región de las Américas. (17)

La subregión de América del Norte continuó presentando las mayores proporciones de casos (77,8%) y de defunciones (72,0%) entre la SE 43 y la SE 47. En comparación con las 4 semanas previas (SE 38-SE 42), el número de

casos notificados disminuyó en todas las subregiones. Comparando los mismos periodos, el número de defunciones notificadas disminuyó en todas las subregiones, mayormente en el Caribe y las Islas del Océano Atlántico (59,2%) y América Central (43,9%). (18)

### **3.3. Definición de caso**

De acuerdo con la OMS, las definiciones de los casos se establecen de la siguiente manera (19):

- Paciente con enfermedad respiratoria aguda (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria, como tos, disnea, etc.), Y con historia de viaje o de residencia en un área en la que se haya reportado transmisión comunitaria de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas.
- Paciente con enfermedad respiratoria aguda, Y que haya estado en contacto con un caso probable o confirmado de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas.
- Paciente con enfermedad respiratoria aguda severa (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria severa, como tos, disnea, etc.), Y que requiera hospitalización, Y que no tenga otra alternativa diagnóstica que pueda justificar la clínica.

#### **Caso probable:**

- Caso sospechoso con resultados no concluyentes en las pruebas para la detección de SARS-CoV-2.
- Caso sospechoso en quien no se haya podido realizar una prueba diagnóstica.

**Caso confirmado:**

Paciente con prueba positiva de laboratorio para SARSCoV-2, sin importar su situación clínica. Contacto: un contacto es una persona que haya tenido exposición a un caso probable o confirmado en los dos días previos o en los 14 días posteriores al comienzo de los síntomas de este caso, de una de las siguientes formas:

- Contacto cara a cara con un caso probable o confirmado a menos de un metro de distancia y por más de 15 minutos. Contacto físico directo con un caso probable o confirmado.
- Estar al cuidado de un paciente con enfermedad COVID-19 probable o confirmada, sin utilizar el equipo de protección adecuado.
- Cualquier otra situación señalada como un riesgo a nivel local.

**3.4. Manifestaciones Clínicas**

El curso de la COVID-19 es variable y va desde la infección asintomática hasta la neumonía grave que requiere ventilación asistida y es frecuentemente fatal. La forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, e hipertensión, entre otras (13). Los síntomas más comunes, fiebre y tos, están presentes en la mayoría de los pacientes, pero no en todos los casos sintomáticos. La fiebre puede ser alta y prolongada, lo que se asocia a desenlace desfavorable (20). La tos puede ser seca o productiva con igual frecuencia, y a veces se acompaña de hemoptisis.

La fatiga es común, y las mialgias y la cefalea ocurren entre el 10% y 20% de los casos. La disnea se ha reportado con frecuencias muy variables, desde 8% hasta más del 60%, dependiendo de los criterios de inclusión de cada estudio; la disnea

puede aparecer desde el segundo día pero puede tardar hasta 17 días, y dicha aparición tardía parece asociarse a desenlaces más graves. Otros síntomas de afectación del tracto respiratorio alto, como dolor de garganta, congestión nasal y rinorrea, se presentan en menos del 15% de los casos.

Las manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómito, malestar abdominal y diarrea, se presentan tempranamente entre el 10% y 20% de los pacientes. La anorexia se manifiesta en uno de cada cuatro casos, y es más frecuente a partir de la segunda semana de la enfermedad (20). Estos síntomas digestivos se correlacionan con mayor frecuencia de detección y mayor carga viral en materia fecal. Las alteraciones de los sentidos del gusto (ageusia) y del olfato (anosmia) también son frecuentes (20).

Entre las complicaciones más comunes de la COVID-19 se menciona la neumonía, presente virtualmente en todos los casos graves, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas, frecuentemente en la forma de choque séptico. Los trastornos de la coagulación, expresados por la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento del dímero D y la disminución en el recuento de plaquetas, han llevado a pensar que la coagulación intravascular diseminada es uno de los fenómenos comunes en los casos graves, por lo que algunos recomiendan anticoagulación temprana. El compromiso de múltiples órganos se expresa por la alteración de las pruebas bioquímicas, como la elevación de las aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, creatinina, troponinas, proteína C reactiva y procalcitonina. (21)

Las manifestaciones clínicas de la COVID-19 suelen ser más leves en los niños que en los adultos. Se ha notificado un número relativamente pequeño de casos confirmados de COVID-19 en lactantes, quienes también presentan un tipo leve de enfermedad (22). Sin embargo, en niños y adolescentes se ha comunicado que existe un cuadro clínico inicial agudo caracterizado por un síndrome

hiperinflamatorio que produce insuficiencia multiorgánica y choque al que se denomina síndrome inflamatorio multisistémico asociado en el plano temporal a la COVID-19 (23). Parece ser que las enfermedades preexistentes que predisponen a los niños a presentar los tipos graves de enfermedad son análogas a las de los adultos. De 655 niños que presentaban COVID-19 confirmada mediante pruebas de laboratorio y en los que se disponía de información completa sobre los antecedentes personales patológicos, en el 23% del total existía alguna enfermedad preexistente; los procesos patológicos que se registraron con mayor frecuencia fueron la obesidad, las neumopatías crónicas (entre ellas el asma), las enfermedades cardiovasculares y distintos tipos de inmunodepresión.

### **3.5. Patogenia del estado hiperinflamatorio en COVID-19**

Tras la infección viral, los productos del virus activan las células epiteliales alveolares, los macrófagos y los monocitos que circulan en la sangre a través de los receptores tipo toll como receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y producen una gran cantidad de citocinas y quimiocinas inflamatorias, que atraen a más células inmunitarias, en particular, los monocitos y las células T, lo que da como resultado una inflamación pulmonar generalizada. La patología post mortem de pacientes con COVID-19 muestra infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales dominados por linfocitos en el pulmón y linfopenia severa con células T hiperactivadas en la sangre periférica (24). Además, los pacientes con COVID-19 también tienen niveles más bajos de células T reguladoras, que se reducen de forma más evidente en los casos graves. Los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave muestran niveles elevados de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, TNF, CXCL10, MCP1 y MIP1 $\alpha$  en suero, lo que sugiere que la COVID-19 grave se dicta como un síndrome de liberación de citocinas, que es un trastorno inducido por tormentas de citocinas. Entre los niveles elevados de mediadores inflamatorios en pacientes con COVID-19, los niveles

sanguíneos de IL-6 son notablemente más altos en los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes y predicen la necesidad de ventilación mecánica (25).

Estos hallazgos han llevado a la hipótesis de que la principal causa de muerte por COVID-19 es el SDRA con tormentas de citoquinas. En particular, la coagulación intravascular es una de las causas de la lesión multiorgánica, que está mediada principalmente por citoquinas inflamatorias, en particular, IL-6. Los pacientes presentan insuficiencia multiorgánica con anomalías de la coagulación representadas por un recuento bajo de plaquetas y un aumento del dímero D, que se asocian cada vez más con un mal pronóstico y explican los microtrombos de los pulmones, las extremidades inferiores, las manos, el cerebro, el corazón, el hígado y los riñones. Se observan observaciones similares en la mayoría de los pacientes con infección por SARS-CoV que progresaron a insuficiencia renal. Otra razón de la falla multiorgánica es que la infección por SARS-CoV-2 en las células endoteliales también causa la muerte celular, lo que conduce a una fuga vascular e induce un efecto citopático en las células epiteliales de las vías respiratorias (25).

Por lo tanto, parecería que la gravedad de la enfermedad o la mortalidad provienen de tormentas de citoquinas, incluido el SDRA desencadenado por una infección pulmonar viral, que explica la falla multiorgánica en todo el cuerpo. Estos mediadores inflamatorios también pueden provocar hiperpermeabilidad vascular y estimular las células endoteliales que expresan ACE2 en arterias y venas que, junto con las partículas virales, causan inflamación sistémica.

#### **4. Diabetes Mellitus y COVID-19.**

La diabetes se comporta como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo y esta condición está asociada con varias complicaciones micro y macrovasculares que afectan la supervivencia de los pacientes. Varios estudios indican que los pacientes con diabetes y, especialmente, los infectados

con el virus SARS-CoV-2 tienen mayores tasas de hospitalización ingreso, de desarrollar neumonía grave y también mayores tasas de mortalidad en comparación con los pacientes sin comorbilidades (4). La diabetes, como hemos visto, es una condición inflamatoria crónica que directamente afecta la respuesta a los patógenos, principalmente en aquellos pacientes con glucemia incontrolada debido a la innata y humoral las respuestas se ven comprometidas. (26)

La entrada del virus SARS-CoV-2 en la célula promueve un "tormenta de citoquinas" debido al desencadenamiento de inflamaciones respuestas con el reclutamiento de células T auxiliares y la producción de interferón c. El aumento en este patrón de citoquinas posiblemente hace que los pacientes con diabetes y COVID-19 sean más susceptibles a lesiones de órganos, que pueden conducir a insuficiencia orgánica múltiple, reportado en la progresión severa de la enfermedad. (9) (27)

#### **4.1. Cetoacidosis diabética y COVID-19**

Actualmente, la correlación entre la infección por SARS-CoV-2 y la precipitación de cetoacidosis diabética (CAD) se ha sugerido en algunos pacientes (6). Aunque el mecanismo no está claro, hay algunas explicaciones a la asociación entre COVID-19 y esta afección grave relacionada con hiperglucemia. Una de las principales hipótesis incluye la interacción entre el virus SARS-CoV-2 y el enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (9).

ACE2 es el receptor funcional del SARS-CoV-2 en células humanas y está presente en muchos tejidos del cuerpo humano, incluyendo los islotes pancreáticos. El sustrato principal de ACE2 es la angiotensina 2 que suprime la secreción de insulina y reduce el flujo sanguíneo en los islotes pancreáticos (28). Como consecuencia, causa una disminución de la proliferación de estas estructuras e induce inflamación local, apoptosis e hiperglucemia. En contraste con la angiotensina 2, angiotensina 1–7, el producto de ACE2, tiene un efecto opuesto, causando un aumento de la insulina secreción y vasodilatación (9).

La conexión entre SARSCoV-2 y ACE2 da como resultado una disminución de la expresión de este enzima y un aumento del contacto entre la angiotensina 2 y el tejido pancreático, lo que resulta en efectos deletéreos a largo plazo y la justificación de la hiperglucemia en pacientes con diabetes e incluso en pacientes no diabéticos (9). Además, se ha informado que la mayoría de los pacientes diabéticos con SARSCoV- 2 infecciones que desarrollaron CAD tuvieron un buen glucémico control antes de la hospitalización, reforzando la correlación entre el virus y la hiperglucemia (6).

Además, la interacción directa entre el virus SARS-CoV-2 y los islotes pancreáticos es otra razón que contribuye a las manifestaciones de hiperglicemia en pacientes con COVID-19 (6). Éste puede ocurrir no solo debido al daño a las células B pancreáticas en respuesta a la abundancia de citoquinas proinflamatorias pero también por la autoinmunidad causada por la infección de SARS-CoV-2 en pacientes genéticamente predispuestos (28). Como consecuencia de la modificación de las células B pancreáticas, hiperglicemia y diabetes aguda se ha reportado en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 (19). Un estudio con 39 pacientes con SARS-CoV, otro virus del mismo familia del agente COVID-19, mostró que 20 de estos personas desarrollaron diabetes durante la admisión (29).

Teniendo en cuenta la hiperglicemia causada por el período de infección por SARS-CoV-2, la CAD debe abordarse como una complicación de COVID-19, incluso en pacientes sin diagnóstico de DM. Para Ilustra, un estudio que incluyó a 658 pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID-19 mostró que 42 (6,4%) de ellos desarrollaron cetosis al ingreso. Sólo 15 (35,7%) de ellos los pacientes tenían un diagnóstico previo de DM, mientras que los otros 27 (64,3%) eran pacientes no diabéticos. Entre todas las personas seguidas en esta investigación, solo cinco desarrollaron CAD y dos de ellos no fueron diagnosticados previamente con DM, lo que sugiere que el COVID-19 puede

acelerar la lipólisis e inducir ambas cetosis y CAD sin un diagnóstico previo de DM (30) (4).

Por otro lado, el impacto de la CAD en pacientes con COVID-19 parece estar en conflicto entre los estudios. Aunque una investigación estableció una mortalidad del 50% en pacientes con CAD y COVID-19 (6), otro mostró que los pacientes con CAD tenía más probabilidades de sobrevivir en comparación con pacientes que no han desarrollado CAD (31). Si bien se sabe que pacientes con CAD concomitante y estado hiperosmolar hiperglucémico tienen mayor mortalidad, pero no hay suficientes datos que apoyen la misma correlación con COVID-19 (32). Aunque se necesitan más estudios, la evidencia sobre el SARS-CoV-2 sugiere una enorme posibilidad de interacción entre COVID-19 y el metabolismo de la glucosa dando lugar a precipitaciones de CAD en diabéticos e incluso en no diabéticos pacientes. (4)

La hiperglucemia aumenta el riesgo de infecciones, altera la función de los leucocitos, prolonga la estancia hospitalaria, aumenta la virulencia de algunos patógenos y también aumenta el riesgo de arritmias cardíacas y la tasa de mortalidad. El manejo glucémico adecuado contribuye a la reducción de los resultados clínicos adversos de esta enfermedad aguda, pero también requiere interacciones intensivas con la monitorización frecuente de la glucosa a pie de cama, así como una intervención rápida para eventos hipoglucémicos. (4)

En pacientes con COVID-19 y CAD grave, los niveles elevados de marcadores inflamatorios asociados a estas dos patologías conducen a un estado de resistencia a la insulina y se traducen en un aumento de las necesidades de insulina. Hay informes de un aumento por encima de lo normal (hasta 4 unidades/kg/día) del requerimiento de insulina durante el tratamiento de COVID-19. El uso concomitante de vasopresores o corticosteroides también puede afectar significativamente las necesidades de insulina con el tiempo. (4)

Cada vez hay más casos de diabetes como uno de los principales factores de riesgo para las complicaciones de la COVID-19. Por otro lado, el COVID-19 aumenta el riesgo de cetoacidosis diabética. Estas condiciones pueden incluso representar, según algunos estudios, un mal pronóstico, lo que puede llevar a un aumento de la tasa de mortalidad. Los mecanismos de precipitación y los efectos a largo plazo de la interacción entre el SARS-CoV-2 y la CAD aún no son concluyentes. Por lo tanto, el seguimiento de estos pacientes debe realizarse durante un período a largo plazo para detectar manifestaciones tardías de la enfermedad y también para considerar la diabetes de nueva aparición como una secuela metabólica clínica de la infección por SARSCoV-2. (4)

## **VI. HIPOTESIS**

### **A. Hipótesis alternativa ( $H_a$ )**

Los pacientes con cuadro de cetoacidosis diabética e infección por COVID-19 presentan cuadros clínicos más severos y mayor morbimortalidad.

### **B. Hipótesis nula ( $H_0$ )**

Los pacientes con cuadro de cetoacidosis diabética e infección por COVID-19 no presentan cuadros clínicos más severos y no presentan mayor morbimortalidad.

## **VII. DISEÑO METODOLOGICO**

### **A. Tipo de estudio.**

El presente estudio se clasifica según la metodología de investigación como **analítico, transversal, observacional**.

### **B. Área de estudio**

**Lugar de estudio:** Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. Ubicado en Final 25 avenida norte y Final 29 calle Poniente, San Salvador.

**Unidad de Analisis:** Pacientes que ingresaron con cuadro de cetoacidosis diabética, con infección por COVID-19 concomitante documentada, entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2022

**Tiempo de estudio:** La investigación se realizó entre el 01 de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2024.

### **Universo y Población**

El universo está constituido por todos los pacientes pediátricos que consultaron y que se diagnosticaron con diabetes mellitus y que presentaron cuadro de cetoacidosis diabética, dichos pacientes se agruparon según código de CIE-10 E14.2: Diabetes mellitus, no especificada, con cetoacidosis; correspondiendo a un total de 108 pacientes encontrados en el Sistema de Morbimortalidad en Línea (en adelante, SIMMOW) en los 3 años correspondientes al estudio.

### **Muestra.**

Al revisar la cantidad de casos por año de los casos de los pacientes notificados con cetoacidosis diabética y diabetes mellitus en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, se verifico, según datos de laboratorio, aquellos pacientes que contaban con infección por COVID-19 documentada, por prueba de antígenos

cualitativos y cuantitativos, PCR-RT o anticuerpos IgG e IgM, dando un total de 39 pacientes que cumplieran los requisitos para ser evaluados en este estudio.

### **C. Criterios de inclusión y exclusión.**

Criterios de inclusión:

- Desarrollo de cuadro de diabetes mellitus y cetoacidosis diabética.
- Pacientes con prueba Covid-19 positiva (antígenos cualitativos, PCR-RT o anticuerpos IgG, IgA e IgM)
- Los pacientes que presenten el cuadro clínico en estudio en el periodo de 1 de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2022.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diabetes mellitus y que no cumpla con criterios diagnósticos de cetoacidosis diabética.
- Expedientes que se encuentren incompletos

### **D. Recolección y análisis de datos**

#### **Método de recolección de datos:**

Se utilizó un instrumento de recolección de datos en formato físico, previamente validado, posteriormente se procedió a la recolección de datos, tomados del expediente clínico donde se revisaron 6 expedientes semanales.

Luego, esta información se trasladó a la base de datos de Microsoft Excel, previamente elaborada para su posterior análisis y discusión de datos.

#### **Método de análisis de datos.**

Una vez obtenidos los datos, y trasladados a la base de Microsoft Excel, se continuó con el procesamiento de los datos; el producto de todas las guías aplicadas fueron procesadas y analizadas donde se elaboraron tablas de

frecuencias absolutas y relativas, que permitieron una mejor identificación de los mismos para su análisis.

Con la información, se realizó un análisis estadístico utilizando el programa de software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) se realizó una tabla de doble entrada, además de realizar el análisis estadístico chi-cuadrado, con la que se estableció la relación entre la gravedad del cuadro de cetoacidosis y Covid-19. Además, para la fase descriptiva, se aplicó un análisis cuantitativo utilizando tablas de frecuencias absolutas y relativas, porcentajes, medidas de tendencia central.

Después de completar el procesamiento de los datos; se realizaron gráficos variados según las variables en estudio que se obtuvieron a partir de las respectivas tablas de frecuencias, representando los resultados de una forma visual más comprensible y atractiva. De tal forma reunir, consolidar y exhibir los datos de forma más ordenada, concreta y clara posible, con el fin de aportar los detalles suficientes para un adecuado análisis e interpretación de la información obtenida.

#### **Método de presentación de datos.**

Para la presentación de los datos obtenidos mediante la encuesta; se realizó la migración de datos desde *Google Forms*, hacia el Software de Microsoft Office Excel 2013 el cual se utilizó, en conjunto con Microsoft Office Word 2013, para la representación de gráficas, tablas y el informe final. Por último, se utilizó el programa de Microsoft Office PowerPoint 2013, para la divulgación de los resultados de todas las gráficas y tablas obtenidas de la encuesta para efectos de defensa de tesis.

## VIII. PRESENTACION DE RESULTADOS

Objetivo 1: Establecer las características sociodemográficas y epidemiológicas de los pacientes diabéticos que debutaron con cuadro de cetoacidosis diabética y COVID-19.

**Tabla N° 1: EDAD DE PRESENTACIÓN**

Edad	Número de casos
1 – 4 años	8
5 – 8 años	7
9 – 13 años	24
<b>Total general</b>	<b>39</b>

**Fuente:** Base de datos. Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022

Según la información recolectada, podemos decir que el mayor número de casos se dio en pacientes entre los 9 y 13 años de edad con 24 casos, seguido pacientes con edades entre los 1 y 4 años con 8 casos. Por ultimo las edades entre 5 y 8 años presentaron 7 casos.

**Tabla N°2: SEXO**

Sexo	N° de casos
Masculino	18
Femenino	21
<b>Total</b>	<b>39</b>

**Fuente:** Base de datos. Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022

Con respecto en la población de estudio, se obtuvo una razón de 1:1.17 del sexo masculino, con respecto al femenino, indicándonos que no hay diferencia significativa con respecto al sexo.

**Tabla N°3: DISTRIBUCION POR DEPARTAMENTO**

Departamento	Número de Casos
San Salvador	20
La Paz	8
La Libertad	5
San Vicente	2
Sonsonate	1
Usulután	1
San Miguel	1
Honduras	1
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>39</b>

**Fuente:** Base de datos. Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022

En base a los datos, se puede observar que la mayor cantidad de casos (20) proceden del Departamento de San Salvador, seguido del departamento de LA Paz con 8 casos, San Vicente presentó 2 casos y el resto de departamento que presentaron 1 caso son procedente de Sonsonate, Usulután y San Miguel. También, el reporte de 1 caso procedente de Honduras.

**Tabla N°4 ORIGEN DE CONSULTA.**

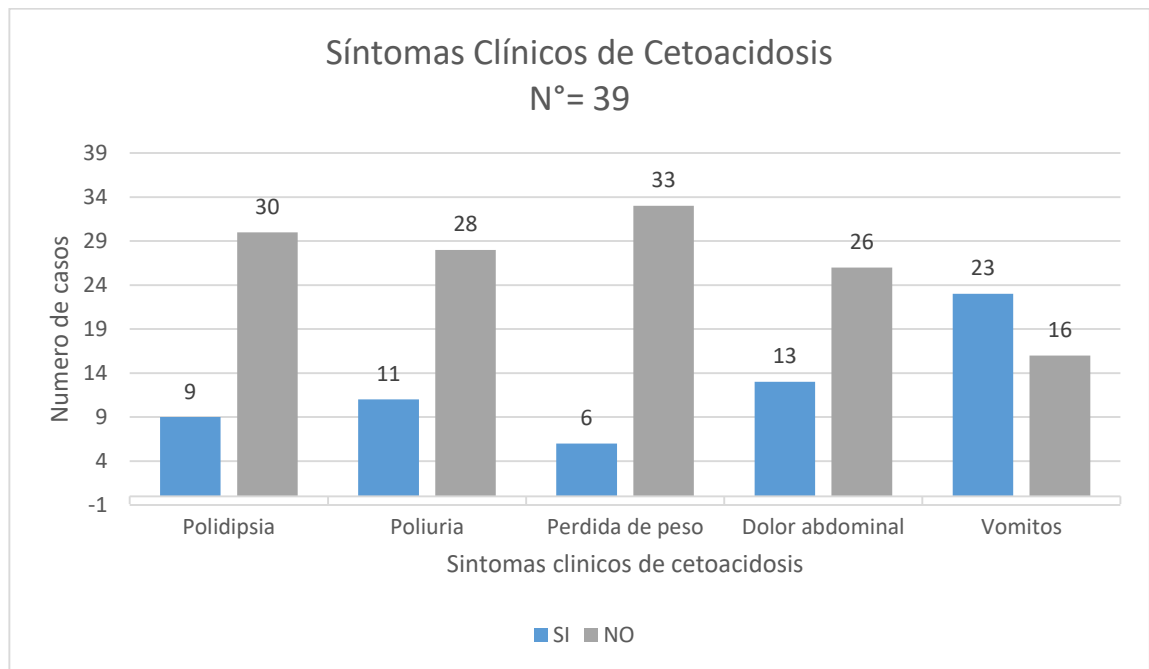
<b>Origen de Consulta</b>	<b>Número de casos</b>
<b>CASA</b>	<b>30</b>
<b>Hospital Nacional Panchimalco SS Neumológico "Dr. José A. Saldaña"</b>	<b>3</b>
<b>UCSFI Ciudad Arce LL *</b>	<b>1</b>
<b>Hospital Nacional Soyapango SS "Dr. José Molina Martínez"</b>	<b>1</b>
<b>Hospital Nacional Zacatecoluca LP "Santa Teresa"</b>	<b>1</b>
<b>Hospital Nacional San Vicente SV "Santa Gertrudis"</b>	<b>1</b>
<b>Hospital ISSS San Salvador SS General</b>	<b>1</b>
<b>Hospital Nacional Santa Tecla LL "San Rafael"</b>	<b>1</b>
<b>Total general</b>	<b>39</b>

**Fuente:** Base de datos. Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022

Con respecto al origen de consulta, la mayoría de casos consultaron directamente de casa correspondiendo a 30 de los casos que se registraron; los restantes 9 casos fueron referidos de diversos hospitales de la red del Ministerio de Salud, además, 1 caso referido de hospitales de la red del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.

**Objetivo 2:** Describir el cuadro clínico que presentaron los pacientes diabéticos que debutaron con cuadro de cetoacidosis diabética con COVID-19.

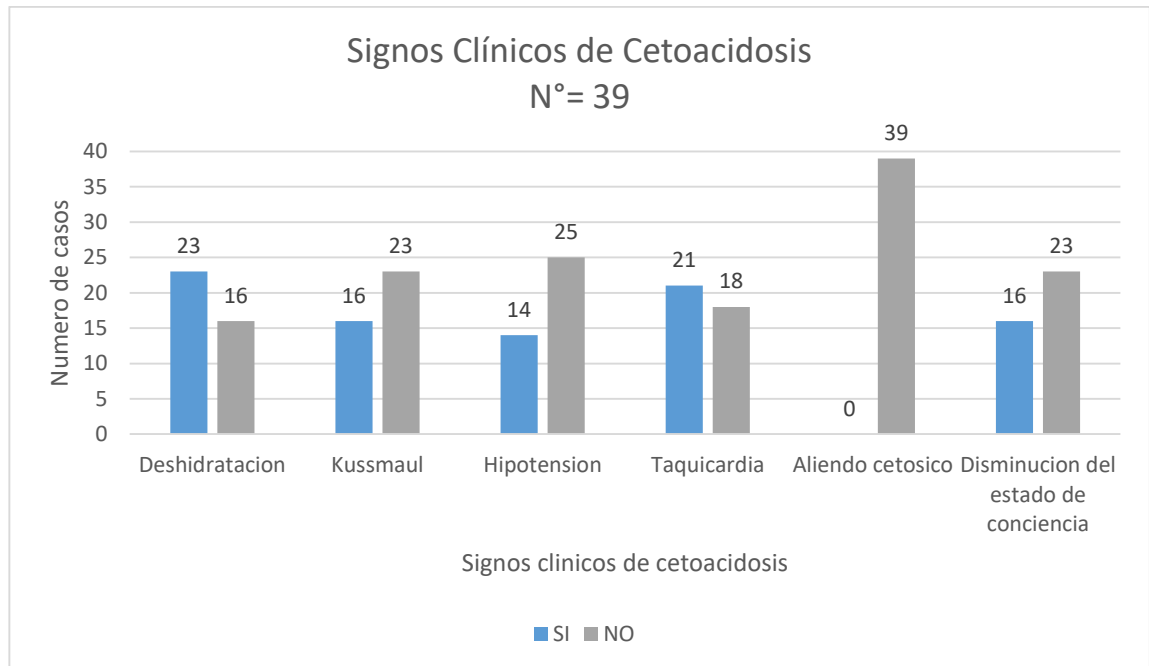
**Grafica N°1: SÍNTOMAS CLÍNICOS DE CETOACIDOSIS.**



**Fuente:** Base de datos. Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022

En el presente grafico se puede observar que la mayoría de los pacientes no presentaron los síntomas clínicos de cetoacidosis, sin embargo, los síntomas que más se presentaron fueron vómitos en 23 pacientes y dolor abdominal en 13 pacientes, seguido de poliuria con reportado en 11 pacientes, polidipsia en 9 pacientes y solamente 6 pacientes describió la pérdida de peso como parte de su sintomatología.

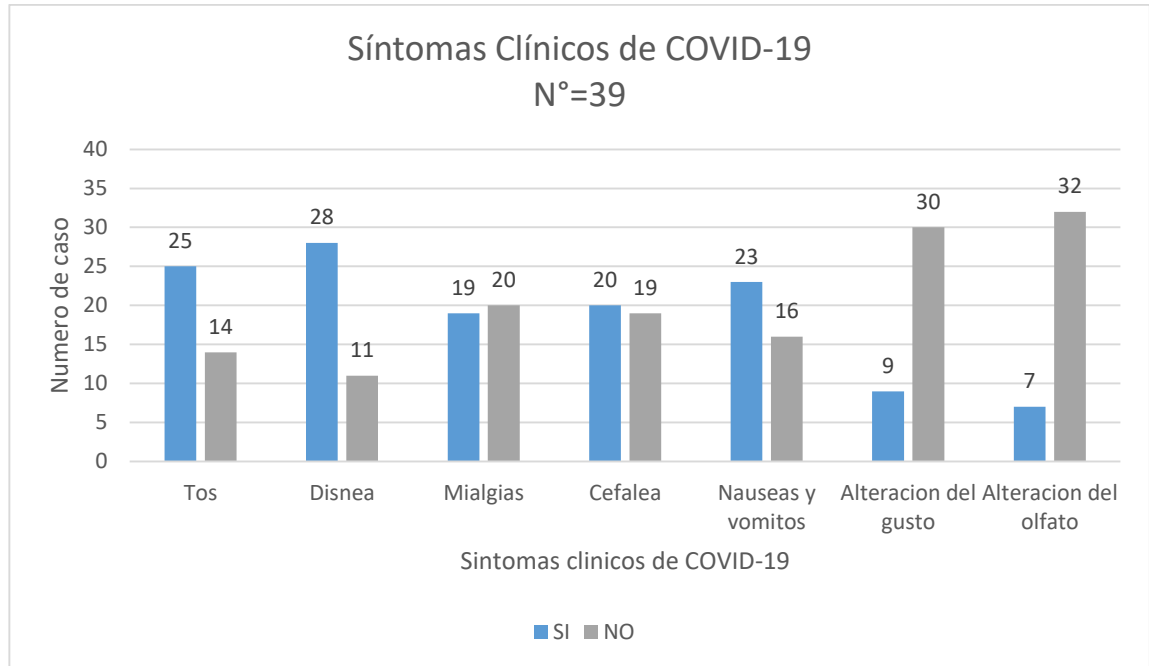
**Grafica N°2: SÍGNOS CLÍNICOS DE CETOACIDOSIS.**



**Fuente:** Base de datos. Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022

En la presente tabla, se observa que la deshidratación fue el signo clínico que más se pudo observar en la población estudiada presente en 23 casos, seguido de taquicardia reportada en 21 casos, posteriormente se reportó la respiración de Kussmaul y la alteración del estado de conciencia en 16 casos cada una respectivamente. Solamente el aliento cetosico, no fue reportado en ninguno de los pacientes que consultaron en el periodo estudiado.

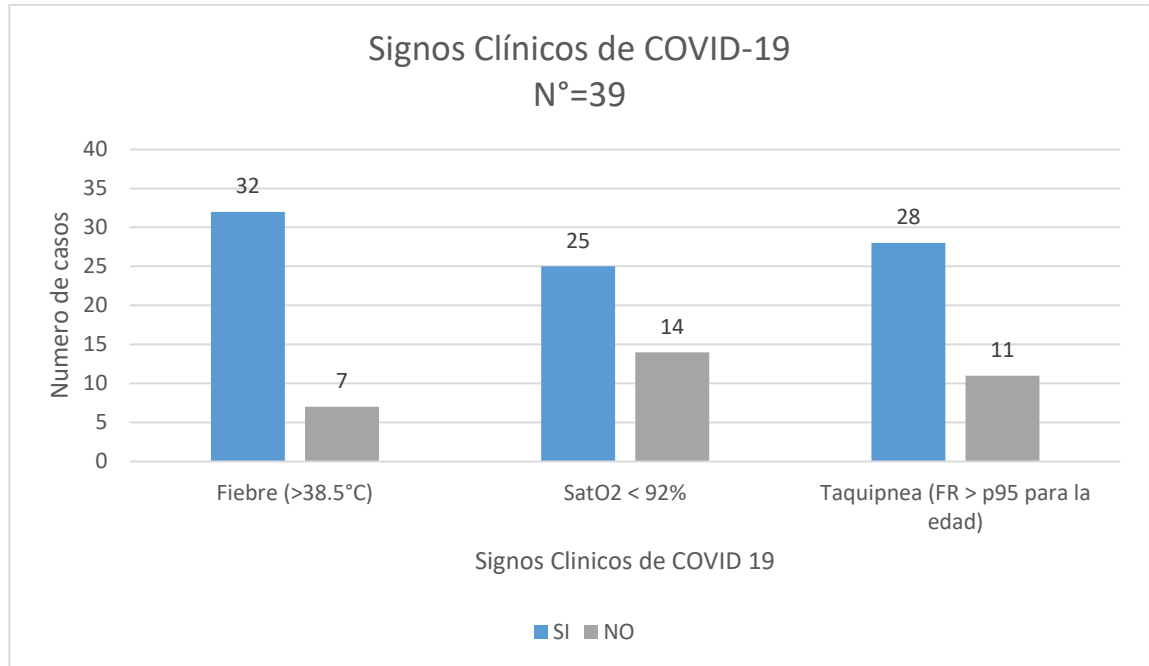
### Grafica N°3: SINTOMAS CLÍNICOS DE COVID-19



**Fuente:** Base de datos. Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022

Podemos observar que la disnea, fue el síntoma más representativo de los pacientes estudiados presentado en 28 de los 39 pacientes evaluados, seguido de la tos presentado por 25 pacientes, posteriormente las náuseas y vómitos fueron presentados en 23 pacientes, la cefalea fue reportada en 20 de los casos de este estudio; así mismo, las alteraciones del gusto y del olfato fueron presentados 9 y 7 pacientes respectivamente.

#### Grafica N°4: SIGNOS CLÍNICOS DE COVID-19



**Fuente:** Base de datos. Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022

La fiebre fue uno de los signos más reportados en los pacientes presente en 32 casos, además, la saturación por debajo de 92%, fue presentada 25 pacientes, así mismo la taquipnea fue reportada por 28 de los pacientes estudiados.

**Objetivo 3:** Exponer los factores de riesgo que presentaron los pacientes que debutaron con cetoacidosis diabética y COVID-19

**Tabla N°5: FACTORES DE RIESGO.**

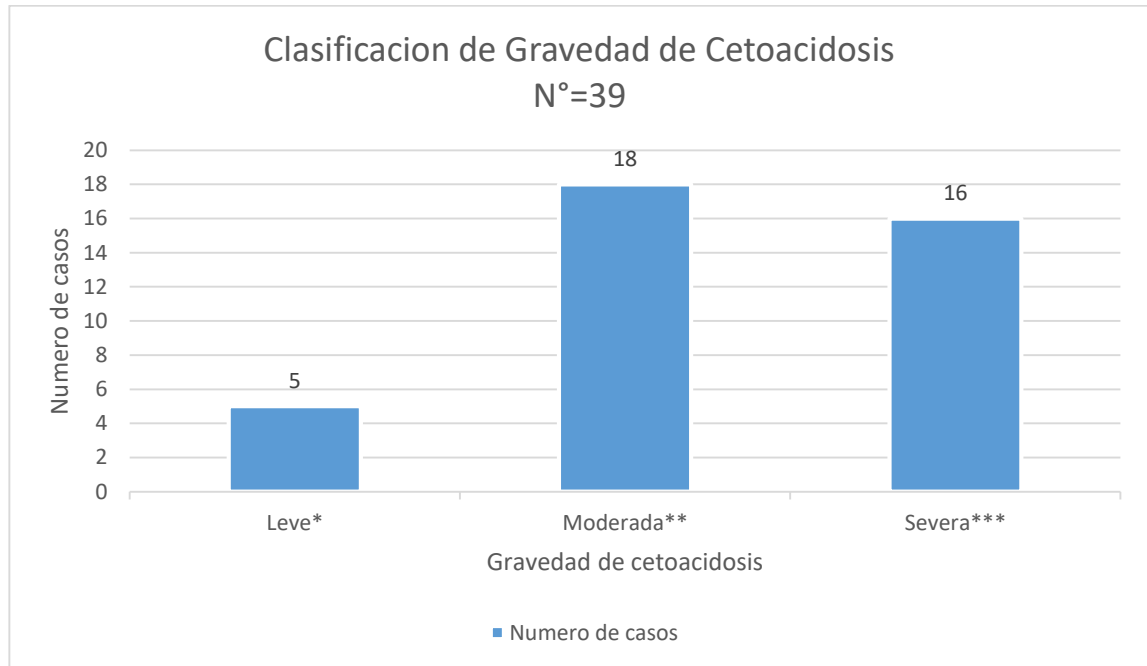
Factores de riesgo	Número de Casos	Tipo
Infección activa	25	Síntomas respiratorios.
	1	Infección de vías urinarias

**Fuente:** Base de datos. Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022

Con respecto al apartado de factores de riesgo, 25 de los 39 pacientes evaluados en este estudio se reportaron con síntomas respiratorios, además, 1 caso fue reportado con infección de vías urinarias. No se reporta, en el expediente clínico, la presencia de estrés físico, psíquico o social. No se reportaron antecedentes de pancreatitis.

**Objetivo 4:** Relacionar la gravedad del cuadro de cetoacidosis con la gravedad del cuadro de COVID-19.

**Grafica N°5: CLASIFICACION DE GRAVEDAD DE CETOACIDOSIS DIABETICA**



\*Leve: ( $ph < 7.3$ ,  $HCO_3 < 15mmol/L$ )

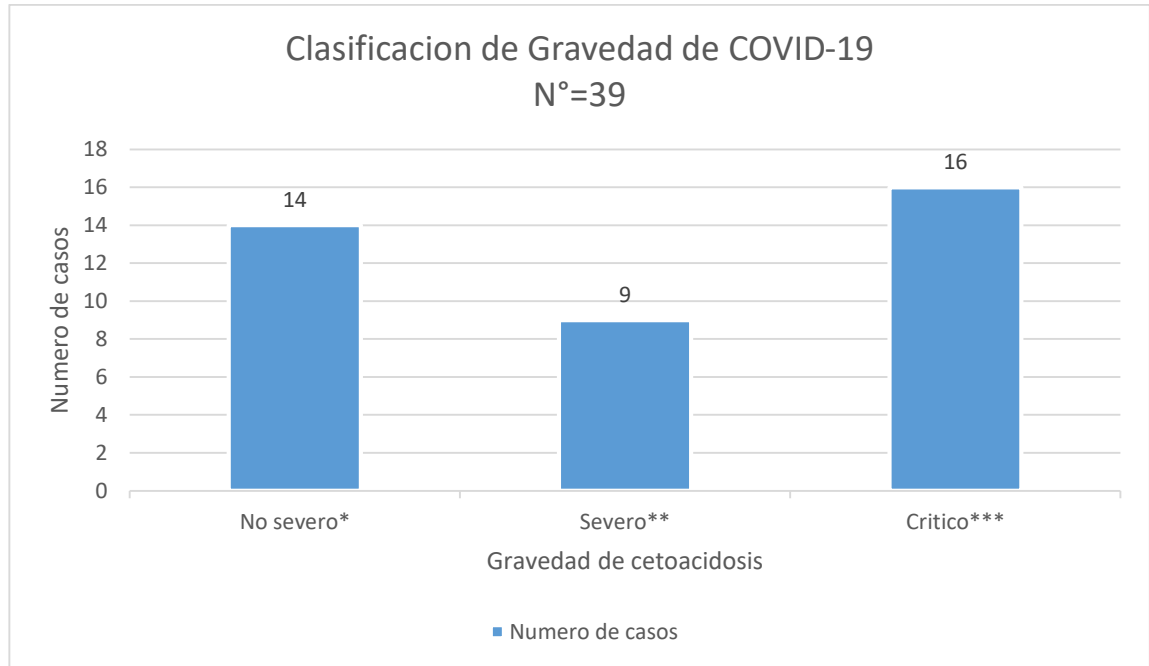
\*\*Moderada: ( $ph < 7.2$ ,  $HCO_3 < 10mmol/L$ )

\*\*\*Severa: ( $ph < 7.1$ ,  $HCO_3 < 5mmol/L$ )

**Fuente:** Base de datos. Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022

Con respecto a la gravedad del cuadro de cetoacidosis, la mayoría de pacientes presento un cuadro de cetoacidosis moderada presentado en 19 pacientes. 16 pacientes desarrollo un cuadro grave de cetoacidosis y solo 5 pacientes presentaron cuadro de cetoacidosis leve.

## Grafica N°6: CLASIFICACION DE GRAVEDAD DE COVID-19



\*No severo: Ausencia de signos de severidad o enfermedad crítica.

\*\*Severo: Saturación menor a 90% en aire ambiente, signos de neumonía.

\*\*\*Crítico: necesidad de soporte vital, síndrome de distress respiratorio, sepsis, choque séptico

**Fuente:** Base de datos. Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022

Con respecto a la gravedad del cuadro de COVID-19, se puede observar que la mayoría de pacientes (16) presento un cuadro critico de COVID-19 requirieron ventilación mecánica; 9 pacientes presento un cuadro severo de COVID-19 y 14 pacientes no presento un cuadro severo o critico de COVID-19.

## **Prueba de Hipótesis**

### **Hipótesis planteadas:**

#### **A. Hipótesis alternativa ( $H_a$ )**

Los pacientes con cuadro de cetoacidosis diabética e infección por COVID-19 presentan cuadros clínicos más severos y mayor morbimortalidad.

#### **B. Hipótesis nula ( $H_0$ )**

Los pacientes con cuadro de cetoacidosis diabética e infección por COVID-19 no presentan cuadros clínicos más severos y no presentan mayor morbimortalidad.

### **Metodología de la Prueba**

Para contrastar las hipótesis, se analizaron los datos relacionados con la gravedad de CAD y COVID-19, utilizando las clasificaciones establecidas para ambas condiciones. Se realizaron cruces de variables entre los niveles de gravedad.

### **Resultados**

#### Gravedad de CAD:

- CAD leve: 5 pacientes (12.8%)
- CAD moderada: 18 pacientes (46.2%)
- CAD severa: 16 pacientes (41%)

#### Gravedad de COVID-19:

- No severo: 14 pacientes (35.9%)
- Severo: 9 pacientes (23.1%)
- Crítico: 16 pacientes (41%)

### Relación entre CAD severa y COVID-19 crítico:

Todos los pacientes con CAD severa (n=16) presentaron un cuadro crítico de COVID-19, indicando una correlación directa entre estas dos variables.

Se utilizó una tabla de doble entrada para evaluar la relación entre la gravedad de CAD y la gravedad de COVID-19:

**Tabla N°6: RELACION DE GRAVEDAD DE CUADRO DE CETOACIDOSIS Y COVID-19**

Gravedad de COVID-19	CAD no Severa (n=23)	CAD Severa (n=16)	Total
No crítico	23	0	23
Crítico	0	16	16
<b>Total</b>			<b>39</b>

**Fuente:** Base de datos. Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022

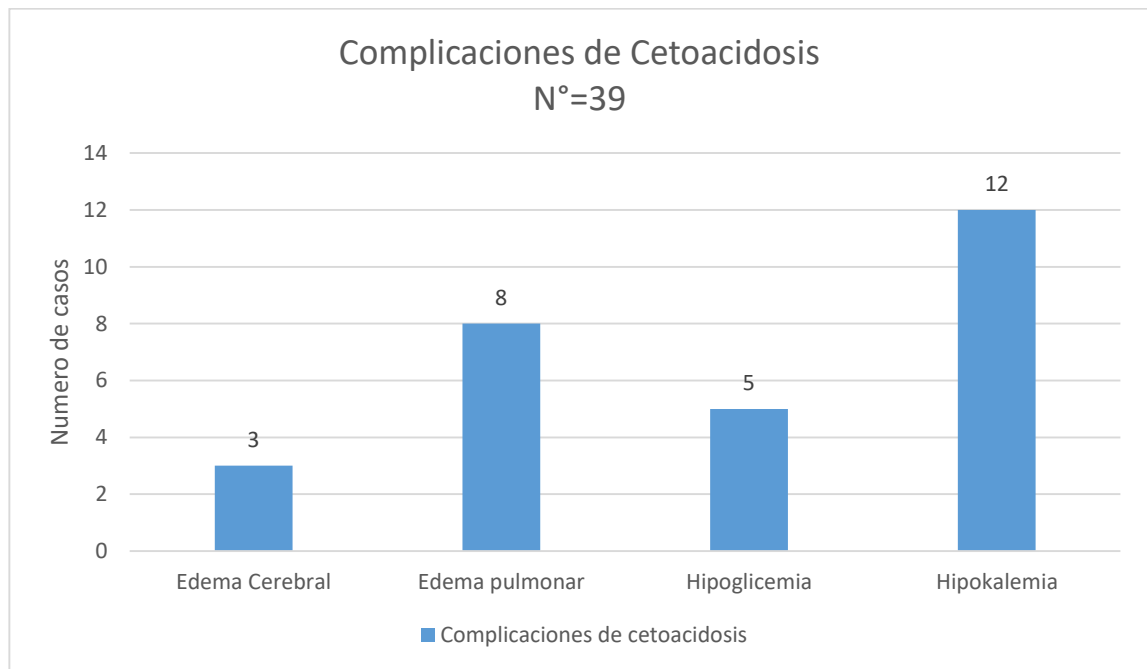
La relación observada muestra que todos los casos críticos de COVID-19 se asociaron exclusivamente a CAD severa. Este patrón respalda la hipótesis alternativa.

### Conclusión de la Prueba de Hipótesis

Con base en los resultados, la hipótesis nula ( $H_0$ ) es rechazada y se acepta la hipótesis alternativa ( $H_a$ ). Confirmando que los pacientes con CAD e infección por COVID-19 presentan cuadros clínicos más severos.

**Objetivo 5:** Identificar las complicaciones de los pacientes que debutaron con cetoacidosis diabética e infección por COVID-19

**Grafica N°7: COMPLICACIONES DE CETOACIDOSIS DIABETICA**



**Fuente:** Base de datos. Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022

Con respecto a las complicaciones presentadas por la población estudiada, 12 pacientes presentaron hipocalemia como complicaciones más frecuente, seguida de edema pulmonar, siendo reportada en 8 de los casos; la hipoglicemia se presentó en 5 pacientes del estudio y el edema cerebral fue reportado en 3 pacientes. Otras complicaciones como trombosis, hipercalemia o fenómenos de hipercoagulabilidad no fueron reportados en la población estudiada.

**Tabla N°7: SECUELAS**

<b>Secuelas</b>	<b>N° de Casos</b>
Neurológicas	4
Cardiovasculares	0
Renales	0
<b>Total de población</b>	<b>39</b>

**Fuente:** Base de datos. Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022

Con respecto a la presencia de secuelas, solo 4 pacientes presentan secuelas neurológicas. En el resto de pacientes no se reportan secuelas cardiovasculares o renales.

## **IX. DISCUSION DE RESULTADOS**

En el estudio realizado, la mayoría de los pacientes fueron preadolescentes, destacando los grupos de 9-13 años como las edades más representadas; lo que coincide con los datos presentados en la revisión de base de datos realizada por la CDC, en la base de IQVIA se presentó una media de edad de 12.3 años de pacientes con COVID-19 y diagnóstico de nuevo cuadro de DM (5). Así mismo, aunque la distribución por sexo mostró una proporción de 1:1.17, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa, igualmente presentada en dicha revisión donde el 50.1% de los casos eran presentados por el sexo femenino (5). En términos de procedencia, el 51.3% de los pacientes procedían de San Salvador, reflejando una concentración de casos en la zona urbana, posiblemente por una mayor accesibilidad a centros de salud. Esta distribución geográfica resalta la importancia del impacto de la cetoacidosis diabética y las infecciones por COVID-19 en este departamento.

En el análisis clínico, al reportar los síntomas clínicos clásicos presentados en pacientes con CAD, se pudo observar que los vómitos (59%) y el dolor abdominal (33%) fueron los más frecuentes, mientras que los signos clínicos que más se presentaron fueron la deshidratación (59%) y la taquicardia (54%). La ausencia de aliento cetosico en todos los casos evaluados fue un hallazgo inesperado, que podría relacionarse con la metodología de registro clínico. Con respecto al reportar los síntomas presentados en el cuadro clínico de COVID-19, la disnea (72%) y la fiebre (82%) se presentaron como síntomas principales, y la taquipnea (72%) se destacó entre los signos. Esto coincide con los datos presentados por Caio Oliveira y colaboradores (4) donde en su reportan que los síntomas que se presentaban en los casos revisados, la fiebre, los vómitos y la disnea eran síntomas predominantes. Es importante destacar que 41% de los pacientes se reportó con respiración de Kussmaul, contrastando con el 72% de pacientes reportado con taquipnea, dando a entender que pudo existir un traslape de la sintomatología presentada por los pacientes.

Estos datos refuerzan la importancia de considerar síntomas gastrointestinales como indicadores tempranos de CAD, además este patrón es consistente con los casos severos de COVID-19 en pediatría y sugiere una interacción bidireccional: el COVID-19 podría haber exacerbado el desequilibrio metabólico de la CAD, mientras que la CAD podría haber aumentado la vulnerabilidad a complicaciones respiratorias.

El 64% de los pacientes presentó infección respiratoria activa al momento del ingreso, lo que resalta el papel del COVID-19 como desencadenante principal del debut en CAD. Sorprendentemente, no se documentaron otros factores de riesgo como estrés físico o antecedentes de pancreatitis en los expedientes. Este vacío en la documentación clínica limita el análisis de otras variables que podrían contribuir al desarrollo de CAD en pacientes pediátricos y subraya la necesidad de un registro más exhaustivo en futuras investigaciones.

La mayoría de los pacientes presentó CAD moderada (49%) o severa (41%), mientras que el cuadro de COVID-19 fue predominantemente no severo (64%). Sin embargo, los casos de COVID-19 crítico (41%) se asociaron con mayor frecuencia a CAD severa, lo que sugiere una relación sinérgica en estos cuadros más graves. Esta correlación directa, apoya la hipótesis de que la interacción entre el SARS-CoV-2 y el metabolismo de la glucosa exagera la gravedad de ambas condiciones. Estudios previos han demostrado que el virus SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE2, presente en los islotes pancreáticos, para su entrada celular. Este mecanismo puede provocar daño directo en las células  $\beta$ , disminuyendo la producción de insulina y exacerbando la hiperglucemia.(4)

Además, se plantea que la tormenta de citoquinas generada por la infección viral incrementa la resistencia a la insulina y activa mecanismos inflamatorios que precipitan el estado de CAD. Este fenómeno podría explicar por qué algunos pacientes con buen control glucémico previo desarrollan CAD durante la infección

por COVID-19. (6). Para evaluar la asociación entre estas variables, se realizó una prueba de chi-cuadrado, dando como resultado:

- **Valor de chi-cuadrado ( $\chi^2$ ): 39.0**
- **Grados de libertad (dof): 1**
- **Valor p:  $4.24 \times 10^{-10}$**
  
- **Frecuencias esperadas:**
  - CAD no severa y COVID-19 no crítico: 13.56
  - CAD severa y COVID-19 no crítico: 9.44
  - CAD no severa y COVID-19 crítico: 9.44
  - CAD severa y COVID-19 crítico: 6.56

Dado que el valor p es extremadamente bajo ( $p < 0.05$ ), se rechaza la hipótesis nula, indicando una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad de CAD y la gravedad de COVID-19.

Estos resultados subrayan la importancia de la vigilancia y control metabólico estrecho en pacientes con COVID-19, asimismo, la búsqueda de infección por COVID-19 en aquellos pacientes con CAD.

La sobrevida fue alta en esta población, ya que no se registró mortalidad en la población estudiada, aunque el 31% de los pacientes presentó hipocalcemia como complicación más frecuente. También se documentaron casos de edema pulmonar (20%) y edema cerebral (8%), lo que refleja la gravedad del cuadro metabólico y sus posibles complicaciones agudas. La ausencia de fenómenos trombóticos o de hipercoagulabilidad en esta cohorte podría estar relacionada con diferencias fisiopatológicas, pero se necesitan estudios adicionales para confirmar esta observación.

En cuanto a las secuelas, el 10% de los pacientes presentó compromiso neurológico, lo que resalta la importancia del seguimiento a largo plazo para identificar posibles déficits cognitivos o motores. La ausencia de secuelas cardiovasculares o renales es alentadora, pero debe interpretarse con cautela debido al tamaño de muestra limitado.

## **X. CONCLUSIONES**

La mayoría de los pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética (CAD) e infección por COVID-19 tenían entre 9 y 13 años, con una distribución equitativa entre sexos. El departamento de San Salvador concentro la mayor cantidad de casos, lo que podría reflejar barreras en el acceso a servicios de salud oportunos o falta de educación en saber cuándo consultar.

Disnea, fiebre, vómitos y dolor abdominal fueron los síntomas principales reportados. Esto evidencia que la coexistencia de ambas patologías intensifica la carga clínica.

La infección respiratoria activa, presente en el 64% de los casos, fue el principal factor desencadenante identificado. No se documentaron comorbilidades adicionales, lo que podría estar relacionado con limitaciones en el registro de antecedentes en los expedientes médicos.

Existe una correlación directa entre la gravedad de casos de CAD severa y COVID-19, lo que sugiere una interacción significativa entre ambas condiciones en los casos más graves.

Aunque la mayoría de los pacientes sobrevivió, las complicaciones metabólicas como hipocalcemia y edema pulmonar fueron comunes, y el 10% desarrolló secuelas neurológicas. Esto subraya la necesidad de un seguimiento a largo plazo para estos pacientes.

## **XI. RECOMENDACIONES**

Establecer campañas educativas dirigidas a la población y al personal de salud sobre los signos y síntomas iniciales de la diabetes mellitus tipo 1 y la CAD, especialmente en zonas urbanas con alta incidencia de casos.

Implementar guías estandarizadas en hospitales pediátricos para el manejo conjunto de CAD e infección por COVID-19, con énfasis en la estabilización metabólica, el control de síntomas respiratorios y la prevención de complicaciones agudas.

Diseñar programas de seguimiento multidisciplinarios para pacientes que han presentado CAD y COVID-19, con evaluación periódica de posibles secuelas neurológicas, metabólicas y cardiovasculares.

Mejorar la documentación en expedientes médicos, incorporando información sobre antecedentes personales, factores psicosociales y otros posibles desencadenantes, lo que permitirá un análisis más detallado en investigaciones futuras.

Promover estudios multicéntricos con mayor tamaño de muestra y análisis longitudinales para comprender mejor las interacciones entre CAD e infecciones virales, como el COVID-19, y evaluar el impacto de las intervenciones tempranas en la morbilidad y mortalidad.

## Bibliografía

1. Tasker RMK&JSG&NB&SSS&RC. Nelson. Tratado de Pediatría. 21st ed. Elsevier , editor. Barcelona, España: Elsevier; 2020.
2. Mayer-Davis EJARKCJDDNBCXGPAaMEC. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(27).
3. Mayer-Davis EJ LJDDea. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012.. *N Engl J Med*. 2017; 376(15).
4. Caio Oliveira de Sá-Ferreira CHMdCJCWGC. Diabetic ketoacidosis and COVID-19: what have we learned so far? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021; 322(E44-E53).
5. Barret CKAAPCWe. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged >
6. Chamorro-Pareja N PSAJHJC. Unexpected high mortality in COVID-19 and diabetic ketoacidosis. *Metabolism*. 2020; 110(154301).
7. Dabelea D MDESSea. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014; 311(17).
8. Patterson CC DGGEGASGEDSG. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009; 373(15).
9. Lim S BJKHSNM. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021; 17(11-30).
10. Luján GGPL. COVID-19 Fisiopatología y diabetes mellitus. *Rev Endocrin*. 2020; 7(2).
11. López DKB. COMPLICACIONES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE URGENCIAS HGZ 20. Tesis. Puebla de Zaragoza: IMSS, Urgencias Médico Quirúrgicas.
12. Barski L SIBYea. Optimal management site of hospitalization for patients with diabetic ketoacidosis.. *Curr Res Diabetes Obes*. 2018; 5.
13. Díaz-Castrillón FTMA. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina & Laboratorio*. 2020; 24(3).

14. Somsen GA vRCKSBRBD. Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARSCoV-2 transmission. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(7).
15. OMS. Transmisión del SARS-CoV-2: repercusiones sobre las precauciones en materia de prevención de. En: *Reseña científica Ginebra*; 2020
16. Kimball A HKAMJATJSKea. Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility - - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly.* 2020; 69(13).
17. OMS. Actualización epidemiológica semanal de COVID-19. Publicado el 30 de noviembre de 2021. 2021.
18. Salud OPdIS/OMdl. Enfermedad por Coronavirus (COVID-19) Washington, D.C.: OPS/OMS; 2021.
19. OMS. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). En: *Report-86 Ginebra, Suiza*; 2020
20. Guan Wj NZHYLWOCH. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020.
21. OMS. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales. En: ; 2021 p. 8-10.
22. Liguoro I PCBMFMPANAea. SARS-COV-2 infection in children and. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(7).
23. Kaushik A GSSMSSVS. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(11).
24. Xu Z SLWYZJHLZCLSZPLHZLTYBCGTSJXPDJZJWF. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4).
25. Shintaro Hojyo MUKTRHYTMMTH. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen.* 2020; 40(37).
26. Cuschieri S GS. COVID-19 and diabetes: the why, the what. *J Diabetes Complications.* 2020; 34(107637).
27. Singh AK GRGAMA. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(303-310).
28. Sathish T TRCMZP. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab.* 2021; 47(101204).

29. Yang JK LSJXGL. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010; 47(193-199).
30. Li J WXCJZXHDA. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(1935-1941).
31. Alkundi A MIMANSAM. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: a retrospective single centre study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 16(108263).
32. Pasquel FJ TKWHCSGRFMDGVPMAGUNKG. Clinical outcomes in patients with isolated or combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state: a retrospective, hospital-based cohort study. *Diabetes Care.* 2020; 43(349-357).
33. OMS. Criterios para poner fin al aislamiento de los pacientes de COVID-19. En: *Reseña Científica Ginebra*; 2020
34. Xu Z SLWYZJHLZCLSZPLHZLTYBCGTSJXPDJZJWF. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4).
35. Jose R,yMA. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020; 8(6).
36. Inmunología. JDdISEd. Información sobre Covid-19. En: *Información sobre Covid-19*; 2020 p. 1-8.
37. Opoka V,GE,yRJ. Could hemophagocytic lymphohistiocytosis be the core issue of severe COVID-19 cases?. *BMC Medicine.* 2020; 18(1).
38. Webb BJ,PID,JP,HD,HB,SA,SM. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *The Lancet Rheumatology.* 2020.
39. Laron Z LHWlea. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations. *Isr Med Assoc J.* 2005;7(6): 381–384.. 2005; 7(6).
40. Kahn HS MTClea. Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. youth: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care.* 2009; 32(11).
41. Álvarez LC LJVGea. Causas principales para el desarrollo de crisis hiperglucémicas en pacientes con diabetes mellitus en la Secretaría crisis hiperglucémicas en pacientes con diabetes mellitus en la Secretaría del Distrito Federal. *Fac Med UNAM.* 2008; 51.

42. Machado D LM. Uso del bicarbonato de sodio en las urgencias hiperglucémicas diabéticas. *Finlay*. 2013; 1(15).
43. Barski L SIBYea. Optimal management site of hospitalization for patients with diabetic ketoacidosis. *Curr Res Diabetes Obes J*. 2008; 1(10).
44. Garcia Alonso LPFSYFS. Aumento de la cetoacidosis diaetica: consecuencia de la pandemia de COVID-19. *Rev Esp Endocrinol Pediar*. 2022; 13(1).



Anexo N°1

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
ESPECIALIDADES MÉDICAS



HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS  
BENJAMIN BLOOM

HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM

CUESTIONARIO

**Tema:** Covid-19 y Pacientes Diabéticos que Debutaron con Cetoacidosis Diabética en Hospital Nacional De Niños Benjamín Bloom de 01/Enero/2020 A 31/ Diciembre/2022.

**Objetivo General:** Analizar la infección por COVID-19 en los pacientes diabéticos que debutaron con un cuadro de cetoacidosis diabética en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo de 1 de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2022

Año de ingreso: \_\_\_\_\_

<b>Características sociodemográficas</b>			
<b>Edad</b>		<b>Sexo</b>	
<b>Origen de consulta domiciliario</b>		<b>Origen de consulta hospitalario</b>	
<b>Comorbilidad asociada</b>	Enfermedad neurológica	Si No	¿Cuál?
	Enfermedad renal	Si No	¿Cuál?
	Enfermedad metabólica	Si No	¿Cuál?
	Infección por COVID-19	Si No	Tiempo de inicio

<b>Síntomas de cetoacidosis diabética</b>	<b>Signos clínicos de cetacidosis diabética</b>	<b>Síntomas de COVID-19</b>	<b>Signos clínicos de COVID-19</b>
Polidipsia (Si o no)	Deshidratación (Si o no)	Tos (Si o no)	Fiebre, T°C mayor a 38.5 (Si o no)
Poliuria (Si o no)	Respiración de Kussmaul (Si o no)	Disnea (Si o no)	Saturación de O2 menor a 92% (Si o no)

Pérdida de peso (Si o no)	Hipotensión, tensión arterial por debajo de percentil 5 (Si o no)	Mialgias (Si o no) Cefalea (Si o no)	Taquicardia, frecuencia cardíaca encima percentil 5 (Si o no)
Dolor abdominal (Si o no)	Taquicardia, frecuencia cardíaca encima percentil 5 (Si o no)	Náuseas y vómitos (Si o no) Diarrea (Si o no)	
Vómitos (Si o no)	Aliento cetosico (Si o no)	Alteración del olfato (Si o no)	
	Disminución del estado de conciencia (Si o no)	Alteración del gusto (Si o no)	

<b>Factores de Riesgo</b>			
Infección activa	Si, No	¿Qué tipo? ¿Cuáles síntomas presentó? Tiempo de consulta ¿Recibió tratamiento previo?	
Antecedentes de estrés	Si, No	Tipo de estrés ¿Físico, psíquico, social?	
Uso de fármacos	Si, No	¿Cuál?	
Antecedente de pancreatitis	Si, No	Fecha de caso Tratamiento	

Enfermedad metabólica asociada	Si, No	Tipo de enfermedad Fecha de diagnóstico	
--------------------------------	-----------	--	--

<b>Clasificación de cetoacidosis</b>	
Gravedad de cetoacidosis	Leve. (ph <7.3, Bicarbonato <15mmol/L)
	Moderado. (ph <7.2, Bicarbonato <10 mmol/L)
	Severo. (ph <7.1, Bicarbonato <5 mmol/L)

<b>Identificar sobrevida</b>			
Complicaciones	¿Qué tipo?	Trombosis	Si o no
		Hipercoagulabilidad	Si o no
		Edema cerebral	Si o no
		Edema pulmonar	Si o no
		Hipoglicemia	Si o no
		Hipokalemia	Si o no
		Hiperkalemia	Si o no
		Necesidad de ventilación mecánica	Si o no Si la respuesta es sí, ¿Cuántos días?
Mortalidad	Si o no		
Secuelas	Deficit neurológico	Si o no	
	Daño cardiovascular	Si o no	
	Enfermedad renal crónica	Si o no	

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente protocolo de investigación se clasifica como una investigación categoría 1: investigación que no implica un riesgo mayor al mínimo, entendiendo como riesgo mínimo en que la probabilidad y la magnitud del daño o malestar anticipado en la investigación no son mayores en sí mismos que los que se encuentran habitualmente en la vida cotidiana o durante la realización de pruebas de laboratorio o exámenes físicos o psicológicos de rutina, según *The U.S. Department of Health and Human Services*

El presente estudio pretende actuar en beneficio del paciente, promoviendo el bienestar y los manejos adecuados según dicta la medicina basada en evidencia. No se pretende retrasar o evitar el manejo adecuado de los pacientes, ni producir daño. Por lo anteriormente expuesto no existe riesgo ético para el desarrollo de la investigación, sin embargo, el investigador se compromete a cumplir con los principios éticos, descritos a continuación, utilizando los datos con fines estrictamente relacionados al cumplimiento de los objetivos de esta investigación.

### **Principio de Autonomía.**

El principio de autonomía se aplicará en el uso de la información contenida en el expediente, en términos del respeto por las personas y su información relativa a la salud y datos de carácter personal.

### **Principio de Beneficencia.**

La finalidad del estudio es beneficiar a los pacientes promoviendo el bienestar y los manejos adecuados según dicta la medicina basada en evidencia, a su vez a nivel institucional para que sea un referente para el personal médico con la finalidad de brindar una mejor atención a los pacientes y a tomar las mejores decisiones en torno a sus tratamientos, por ultimo para el equipo investigador resultara una experiencia de investigación y formación profesional muy importante ya que aproximará la base teórica con la práctica.

### **Principio de No Maleficencia.**

No habrá ningún riesgo, ni maleficencia al paciente, ya que al tratarse de un estudio analítico se trabajará con los datos de los expedientes de los pacientes ingresados con la estricta finalidad de analizar la infección por Covid-19 en los pacientes diabéticos con cuadro de cetoacidosis diabética.

### **Confidencialidad.**

La presentación de los datos recolectados será de forma anónima, a través del expediente clínico, no se utilizarán los nombres de los pacientes para tabular datos, únicamente su número de expediente como campo de clave, por ejemplo:

- Paciente 1, ingreso año 2020: 0012020
- Paciente 10, ingreso año 2021: 0102021
- Y así, sucesivamente...

Se resguardará en todo momento la identidad del paciente, los instrumentos de medición únicamente serán manejados por el investigador así también el procesamiento de los datos.

### **Principio de Justicia.**

En el desarrollo de la investigación se garantizará ofrecer un trato justo a la información contenida en el expediente de cada paciente. El principio de justicia determinará la selección de los expedientes sin acepciones relacionadas al grupo social al que pertenecen. Habrá una distribución equitativa de los medios de que se disponen para garantizar un trato justo.

Para poder recolectar la información se solicitará previa autorización del departamento de Documentos Médicos (ESDOMED) y el comité de ética nacional, mediante un escrito en el cual irá detallado de forma precisa la finalidad del estudio, la información que se recolectará del paciente, los beneficios de la participación de estos, y la forma en que se presentarán los datos.

## PRESUPUESTO

El presente trabajo de investigación será financiado completamente por el investigador.

Se considera que el estudio tendrá los siguientes costos:

<b>Gastos</b>	<b>Presupuesto</b>
Costos por papelería utilizada para la presentación física de protocolos e informes	\$ 100.00
Costos por papelería utilizada para la realización de cuestionarios	\$ 50.00
Costos por uso de programas de Microsoft Office	\$ 50.00
Costos con relación al tiempo destinado a la realización de la investigación	\$ 200.00
Costo de equipo informático para la realización de la investigación	\$850.00
<b>TOTAL</b>	<b>\$1250.00</b>

Se cuenta con un presupuesto inicial de \$1250.00; presupuesto que puede variar a medida que se realice la investigación.

### Operacionalización de variables.

**Objetivo 1:** Establecer las características sociodemográficas y epidemiológicas de los pacientes que se diagnosticaron con diabetes mellitus, que debutaron con cetoacidosis diabética y COVID-19

Variable	Definición operacional	Indicadores	Valores	Tipo de variable
Edad	Tiempo cronológico desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Promedio Mediana Rangos intercuartílicos	Años Meses Días	Continúa, cuantitativa, politómicas
Sexo	Características físicas y fisiológicas que definen al paciente pediátrico como masculino, femenino o indeterminado	Porcentaje	Masculino Femenino	Cualitativas, nominales
Origen domiciliario	Departamento de dónde procede el paciente sujeto de estudio, según los 14 departamentos de El Salvador	Porcentaje	Departamento de origen de El Salvador	Cualitativa, nominal, politómica
Origen hospitalario	Hospital o Centro de salud de dónde viene referido el paciente sujeto de estudio	Porcentaje	Hospital o Centro de salud	Cualitativa, nominal, politómica
Comorbilidad Asociada	Tipo de alteración del funcionamiento normal del paciente pediátrico, sistémico o con afectación localizada presentada	Porcentaje de pacientes con enfermedad	Enfermedad neurológica Cardiopatía Enfermedad renal Enfermedad metabólica Infección por COVID-19	Cualitativa, nominal, politómica

**Objetivo 2:** Describir el cuadro clínico que presentaron los pacientes diabéticos que debutaron con cuadro de cetoacidosis diabética con COVID-19.

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Valores</b>	<b>Tipo de variable</b>
Síntomas de Cetoacidosis diabética	Cualquier fenómeno anormal funcional o sensitivo, percibido por el enfermo, indicativo de una enfermedad	Porcentaje	Polidipsia (Si o no) Poliuria (Si o no) Pérdida de peso (Si o no) Dolor abdominal (Si o no) Vómitos (Si o no)	Cualitativa, dicotómica
Signos clínicos de cetoacidosis diabética	Cualquier fenómeno anormal o funcional, que puede ser percibido por el observador, indicativo de una enfermedad	Porcentaje	Deshidratación (Si o no) Respiración de Kussmaul (Si o no) Hipotensión, tensión arterial por debajo de percentil 5 (Si o no) Taquicardia, frecuencia cardiaca por encima del percentil 5 (Si o no) Aliento cetosico (Si o no) Disminución del estado de conciencia (Si o no)	Cualitativa politómica

Síntomas de COVID-19	Cualquier fenómeno anormal funcional o sensitivo, percibido por el enfermo, indicativo de una enfermedad	Porcentaje	Tos (Si o no) Disnea (Si o no) Mialgias (Si o no) Cefalea (Si o no) Náuseas y vómitos (Si o no) Diarrea (Si o no) Alteración del olfato (Si o no) Alteración del gusto (Si o no)	Cualitativa, dicotómica
Signos clínicos COVID-19	Cualquier fenómeno anormal o funcional, que puede ser percibido por el observador, indicativo de una enfermedad	Porcentaje	Fiebre, T°C mayor a 38.5 (Si o no) Saturación de O2 menor a 92% (Si o no) Taquicardia, frecuencia cardiaca por encima del percentil 5 (Si o no)	Cualitativa politómica

**Objetivo 3:** Exponer los factores de riesgo que presentaron los pacientes que debutaron con cetoacidosis diabética y COVID-19.

Variable	Definición operacional	Indicadores	Valores	Tipo de variable
Factores de riesgo	Cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con un aumento en la probabilidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesto a una enfermedad.	Porcentaje	<p><b>Infecciones</b> (Enfermedad causada por esta invasión de agentes patógenos.) (Si o no, ¿Cuál?)</p> <p><b>Estrés físico, psíquico o social.</b> (Sentimiento de tensión física o emocional. El estrés es la reacción de su cuerpo a un desafío o demanda.) (Si o no)</p> <p><b>Uso de fármacos</b> (Tratamiento con cualquier sustancia, diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad) (Si o no, ¿Cuál?)</p>	Cuantitativa, nominal, politómica

			<p><b>Antecedentes de pancreatitis</b>  (Diagnostico documentado de pancreatitis)  (Si o no)</p> <p><b>Enfermedad metabólica asociada.</b> (presencia documentada de un trastorno químico anormal)  (Si o no, ¿Cuál?)</p>	
--	--	--	---	--

**Objetivo 4:** Relacionar la gravedad del cuadro de cetoacidosis en relación a la gravedad del cuadro por COVID-19.

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Valores</b>	<b>Tipo de variable</b>
Gravedad de cetoacidosis diabética, según las Directrices de consenso de Práctica Clínica ISPAD 2018: Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar Hiper glucémico (2)	Intensidad o nivel de peligro que presenta este estado metabólico caracterizado por hiperglucemia, hipercetonemia y acidosis metabólica.	Porcentaje	Leve (ph <7.3, Bicarbonato <15mmol/L)	Cualitativa, nominal, politómica
			Moderado (ph <7.2, Bicarbonato <10 mmol/L)	Cualitativa, nominal, politómica
			Severo (ph <7.1, Bicarbonato <5 mmol/L)	Cualitativa, nominal, politómica

Variable	Definición operacional	Indicadores	Valores	Tipo de variable
Gravedad de infección por COVID-19, según OMS	Intensidad o nivel de peligro que presenta la infección por COVID-19	Porcentaje	<p>No severo (Ausencia de signos de severidad o enfermedad crítica)</p> <p>Severo (Saturación menor a 90% al aire ambiente, signos de neumonía, signos de distres respiratorio)</p> <p>Critico (Necesidad de soporte vital, síndrome de distres respiratorio agudo, sepsis o choque septico)</p>	<p>Cualitativa, nominal, politómica</p> <p>Cualitativa, nominal, politómica</p> <p>Cualitativa, nominal, politómica</p>

**Objetivo 5:** Identificar las complicaciones de los pacientes que se diagnosticaron como diabéticos tipo 1 que debutaron con cetoacidosis diabética.

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Valores</b>	<b>Tipo de variable</b>
Complicaciones	Presencia de eventos adversos durante el tratamiento en los pacientes que padezcan cetoacidosis diabética.	Porcentaje	Trombosis Hipercoagulabilidad. Edema cerebral Edema pulmonar Hipoglucemia Hipokalemia Hiperkalemia	Cualitativa, nominal, politomica.
Mortalidad.	Cualquier lesión que produce un desarreglo fisiológico que culmina con la muerte.	Porcentaje	Si  No	Cualitativa, nominal
Secuelas	Lesión o afección que surge como consecuencia de una enfermedad o un accidente.	Porcentaje	Déficit neurológico Daño cardiovascular Enfermedad renal crónica	Cualitativa, nominal, politomica.

## CRONOGRAMA

	2021		2022										2023			2024		
	Nov /Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	<u>May</u>	Jun	Jul	<u>Ago</u>	<u>Sep</u>	Oct	Nov	Dic	Ene- Abril	<u>May- Ago</u>	<u>Sep- Dic</u>	Ene- Jun	Jul- Dic
<i>Entrega de pregunta de investigación, FINER y PICOT. Primer borrador.</i>	■																	
<i>Entrega de pregunta de investigación, FINER y PICOT. Segundo borrador.</i>		■	■															
<i>Entrega del primer protocolo. Marco teórico</i>				■	■	■												
<i>Entrega del segundo protocolo. Metodología de investigación</i>							■	■										
<i>Entrega de protocolo completo a comité Bipartido</i>									■	■	■	■						
<i>Entrega de protocolo a comité de Ética</i>													■	■				
<i>Recolección de datos</i>														■				
<i>Análisis de datos</i>															■			
<i>Presentación de Informe final</i>																■		
<i>Defensa de Tesis</i>																		■