



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**DETERMINACIÓN DE PUNTO DE CORTE ÓPTIMO EN
GLUCOSA CAPILAR PARA DESARROLLO DE CETONURIA
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO
1 QUE ASISTEN A LA CLÍNICA DE DIABETES DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

P R E S E N T A:

DRA. CATALINA FORERO RONDEROS

TUTOR DE TESIS:

DR. CARLOS ROBLES VALDÉS

CO-TUTOR DE TESIS:

DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE


ASESOR METODOLÓGICO:

DR. ALEJANDRO GONZALEZ GARAY




MÉXICO D.F. 2010

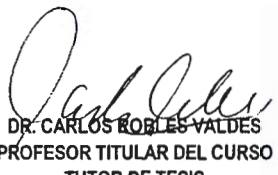
**"DETERMINACIÓN DE PUNTO DE CORTE ÓPTIMO EN GLUCOSA CAPILAR PARA DESARROLLO DE
CETONURIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 QUE ASISTEN A LA
CLÍNICA DE DIABETES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA"**



**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. CARLOS ROBLES VALDES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
TUTOR DE TESIS**



**DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE
CO-TUTOR DE TESIS**



**DR. ALEJANDRO GONZÁLEZ GARAY
ASESOR METODOLÓGICO**

TUTOR Y ASESORES

Tutor

Dr. Carlos Robles Valdés

Investigadores asociados

Dra. Nelly Altamirano Bustamante

Asesor Metodológico

Dr. Alejandro González Garay

AGRADECIMIENTOS

A mi Mamá, mi cómplice en todos mis sueños, mi modelo a seguir.

A mi Papá por su compañía y amor incondicionales.

A mi Hermano por iluminar y alegrar mi presente y mi futuro.

A mis Abuelos por ser el pilar fuerte, el ejemplo y la certeza que siempre han guiado mi vida.

A toda mi Familia, simplemente sobran las palabras.

A mis Amigos de aquí y de allá, siempre confidentes e incondicionales, gracias por todo su apoyo, consejo y cariño.

A mis Maestros, Dr. Carlos Robles Valdés, Dr. Raúl Calzada-León, Dra. María de la Luz Ruiz Reyes, Dra. Nelly Altamirano Bustamante y Dr. Alejandro González Garay, por sus enseñanzas y apoyo durante esta aventura.

A Martita por el soporte y consejo oportuno en este viaje.

ÍNDICE

| | |
|-------------------------------------|----|
| ABREVIATURAS | 5 |
| ANTECEDENTES | 6 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 16 |
| JUSTIFICACIÓN | 17 |
| PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN | 19 |
| HIPÓTESIS | 20 |
| OBJETIVOS | 21 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO | 22 |
| POBLACIÓN | 22 |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN | 22 |
| DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES | 24 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 26 |
| RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS | 26 |
| TAMAÑO DE LA MUESTRA | 27 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 28 |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS | 29 |
| FINANCIAMIENTO | 30 |
| RESULTADOS | 31 |
| DISCUSIÓN | 45 |
| CONCLUSIONES | 47 |
| BIBLIOGRAFÍA | 48 |
| ANEXOS | 51 |

ABREVIATURAS

| | |
|---|------------|
| Acetoacetato | AcAc |
| 3 β hidroxibutirato | 3HB |
| Diabetes Mellitus | DM |
| Diabetes mellitus tipo 1 | DM-1 |
| 3 hidroxil 3 metilglutaril CoA | HMG CoA |
| Nicotinamida adenina dinucleótido | NAD |
| Nicotinamida adenina dinucleótido reducida | NADH |
| HMG CoA sintetasa | mHS |
| Cetoacidosis diabética | CAD |
| Asociación Americana de Diabetes | ADA |
| Valor predictivo negativo | VPN |
| Valor predictivo positivo | VPP |
| Likelihood ratio (razón de probabilidades) | LR |
| Receiver operating characteristic | Curvas ROC |
| Internacional Society for Pediatric and Adolescent Diabetes | ISPAD |
| Norma Oficial Mexicana | NOM |
| Organización Mundial de la Salud | OMS |
| Hemoglobina glucosilada A1C | HbA1C |

“DETERMINACIÓN DE PUNTO DE CORTE ÓPTIMO EN GLUCOSA CAPILAR PARA DESARROLLO DE CETONURIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 QUE ASISTEN A LA CLÍNICA DE DIABETES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”

ANTECEDENTES

DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM-1)

La DM-1 ha sido definida como una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica resultante de daño de las células β del islote pancreático por un fenómeno auto inmune produciendo un defecto en la secreción de la insulina. En la actualidad se calcula una incidencia anual mundial 0.1 a 57.6 casos por cada 100000 habitantes dependiendo del área geográfica analizada; la ADA ha estimado que 1 de cada 400 a 600 niños padece la enfermedad, correspondiendo al 90% de todos los casos de diabetes mellitus en la edad pediátrica, específicamente en México se calcula una incidencia anual de 1.5 por cada 100000 habitantes (21, 34).

Su diagnóstico se basa principalmente en la determinación de glucosa sérica al azar mayor a 200 mg/dl asociada a síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia o polifagia), o glucosa sérica postprandial mayor de 200 mg/dl, o por determinación de glucosa en ayunas mayor a 126 mg/dl.

Su tratamiento se fundamenta en la administración de insulina para cubrir las demandas metabólicas diarias utilizando diversos tipos de insulina y esquemas de administración asociados a actividad física dirigida y educación nutricional.

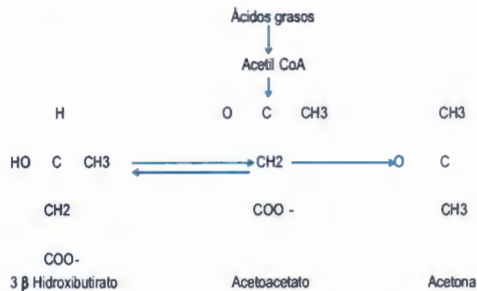
La DM-1 produce múltiples complicaciones tanto crónicas como agudas, destacándose entre ellas el compromiso visual por catarata y retinopatía diabética, falla renal e hipertensión así como la enfermedad cardiovascular y neuropatía que se presentan generalmente en adultos jóvenes o mayores.

Las complicaciones agudas son las más comunes en la edad pediátrica y corresponden a la principal causa de morbilidad y mortalidad en esta edad. Las más frecuentes son la cetoacidosis y el estado hiperosmolar siendo la cetoacidosis por amplio margen la más frecuente. El factor determinante en el inicio de la cetoacidosis es la ausencia relativa o absoluta de insulina asociada a un desbalance de las hormonas contra reguladoras que lleva a hiperglucemia, producción de cuerpos cetónicos y acidosis (23,24).

CUERPOS CETÓNICOS

Son ácidos orgánicos de cadena corta (4 carbonos) con capacidad de difusión libre a través de las membranas (1,2) (Figura 1).

Figura 1. Estructura química de los cuerpos cetónicos (1)



Los cuerpos cetónicos no existen en niveles significativos en la dieta, son sintetizados a partir del acetil CoA en el hígado convirtiéndose nuevamente a acetil CoA en los tejidos extra hepáticos (3). Los niveles de cuerpos cetónicos varían entre los individuos debido a variaciones en la tasa metabólica basal, depósitos hepáticos de glucógeno y diferencias en la movilización de aminoácidos de las proteínas musculares, fluctuando entre menos de 50µM en estados postprandiales hasta más 25mM en casos de cetoacidosis diabética (1). La relación entre 3HB y AcAc es de aproximadamente 1 a 1 en el estado postprandial alcanzando niveles hasta de 6 en ayunos prolongados, cetoacidosis diabética, hipoxia severa y enfermedad hepática terminal.

METABOLISMO DE LOS CUERPOS CETÓNICOS

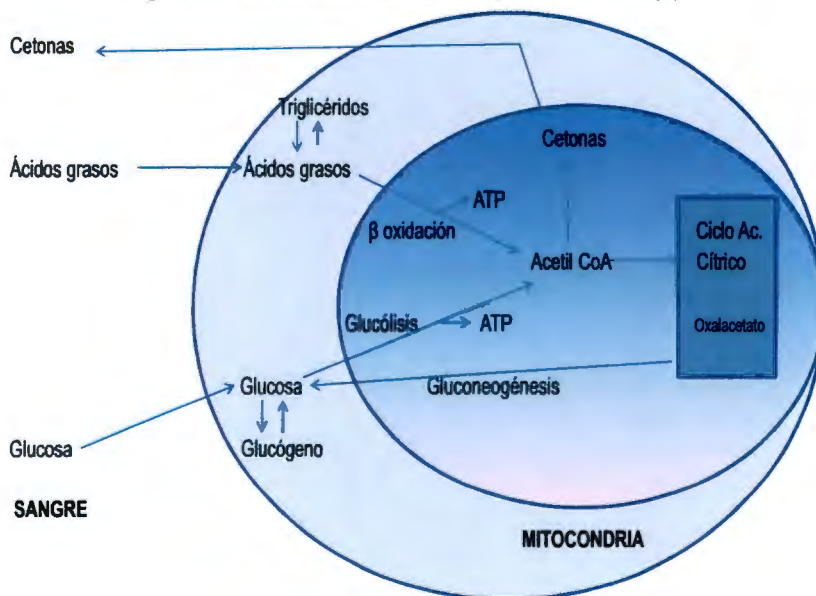
Permite que la energía derivada de las grasas en el hígado pueda usarse en otros órganos como el cerebro, corazón, corteza renal y tejido muscular esquelético cuando existe escasez o incapacidad para usar efectivamente los carbohidratos de la dieta (1) (Figura 2).

- Cetogénesis:

Es el proceso por el que los ácidos grasos se transforman en AcAc y 3HB en la mitocondria de los hepatocitos perivenosos.

La cetogénesis depende de la actividad de 3 enzimas: lipasa de los triglicéridos, carboxilasa del acetil CoA y la HMG CoA sintetasa (mHS). Catalizan la conversión de triglicéridos a diglicéridos y posterior degradación a ácidos grasos libres, sustrato de la cetogénesis, mientras que la acetil CoA carboxilasa cataliza la conversión del acetil CoA a malonil CoA, aumentando así el sustrato hepático para la biosíntesis de ácidos grasos (1, 4,5).

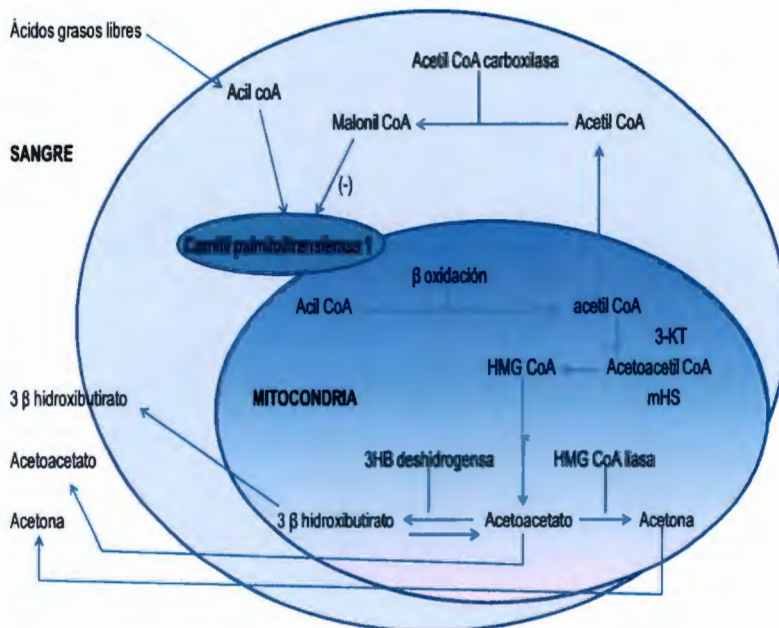
Figura 2. Metabolismo de los cuerpos cetónicos (1)



La lipasa de los triglicéridos y la carboxilasa del acetil CoA son controladas por los niveles de insulina circulante que inhiben la cetogénesis, mientras que la adrenalina y glucagón la estimulan. Así mismo la insulina inhibe la lipólisis y estimula la lipogénesis a través de la inactivación de la lipasa de los triglicéridos y la activación de acetil CoA carboxilasa respectivamente. El glucagón estimula la cetogénesis estimulando la fosforilación de la lipasa y acetil CoA carboxilasa, estimulando así la liberación de ácidos grasos desde los triglicéridos. Posteriormente el glicerol se difunde libremente fuera del tejido adiposo hacia la circulación donde se une a la albúmina para ser utilizado por otros tejidos como el corazón, tejido muscular esquelético, riñón e hígado. Es por esto que una proporción glucagón / insulina alta como ocurre en ayuno o en la diabetes favorece la cetogénesis mediante la estimulación de la lipólisis en el adipocito y la estimulación de la β oxidación hepática (1) (Figura 3).

La sintetasa hepática mitocondrial del HMG CoA (mHS), enzima estimulante de la producción de cuerpos cetónicos se eleva por el ayuno y la dieta rica en grasas siendo su actividad disminuida por la insulina.

Figura 3. Enzimas hepáticas involucradas en la formación de cetonas (1)



CETOSIS

Desde el punto de vista clínico, la cetosis se define como el estado casi siempre transitorio caracterizado por niveles elevados de cuerpos cetónicos. Las causas más comunes de cetosis son fisiológicas, generalmente secundarias a ayuno, ejercicio prolongado y dietas cetogénicas (ricas en grasas), aunque también es evidente en procesos patológicos como la diabetes mellitus, deficiencia de cortisol y hormona de crecimiento, intoxicación por etanol o salicilatos y errores innatos del metabolismo como glucogenosis, siendo la cetoacidosis diabética la causa más común de cetosis patológica (4,5).

A continuación se presenta una aproximación al diagnóstico diferencial de las causas más frecuentes de cetosis en la práctica clínica. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Comparación entre CAD y otras causas de acidosis metabólica (1)

| | Cetonemia | Glucosa plasmática | Glucosuria | pH plasmático |
|--|-------------------------|---------------------------|-------------------|--|
| Cetoacidosis diabética | Muy aumentada | Aumentada | Positiva | Disminuido |
| Ayuno o dieta rica en grasas | Levemente aumentada | Normal | Negativa | Normal |
| Cetosis alcohólica | Aumento leve a moderado | Normal o disminuida | Negativa | Disminuido o normal |
| Intoxicación por salicilatos | Normal | Normal o disminuida | Negativa | Alcalosis respiratoria y acidosis metabólica |
| Intoxicación por metanol o etilenglicol | Aumentada | Normal | Negativa | Disminuido |

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Junto con el estado hiperosmolar, la cetoacidosis diabética es una de las complicaciones metabólicas agudas más graves de la diabetes mellitus; generalmente es desencadenada por omisión o uso inadecuado de insulina, infecciones, así como en muchos casos puede ser la manifestación inicial de la diabetes mellitus especialmente durante la edad pediátrica (6, 10,11).

A nivel mundial, su incidencia varía ampliamente calculándose en niños entre 0 y 14 años, entre 0.1 y 57.6 casos por cada 100000 (34), por ejemplo en Francia para el año 2002 el número de episodios de cetoacidosis fue entre 10000 a 12500 por año, mientras que en Estados Unidos se calcula alrededor de 10000 casos al año (7). Actualmente se estima que el 1 al 5% de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo1 tendrá un episodio de cetoacidosis cada año (7).

En cuanto a mortalidad, se calcula entre el 3 y 4% de casos por episodio en países industrializados, aunque en algunas publicaciones se reporta hasta de un 10% siendo especialmente la población en edad pediátrica vulnerable y la principal causa de morbilidad y mortalidad asociada a diabetes en este grupo etáreo (8), sin embargo gracias al manejo actual de la diabetes la mortalidad por cetoacidosis ha disminuido en las últimas décadas de 44% a 3-5% (9).

Clínicamente la cetoacidosis diabética se caracteriza por cetonemia, hiperglucemia y acidosis metabólica, producidas en un ambiente de ausencia total o relativa de insulina asociada a elevación de hormonas contra reguladoras: glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento (2, 6, 10,11).

METABOLISMO DE LOS CUERPOS CETÓNICOS EN CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Como se había comentado previamente la cetoacidosis diabética se caracteriza por una ausencia efectiva de insulina, siendo éste el principal regulador de la cetogénesis. La lipasa de los triglicéridos es activada tanto por la deficiencia de insulina como por el aumento de las hormonas contra reguladoras, alteraciones hormonales que a su vez inhiben la síntesis de lípidos y su reesterificación en los adipocitos, produciendo la liberación en la circulación de grandes cantidades de ácidos grasos libres, principal sustrato y estímulo para la cetogénesis (1).

El desbalance glucorregulatorio sobretodo el cambio en la proporción glucagón insulina lleva a una lipólisis incrementada en el tejido adiposo con el fin de proveer al organismo de una fuente alternativa de sustratos energéticos llevando a la producción y liberación de cuerpos cetónicos por el hígado en forma de productos terminales de la beta oxidación de ácidos grasos libres, alcanzando grandes cantidades de AcAc (mayores 3 mmol/l), de 3HB (mayores a10 mmol/L) y de acetona (alrededor de 5 mmol/l) los cuales son liberados a la sangre. En cetoacidosis severas el 3HB puede alcanzar hasta concentraciones hasta de 25 mmol/l, alterando la proporción 3HB: AcAc de 1 a 1 hasta 6-10 a 1 siendo el 3HB, la forma predominante en la CAD (6, 10, 11,12).

Es importante tener en consideración que el nivel elevado de cuerpos cetónicos en la sangre en pacientes con cetoacidosis diabética lleva a un aumento de su consumo en cerebro, músculo esquelético y riñones, donde son filtrados, siendo la fracción no reabsorbida excretada por la orina. En la cetoacidosis diabética la falta de insulina disminuye el aclaramiento renal de cuerpos cetónicos por mecanismos aún no claros, a su vez en el tejido muscular esquelético la utilización de cuerpos cetónicos esta disminuida al saturarse los mecanismo de captación, reducidos en ausencia de insulina; sin embargo la tasa de producción de cetonas es la más alterada lo que determina la hipercetonemia (1). Al ser el 3HB y el AcAc, ácidos orgánicos capaces de disociarse completamente a pH fisiológico, al exceder su capacidad de buffer en el plasma, se liberan protones llevando así a acidosis metabólica (1, 6, 10, 11,12); la acetona aunque presente en cantidades anormalmente altas no se disocian en iones hidrógeno por lo que no contribuyen a la acidosis metabólica, pero si al ser altamente liposolubles y ser excretadas por vía respiratoria generan el olor distintivo del aliento cetósico de los pacientes con cetoacidosis diabética (1).

MEDICIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Hasta los años setenta el monitoreo de los pacientes diabéticos incluía la vigilancia rutinaria de cetonuria y glucosuria, combinados ocasionalmente con glucosa plasmática. El control de cetonuria era principalmente utilizada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la prevención de cuadros de cetoacidosis, en los ochentas y especialmente desde que los noventas en que los glucómetros se hicieron más confiables y precisos así como accesibles y baratos la medición de glucosa capilar reemplazó la medición de glucosuria, mientras la hemoglobina glucosilada se constituyó en un método apropiado para el seguimiento a largo plazo (1).

Es así que en la actualidad se considera como pilar fundamental del control de la diabetes mellitus el automonitoreo de la glucosa capilar como medida representativa y concordante de la glucosa central. La ADA desde 1999 permite un error analítico del 5% para definir un glucómetro como confiable, mientras que El Comité Nacional para la Normalización de Laboratorios Clínicos (NCCLS) establece que la diferencia entre el glucómetro y el laboratorio en el 95% de los casos debe tener máximo una diferencia de 15 mg/dl en glucosas menores de 75 mg/dl y del 20% a glucosas mayores de 75 mg/dl (32).

No obstante el control de la presencia de cuerpos cetónicos no ha variado mucho en los últimos años, siendo el control de cetonuria el método aceptado en el monitoreo ambulatorio y reservándose la medición de cetonemia para la detección de complicaciones metabólicas agudas (1).

Desde 1998 la Asociación Americana de Diabetes (34) recomendó que la orina debería ser analizada para cuerpos cetónicos cuando la glucosa capilar excediera de 250 mg/dl, posteriormente las recomendaciones se modificaron proponiéndose el control de cetonuria en pacientes con diabetes durante periodos de enfermedad, cuando los niveles de glucosa capilar se encuentren por arriba de 300 mg/dl, en el embarazo y en aquellos con síntomas sugestivos de cetoacidosis (34). En el 2002 la ADA consideró las pruebas de cuerpos cetónicos en sangre que cuantifican 3HB como preferidos a la cetonuria en el diagnóstico y monitoreo de cetoacidosis; sin embargo se han identificado casos en la literatura que con niveles séricos de glucosa mayores a 200 mg/dl presentan cetoacidosis no siendo diagnosticados a tiempo y presentan complicaciones posteriores (Cuadro 2).

Cuadro 2. Indicaciones para el monitoreo de cetonuria (8)

| PACIENTE AMBULATORIO |
|--|
| Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en situación de hiperglucemia y expuestos a un riesgo establecido: <ul style="list-style-type: none"> - Niños y adolescentes - Pacientes en manejo con bomba de insulina |
| Mujeres diabéticas embarazadas o con diabetes gestacional |
| Pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 con síntomas y/o hiperglucemia mayor a 250 mg/dl y uno o más factores determinantes de mal control: <ul style="list-style-type: none"> - Debut de DM - Infección - Accidentes cerebro vasculares - Alcoholismo o abuso de sustancias psicotrópicas - Pancreatitis - Infarto agudo del miocardio - Trauma - Suspensión de insulina o mala adherencia al tratamiento - Uso medicamentos que alteran metabolismo de carbohidratos (corticoides, tiazidas, agentes simpaticomiméticos, terbutalina) - Padecimientos relacionados con el estrés o trastornos alimenticios - Alteraciones comportamentales: miedo a ganar peso, a la hipoglucemia, rebelión contra la autoridad y estrés generado por enfermedad crónica |
| PACIENTE HOSPITALIZADO |
| Cualquier caso de hiperglucemia asociada a condiciones clínicas agudas: <ul style="list-style-type: none"> - Situación de emergencia - Periodo postoperatorio - Estancia en cuidado intensivo - Deshidratación - Oliganuria |
| Situaciones descritas en pacientes ambulatorios en el momento de estar hospitalizados |

Es así que la determinación de cuerpos cetónicos está indicada en pacientes diabéticos en riesgo de una descompensación cetósica sin embargo el punto de corte de hiperglucemia es arbitrario teniendo en la actualidad varios puntos de corte propuestos (8).

MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS

La detección de los cuerpos cetónicos está basado en la reacción inicialmente descrita por Legal y estandarizada por Rothera (13) en la cual el AcAc y en un menor grado la acetona (reactividad aproximadamente del 5-20% en comparación del AcAc) obtenidos de orina o sangre reaccionan en la presencia de álcali con nitroprusiato (nitroferriicianida) para producir un complejo de coloración violeta en una tira o tableta (6, 10,11). Esta reacción es semicuantitativa y algunos productos comerciales al contener glicina permiten la detección de acetona en un grado menor, sin embargo ninguna prueba en orina en el momento reacciona ante 3HB (1).

Al tratarse de una determinación semicuantitativa su resultado va de cero a tres o cuatro cruces dependiendo de la tira comercial utilizada y es determinada en gran parte por la función renal del paciente (10) (Cuadro 3).

Cuadro 3. Tiras para cetonuria disponibles comercialmente (* Disponibles en México)

| Nombre | Manufacturador | Lectura cetonuria | Otros parámetros |
|-------------------------------------|---------------------|---|--|
| Keto-diastrix Reagent Strips* | Bayer HealthCare | 0 Trazas Pequeñas Moderadas Grandes | Glucosuria |
| Keto Diabur Test 5000* | Roche | 0 + ++ +++ | Glucosuria |
| Ten Test urinalysis reagent strips* | IND Diagnostic Inc. | Negativo 0.5 1.5 4 8 16 | Leucocituria, Nitritos Urobilinógeno, Proteinuria pH urinario, Hematuria Gravedad Especifica, Bilirrubinas, Glucosuria |
| KetoCare Ketone Test Strips | Home Diagnostics | Negativa Trazas Pequeñas Moderadas Grandes | No |
| DiaScreen 2GK | Arkray | Negativa Trazas/5 +/15 ++/40 +++/80 ++++/160 | Glucosuria |

Este método de determinación de cetonuria puede tener falsos positivos como el uso en paciente en tratamiento con captopril, N - acetilcisteína, dimercaprol y penicilamina, así como falsos negativos al exponer las tiras reactivas al aire por tiempo prolongado y en casos de pacientes con orinas con pH muy ácidos por ejemplo después del consumo de ácido ascórbico.

En un estudio retrospectivo realizado en el Centro Médico Universitario de la Ciudad de Fresno, California, se estudiaron 148 pacientes hospitalizados en el servicio de urgencias de dicha institución dados de alta con diagnóstico de cetoacidosis diabética (98 pacientes) o cetosis (47 casos) durante 1994 y 1995 a quienes se les hubiera realizado en las primeras 4 horas de su ingreso electrolitos séricos y determinación de cetonas en orina. Se encontró una sensibilidad de la medición de cetonas en orina con tira reactiva combinada para cetoacidosis diabética y cetosis del 97% (IC 95: 94-99%), mientras que para cetoacidosis diabética fue del 97% (IC 95: 92-99%) y para cetosis del 98% (IC 95: 89-99%) (14). En un estudio posterior realizado en la misma institución, se evaluaron de manera prospectiva 697 pacientes hospitalizados en el servicio de urgencias con antecedente de diabetes e hiperglucemia así como aquellos con hiperglucemia sin diagnóstico de diabetes mellitus previo, a quienes se les hubiera realizado estudio de cetonuria con tiras reactivas, cetonemia y electrolitos séricos. Se encontró en casos de cetoacidosis diabética una sensibilidad del 99% (IC 95: 97-100%), una especificidad del 69% (IC 95: 66-73%), con un valor predictivo positivo del 35% (IC 95: 29-41%) y un valor predictivo negativo del 100% (IC95: 99-100%). En dicho estudio también se demostró una sensibilidad del 95% (IC 95: 90-97%), especificidad del 80% (IC95: 76-83%), valor predictivo positivo 63% (IC 95: 57-69%) y un valor predictivo negativo del 98% (IC 95: 96-99%) para cetoacidosis diabética y cetosis combinada (15).

Cuadro 4. Comparación características operativas de la prueba de cetonas en orina

| | Hendey et al. (1997) | Schwab et al. (1999) | Taboulet et al. (2004) |
|---|----------------------|----------------------|------------------------|
| Cetoacidosis Diabética | | | |
| Sensibilidad | 97% (92-99%) | 99% (29-41%) | 100% |
| Especificidad | | 69% (66-73%) | 77.3% |
| VPP | | 35% (29-41%) | |
| VPN | | 100% (99-100%) | 100% |
| Cetoacidosis Diabética y Cetosis | | | |
| Sensibilidad | 97% (94-99%) | 95% (57-69%) | |
| Especificidad | | 80% (76-83%) | |
| VPP | | 63% (57-69%) | |
| VPN | | 98% (96-99%) | |

Así mismo en un estudio realizado en el Hospital Universitario San Luis en París, Francia en el periodo del 1 de octubre del 2001 al 30 de septiembre del 2002 se incluyeron 355 pacientes adultos con hiperglucemia mayor a 250 mg/dl, en 173 pacientes se realizó comparación entre cetonuria y cetonemia, 6% de los cuales contaban con diagnóstico de cetoacidosis diabética encontrando que la cetonuria menor o igual a una cruz permite descartar cetoacidosis con un valor predictivo negativo del 100%, teniendo el mejor valor predictivo positivo para cetoacidosis el punto de corte de tres cruces (25.7%), calculándose para dos cruces una sensibilidad del 100% con una especificidad de 77.3%, mientras que para tres cruces el LR fue de 0.1 (6,10,11).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM-1 es una enfermedad metabólica autoinmune caracterizadas por hiperglucemia crónica resultante de defecto en la secreción y acción de insulina. En la actualidad se calcula una incidencia anual mundial 0.1 a 57.6 casos por cada 100000 habitantes dependiendo del área geográfica analizada; la ADA ha estimado que en Estados Unidos 1 de cada 400 a 600 niños padece la enfermedad, correspondiendo al 90% de todos los casos de diabetes mellitus en la edad pediátrica; su diagnóstico se basa principalmente en la determinación de glucosa sérica al azar o postprandial mayor de 200 mg/dl, o por determinación de glucosa en ayunas mayor a 126 mg/dl.

Su tratamiento se fundamenta en la administración de insulina para cubrir las demandas metabólicas diarias utilizando diversos tipos de insulina y esquemas de administración asociados al estado nutricional así como actividad física dirigida.

La diabetes mellitus tipo 1 produce múltiples complicaciones tanto crónicas como agudas, destacándose entre ellas el compromiso visual por retinopatía diabética, falla renal e hipertensión así como la enfermedad cardiovascular y neuropatía que se presentan generalmente en adultos jóvenes o mayores; mientras que las complicaciones agudas son la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar las cuales son las principales causas de morbilidad dentro de la edad pediátrica.

Es así que el 25% de los pacientes diabéticos tipo 1 debutan con cetoacidosis y entre el 1 y 2% de todos los pacientes diabéticos tendrán por lo menos 1 episodio de cetoacidosis durante su vida, siendo responsable del 50% de las hospitalizaciones relacionadas con diabetes mellitus tipo 1.

Su importancia radica en que la cetoacidosis es la principal causa de muerte con una tasa de mortalidad del 2 al 5% dependiendo de la serie estudiada; es por esto que la detección y tratamiento tempranos de la cetoacidosis es fundamental en la reducción de la tasa de morbilidad y mortalidad.

El auto monitoreo de la glucosa capilar así como la cetonuria constituyen herramientas importantes en el control y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 1 en niños, es así que la ADA desde los años 90 recomienda el seguimiento de cetonuria en todos los pacientes diabéticos con glucosas capilares mayores de 250 mg/dl, siendo el punto de corte de glucosa capilar arbitrario y sin evidencia en la literatura que lo soporte especialmente en la edad pediátrica; actualmente se han observado reportes en donde comentan la presencia de cetoacidosis en estos pacientes pero con cifras de glucosa desde 200 mg/dl, lo cual ha fomentado el cuestionamiento en que es probable que exista una alta frecuencia de pacientes que por presentar esa concentración de glucosa en el consultorio estén presentando cetonas en orina y debido a la falta de evidencia no se aplique el tratamiento de forma oportuna permitiendo que los pacientes progresen a cetoacidosis y favoreciendo otras complicaciones, por lo cual es necesario investigar cual es un mejor punto de corte para así iniciar tratamiento y mejorar las condiciones de nuestros pacientes.

JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad resultante de alteraciones en la secreción de la insulina caracterizándose por hiperglucemia crónica, con una tasa de presentación de 1 caso por cada 400 a 600 niños. Sus complicaciones son múltiples, considerándose la cetoacidosis diabética como la principal causa aguda de morbilidad y mortalidad calculándose que el 1 a 2% de todos los diabéticos tendrán 1 episodio en su vida siendo la forma de presentación debutante en el 25% de los niños diabéticos, con tasas de mortalidad calculadas entre el 2 a 5%. Es por esto que en la actualidad la detección y tratamientos tempranos constituyen un punto fundamental en el manejo integral de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en cualquier edad especialmente en la edad pediátrica.

En los estándares de cuidado establecidos por la ADA se encuentra como pilar fundamental el auto monitoreo ambulatorio de glucosa capilar recomendándose la determinación de control de cetonas en orina en todo paciente diabético con hiperglucemia mayor a 250 mg/dl sin importar el estado clínico del paciente; sin embargo el punto de corte de glucemia mayor de 250 mg/dl, es arbitrario y hasta el momento no encontramos evidencia en pacientes pediátricos que explique por qué éste debe ser el valor establecido para dicha evaluación, siendo que se han encontrado reportes con cetoacidosis con concentraciones de glucosa cercanas a 200 mg/dl.

Así mismo en la actualidad existen diferentes medios de seguimiento como son la hemoglobina glucosilada, fructosamina e incluso dispositivos similares a los glucómetros para medir cetonemia capilar sin embargo las proteínas glucosiladas constituyen una herramienta de seguimiento a mediano y largo plazo, mientras que la cetonemia capilar aunque ideal no se encuentra disponible en nuestro medio. Es así que el control de cetonuria continúa siendo fundamental en el autocontrol ambulatorio siendo un método de tamizaje que les permite al paciente y al médico la identificación de un estado inminente de cetoacidosis.

Por otra parte es importante tener en cuenta que en algunos países de Latino América actualmente la cetonuria junto con la glucosa capilar constituyen las únicas estrategias de automonitoreo e incluso de diagnóstico en diabetes mellitus y sus complicaciones, sin que se encuentren disponibles estudios como los de cetonemia.

Dado la gran población pediátrica con diabetes mellitus tipo 1 que se maneja en nuestra Institución así como la alta tasa de morbilidad y mortalidad que representa la cetoacidosis diabética es fundamental optimizar los recursos y determinar la verdadera utilidad de la verificación sistemática de cetonuria en todo paciente con glucosa capilar mayor a 250 mg/dl; al determinar el punto de corte de glucosa capilar óptimo para el desarrollo de cetonuria podremos plantear nuevas estrategias en el control y seguimiento de nuestros pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1, con el fin de disminuir la presentación y recurrencia de cetoacidosis diabética mejorando la calidad de atención de nuestros pacientes así como establecer un nuevo punto de corte rutinario de glucosa capilar disminuyendo los costos en atención en salud para el paciente diabético.

Así mismo, pretendemos dar al paciente un nuevo valor de glucosa capilar como señal de alarma para la determinación de cetonuria en casa y posterior búsqueda de atención médica si así lo requiriese, así como identificar de ser posible factores asociados que aumenten la probabilidad de desarrollar cetoacidosis diabética.

¡PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la asociación entre la presencia de glucosa capilar mayor a 200 mg/dl y cetonuria en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 que asisten a consulta ambulatoria del Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre junio y noviembre de 2010?
2. ¿Cuál es el punto de corte óptimo de la glucosa capilar para presentar cetonuria en los pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 atendidos en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre junio y noviembre de 2010?

HIPÓTESIS

1- Existirá asociación positiva entre la presencia de cetonuria con respecto a la glucosa capilar mayor a 200 mg/dl en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 que acuden a la consulta ambulatoria del Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre junio y noviembre de 2010.

2- El punto de corte óptimo de la glucosa capilar será de 200 mg/dl para presentar cetonuria en los pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 atendidos en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre junio y noviembre de 2010.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar el punto de corte óptimo de la glucosa capilar para presentar cetonuria en los pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 atendidos en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre junio y noviembre de 2010

ESPECÍFICOS

- Establecer la asociación entre la presencia de cetonuria con respecto a la glucosa capilar mayor a 200 mg/dl en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que acuden al Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Analizar la correlación entre la glucosa capilar y la presencia de cetonuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que acuden al Instituto Nacional de Pediatría.
- Construir curvas ROC a cada punto de corte de glucosa capilar mayor a 200 mg/dl.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio propuesto es observacional, comparativo, transversal, prolectivo y analítico.

POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes pediátricos mexicanos con diabetes mellitus tipo 1 atendidos en un hospital de tercer nivel de atención en México Distrito Federal.

POBLACIÓN ESPECÍFICA

Pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 atendidos en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido entre junio y noviembre de 2010.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Cualquier sexo (niñas y niños)
3. Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 según los criterios establecidos por las guías de práctica clínica del 2010 de la ADA:
 - a. HbA1C mayor a 6.5% o
 - b. Glucosa plasmática en ayunas mayor a 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Ayuno mínimo de 8 horas, o
 - c. Glucosa plasmática 2 horas postprandial mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) durante una curva de tolerancia oral a la glucosa. Prueba realizada según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud utilizando lo equivalente a 75 gramos de glucosa anhidra disueltos en agua, o
 - d. En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o estado agudo hiperglucémico una glucosa plasmática mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l).
4. En seguimiento ambulatorio del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.
5. Que tengan consentimiento informado y/o asentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con datos clínicos o evidencia de procesos infecciosos o sépticos al momento de la consulta definidos por la Conferencia Internacional para el Consenso en Sepsis Pediátrica 2005.

Respuesta inflamatoria sistémica: por lo menos 2 de los siguientes 4 criterios:

- a. Temperatura corporal mayor de 38.5° o menor de 36°.
- b. Taquicardia definida como frecuencia cardiaca mayor a 2 DE para la edad en ausencia de estímulos externos, medicamentos crónicos o estímulos dolorosos o una elevación persistente de la misma en un periodo de 0.5 a 4 horas.
- c. Para niños menores de 1 año, bradicardia definida como frecuencia cardiaca menor al percentil 10 en ausencia de estímulo vagal externo, beta bloqueadores o enfermedad congénita cardiaca.
- d. Frecuencia respiratoria mayor a 2 DE para la edad.
- e. Leucocitosis o leucopenia o 10% de formas inmaduras en biometría hemática.

Sepsis: signos de respuesta inflamatoria sistémica en la presencia de sospecha o infección comprobada.

2. Pacientes quienes hayan realizado actividad física moderada mínimo en las 2 horas previas a la consulta.
3. Pacientes con ayuno mayor a 10 horas.
4. Pacientes en tratamiento con captopril, N-acetilcisteína, dimercaprol y/o penicilamina.
5. Pacientes que hayan tenido cuadros de cetoacidosis diabética en los 15 días previos a la consulta.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

INDEPENDIENTES

| Variable | Definición | Categoría | Escala | Valor |
|---------------------------------|--|-----------------------|----------------|----------------|
| Edad | Cantidad de meses transcurridos desde el momento del nacimiento hasta el momento del estudio | Cuantitativa discreta | Calendario | Meses |
| Edad de inicio de diabetes | Periodo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la DM1 | Cuantitativa discreta | Calendario | Meses |
| Tiempo de evolución | Meses transcurridos desde el diagnóstico de la diabetes y la fecha del estudio. | Cuantitativa discreta | Calendario | Meses |
| Hemoglobina glucosilada (HbA1C) | Producto de la cetoaminación entre la glucosa y el extremo amino terminal de los aminoácidos de ambas cadenas beta de la molécula de la hemoglobina, la cual depende de la concentración de glucosa sanguínea. Reacción no reversible relacionada con la vida media de los eritrocitos, reflejando el estado de la glucemia en las últimas 8 a 12 semanas. Se consideran como valores normales aquellos dentro de los criterios de la ADA. | Cuantitativa continua | Autoanalizador | Porcentaje (%) |

| | | | | |
|---------------------------|--|--------------------------------|----------------------------------|--|
| Control metabólico | Escala de clasificación basada en la determinación de la HbA1C de acuerdo a los criterios de la ADA | Cualitativa nominal politónica | Porcentaje (%) de HbA1C | 1. Buen control: <7% 2. Regular control: 7-10% 3. Mal control: 10-13% 4. Pésimo control: >13% |
| Glucosa capilar | Concentración de glucosa en plasma estimada por glucometría capilar a través de medidor electroquímico con sistema indicador de glucosa deshidrogenasa | Cuantitativa discreta | Glucómetro Optium Xceed © Abbott | Mg/dl |
| Insulina Basal | Insulina de larga duración bien sea detemir, glargina o NPH utilizadas en el manejo crónico de la diabetes. | Cualitativa nominal dicotómica | Si No | 1. Se aplicó dosis usual en las últimas 24 horas. 2. No se aplicó dosis usual en las últimas 24 horas |

DEPENDIENTES

| Variable | Definición | Categoría | Escala | Valor |
|------------------|---|--------------------------------|---|------------------------------------|
| Cetonuria | Medición cualitativa de la presencia de cuerpos cetónicos en orina por método colorimétrico basado en la reacción de Rothera utilizando tiras reactivas para cetonas en orina | Cualitativa nominal politónica | Tiras reactivas para cetonuria marca Ten Test urianalysis reagent strips © IND diagnostics Inc. | 1. + 2. ++ 3. +++ 4. ++++ |

CETOSIS: Estado caracterizado por niveles elevados de cuerpos cetónicos, evidenciado en la práctica clínica con la presencia de cetonuria positiva en alrededor del 100% de los casos de acuerdo a la ADA.

MATERIAL Y MÉTODOS

1- Se invitó a todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que asisten a consulta ambulatoria en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre junio y noviembre de 2010 que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión planteados por el estudio a quienes se les solicitará consentimiento informado a los padres y consentimiento bajo información a los pacientes (anexo 1 y 2).

2- Se limpió la cara lateral de uno de los dedos de la mano con una torunda impregnada de alcohol al 70% permitiendo que el área limpiada se secase al ambiente por un periodo de 30 segundos.

3- Con una lanceta se realizó punción en la cara lateral del artejo obteniendo 1 gota de sangre suficiente para cubrir toda el área reactiva de la tira para glucometría, la cual fue analizada por medio del glucómetro marca Optium Xceed® Abbot con tiempo de análisis de 20 segundos.

4- Posteriormente se le solicitó al paciente una micción espontánea depositando el fluido en un receptáculo estéril de plástico a temperatura ambiente.

5- Por medio de jeringa de 5 ml se tomó una alícuota de orina con la cual se impregnó la tira de uroanálisis.

6- Al minuto de secado; la tira para cetonas se analizó por dos observadores independientes previamente estandarizados para determinar la presencia de cetonas con la escala colorimétrica determinada en el envase de las tiras para uroanálisis Ten Test Urinalysis Reagent Strips®

7- Los datos fueron recolectados en la hoja de concentración de datos (anexo 3) por el observador obteniendo además los siguientes datos del expediente: edad, edad al diagnóstico, tiempo de evolución y última hemoglobina glucosilada con lo que se determinó el grado de control metabólico.

RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS:

MATERIALES:

- Torundas de algodón impregnadas en alcohol al 70%
- 1 lanceta por medición
- 1 tira para uroanálisis marca Ten Test urinalysis reagent strips® por medición
- 1 jeringa de 5 ml por cada medición de cetonuria
- Escala colorimétrica de tiras de uroanálisis Ten Test urinalysis reagent strips
- Glucómetro Optium Xceed® Abbot

HUMANOS:

- Médico Endocrinólogo adscrito al Servicio de Endocrinología del INP: encargado de velar por el cumplimiento del protocolo.
- Médico residente de quinto año de Endocrinología Pediátrica del INP: encargado de reclutar los pacientes, administrar el consentimiento y/o asentamiento informado, interpretar la muestra de cetonuria, así como vaciar los resultados en la hoja de recolección de resultados y recolectar los datos necesarios del expediente de cada paciente.
- Enfermera del Servicio de Endocrinología: encargada de tomar las muestras de glucosa capilar y cetonuria según lo establecido en el protocolo, así como de hacer una de las interpretaciones de la muestra de cetonuria.
- Médico metodólogo: encargado de realizar el análisis estadístico así como interpretación de los datos obtenidos.

CÁLCULO TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado en base a:

Tomando en cuenta los datos reportados por Taboulet (25), quien reporta la frecuencia de cetonuria y de cetosis en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 se observa lo siguiente:

Cetonuria con cifras de glucosa mayores a 250 mg/dl: 88%

Cetosis con cifras de glucosa mayores de 250 mg/dl: 69%

Utilizando la fórmula para una proporción, tomando un error alfa de 0.03 y un poder del 80% se obtiene un tamaño de muestra:

$$n = \frac{(1.96)^2 * 0.88 * 0.12}{(0.03)^2}$$

n= 450 pacientes + 20%

n= 540 pacientes

Sin embargo, si ahora utilizamos la fórmula para una proporción, tomando un error alfa de 0.05 y un poder del 80% se obtiene un tamaño de muestra:

$$n = \frac{(1.96)^2 * 0.88 * 0.12}{(0.05)^2}$$

n= 162 pacientes + 20%

n= 195 pacientes

En base a lo anterior, y debido a que el Servicio de Endocrinología reporta anualmente pacientes diabéticos que acuden a su servicio para vigilancia y dada la naturaleza de nuestro estudio en que se requiere hacer diferentes puntos de corte para la detección de cetonas en orina y comparar después la utilidad de la prueba, se pretende estudiar una muestra de 540 determinaciones.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizó el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución (Edad, cuantificación de glucosa por glucosa por medición capilar, hemoglobina glucosilada); mientras que para las variables categóricas se obtuvo proporciones (Sexo, tipo de control, cetonuria).

La comparación de las medias se realizó mediante pruebas de t de Student o U de Mann Whitney dependiendo del tipo de distribución de los datos, mientras que para comparar proporciones se utilizó la prueba de ji cuadrada.

Se calculó índice de concordancia Kappa a los observadores que analizan la tira reactiva de cetonuria, con la finalidad de identificar su grado de acuerdo y estandarizarlos antes del inicio del estudio.

Se ajustó los covariados y se identificó si existe modificación de efecto mediante el análisis bivariado de la variable del desenlace.

Para evaluar la utilidad de la prueba se obtuvo la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión para cada punto de corte de la concentración de glucosa capilar establecidos por intervalos y posteriormente se construyó la curva ROC con la finalidad de comparar la utilidad de la prueba y determinar cuál es el mejor punto de corte de glucosa capilar con mayor sensibilidad.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BCP) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la declaración de Helsinki, Adoptada por la 18°deg; Asamblea Médica

Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29°deg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35°deg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41°deg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad, este protocolo se llevará a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto por la integridad física de los pacientes involucrados para la obtención de resultados validos y aplicables a nuestra población de estudio, para ello se implementarán las siguientes medidas:

1. Considerando las inconveniencias y los riesgos previsibles en relación al beneficio previsto para las niñas y niños estudiadas, este estudio se justifica dado que existen las posibilidades razonables que la población estudiada pueda beneficiarse de sus resultados sin estar expuestas a ningún efecto adverso.
2. Se informó a los padres o tutores de los pacientes así como a los pacientes sobre la maniobra a realizar, con el objeto de obtener el Consentimiento y/o Asentimiento Informado debidamente firmado (Anexo 1 y 2).
3. Según el protocolo previamente aprobado por Consejo Institucional de Revisión para la recolección y procesamiento de datos se siguieron los pasos expuestos en el.
4. Se extrayeron los datos del expediente clínico pertinentes para este estudio (hoja de recolección de datos), los cuales solo serán empleados para este estudio.
5. Se puso a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información que le sea requerida para el seguimiento de los pacientes.
6. Se comunicó a los Comités de Ética, de Investigación y al Jefe del Servicio cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada.
7. Se protegerá la integridad de los datos, resguardando la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y disminuyendo al mínimo cualquier consecuencia sobre su integridad física, mental y de su personalidad.
8. Se reportarán con exactitud los datos y resultados encontrados, toda información fue registrada y almacenada de forma que permita su verificación e interpretación exactas.
9. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 5 años.
10. Se presentará un informe final al Comité de Ética, de Investigación y al Jefe del Servicio de dicho estudio, con resultados preliminares cada 6 meses, para que conozcan los avances del estudio.

FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no requiere financiamiento externo a este Instituto ya que los costos de la determinación de glucosa capilar y la detección de cetonas es costeadado por el Seguro Popular y los investigadores declaran que no existen conflictos de intereses.

RESULTADOS

Se obtuvieron 291 mediciones de cetonuria y glucosa capilar de las cuales 79 (27%) correspondieron a resultados de cetonuria positiva.

Inicialmente se evaluó el índice de concordancia Kappa entre los observadores que analizaron la tira reactiva de cetonuria con la finalidad de identificar su grado de acuerdo y estandarizarlos antes del inicio del estudio, encontrando una concordancia observada del 97% (con azar) y una esperada del 81% (sin azar), lo que corresponde a una concordancia real del 84% ajustada al azar lo que se considera una fuerza de la concordancia satisfactoria.

Dentro de las características generales de la muestra se encontró una edad media de 157.2 meses, con tiempo de evolución promedio de 34.38 meses y un valor de glucosa capilar de 254.5 mg/dl (cuadro 5)

Cuadro 5. Características generales de la muestra (variables cuantitativas)

| Variable | Media (n = 291) | D.E. |
|-------------------------|--------------------|-------|
| Edad (meses) | 157.20 | 36.79 |
| Edad al dx (meses) | 123.11 | 44.71 |
| Tiempo de evolución | 34.38 | 31.99 |
| Glucosa capilar (mg/dl) | 254.50 | 94.49 |

A través de la prueba de chi cuadrada considerando una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa, se encontró una diferencia significativa en el control metabólico entre los dos grupos, siendo más probable la aparición de cetonuria en aquellos con control metabólico regular definido como HbA1C entre 7 y 10% con una $p:0.000$ (cuadro 6)

Cuadro 6. Características generales de la muestra (variables cualitativas)

| Variable | Frecuencia (n = 291) | % | P |
|-------------------|-------------------------|------|--------|
| Hombres | 93 | 0.32 | |
| Mujeres | 198 | 0.68 | 0.000* |
| Control bueno | 40 | 0.13 | |
| Control regular | 130 | 0.46 | 0.000* |
| Control malo | 71 | 0.24 | |
| Control pésimo | 50 | 0.17 | |
| Insulina basal | 234 | 0.80 | 0.8328 |
| No insulina basal | 57 | 0.20 | 0.8928 |

Estadístico de prueba chi cuadrada

* $p < 0.05$

Mientras que para la aplicación de insulina basal en las últimas 24 horas, no se encontró diferencia estadísticamente significativa con p: 0.8928 (cuadro 6)

En cuanto a las características operativas de la prueba inicialmente se analizó los resultados de cetonuria como negativos a aquellos con cero cruces o positivos cuando tuvieran una o más cruces, encontrando como punto de corte para descartar cetonuria el valor de glucosa capilar de 200 mg/dl. Para este punto de corte se encontró una sensibilidad del 37%, con una especificidad del 97% y un área bajo la curva de 0.681 (IC 95% 0.64-0.71) (Cuadros 7 y 8, Gráfica 1)

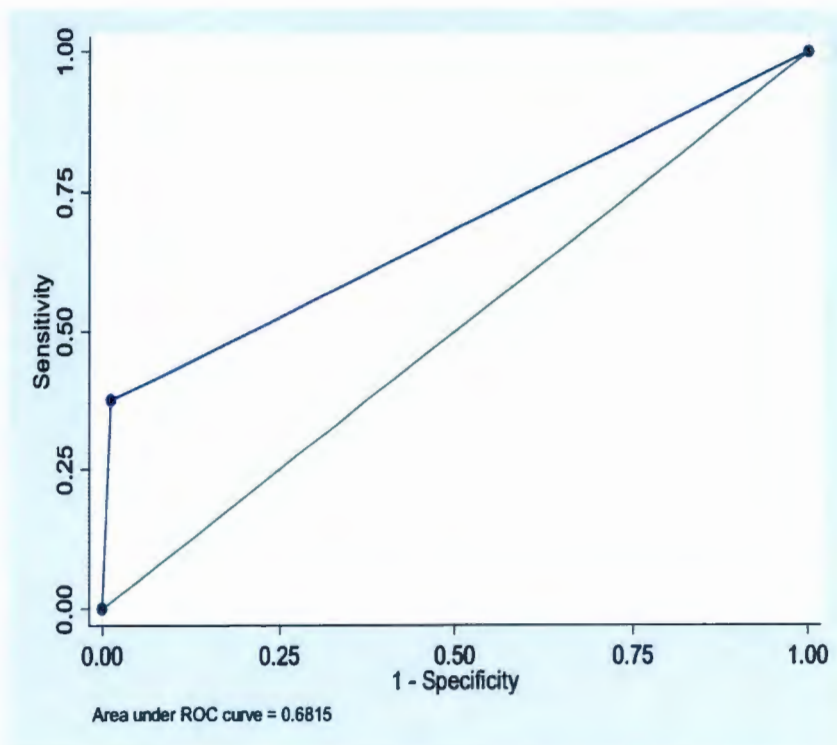
Cuadro 7. Características operativas para cetonas positivas 1 o más cruces y negativas 0 cruces

| Glucosa | Prevalencia | Sensibilidad | Especificidad | RVp | RVn |
|---------|-------------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| 60 | 0.99 | 0.27 | 1 | 0 | 0.73 |
| 70 | 0.99 | 0.27 | 1 | 0 | 0.73 |
| 80 | 0.99 | 0.27 | 1 | 0 | 0.73 |
| 90 | 0.97 | 0.28 | 0.87 | 2.15 | 0.3 |
| 100 | 0.95 | 0.28 | 0.93 | 4 | 0.77 |
| 110 | 0.92 | 0.29 | 0.95 | 5.8 | 0.75 |
| 120 | 0.9 | 0.3 | 0.97 | 10 | 0.72 |
| 130 | 0.87 | 0.31 | 1 | 0 | 0.69 |
| 140 | 0.84 | 0.32 | 0.98 | 16 | 0.69 |
| 150 | 0.81 | 0.33 | 0.99 | 33 | 0.68 |
| 160 | 0.8 | 0.34 | 0.98 | 17 | 0.67 |
| 170 | 0.77 | 0.34 | 0.97 | 11.33 | 0.68 |
| 180 | 0.76 | 0.35 | 0.97 | 11.66 | 0.67 |
| 190 | 0.73 | 0.36 | 0.97 | 12 | 0.66 |
| 200 | 0.71 | 0.37 | 0.97 | 12.3 | 0.65 |
| 210 | 0.68 | 0.37 | 0.94 | 6.16 | 0.67 |
| 220 | 0.65 | 0.38 | 0.94 | 6.33 | 0.66 |
| 230 | 0.62 | 0.4 | 0.93 | 5.71 | 0.64 |
| 240 | 0.6 | 0.4 | 0.92 | 5 | 0.65 |
| 250 | 0.56 | 0.41 | 0.9 | 4.1 | 0.65 |
| 260 | 0.52 | 0.43 | 0.89 | 3.91 | 0.64 |
| 270 | 0.46 | 0.45 | 0.88 | 3.75 | 0.62 |
| 280 | 0.43 | 0.46 | 0.87 | 3.54 | 0.62 |
| 290 | 0.36 | 0.46 | 0.83 | 2.7 | 0.65 |
| 300 | 0.32 | 0.46 | 0.81 | 2.42 | 0.66 |
| 310 | 0.27 | 0.49 | 0.81 | 2.58 | 0.63 |
| 320 | 0.24 | 0.5 | 0.8 | 2.5 | 0.62 |
| 330 | 0.22 | 0.51 | 0.79 | 2.43 | 0.62 |
| 340 | 0.18 | 0.47 | 0.77 | 2.03 | 0.69 |
| 350 | 0.16 | 0.52 | 0.77 | 2.26 | 0.62 |
| 360 | 0.14 | 0.55 | 0.77 | 2.39 | 0.58 |
| 370 | 0.12 | 0.57 | 0.77 | 2.48 | 0.56 |
| 380 | 0.09 | 0.69 | 0.77 | 3 | 0.4 |
| 390 | 0.06 | 0.64 | 0.75 | 2.56 | 0.48 |
| 400 | 0.05 | 0.6 | 0.74 | 2.31 | 0.54 |

Cuadro 8. Área bajo la curva

| Glucosa | Área bajo la curva | IC 95% |
|------------|--------------------|--------------------|
| 60 | 0.636 | 0.00 – 1.00 |
| 70 | 0.636 | 0.61 – 0.66 |
| 80 | 0.637 | 0.61 – 0.66 |
| 90 | 0.639 | 0.61 – 0.66 |
| 100 | 0.643 | 0.61 – 0.66 |
| 110 | 0.646 | 0.61 – 0.67 |
| 120 | 0.651 | 0.62 – 0.67 |
| 130 | 0.656 | 0.62 – 0.68 |
| 140 | 0.661 | 0.63 – 0.69 |
| 150 | 0.667 | 0.63 – 0.69 |
| 160 | 0.669 | 0.63 – 0.69 |
| 170 | 0.664 | 0.63 – 0.69 |
| 180 | 0.669 | 0.63 – 0.70 |
| 190 | 0.675 | 0.64 – 0.71 |
| 200 | 0.681 | 0.64 – 0.71 |
| 210 | 0.667 | 0.62 – 0.70 |
| 220 | 0.668 | 0.62 – 0.70 |
| 230 | 0.673 | 0.63 – 0.71 |
| 240 | 0.668 | 0.62 – 0.71 |
| 250 | 0.665 | 0.62 – 0.71 |
| 260 | 0.665 | 0.61 – 0.71 |
| 270 | 0.668 | 0.61 – 0.71 |
| 280 | 0.668 | 0.61 – 0.71 |
| 290 | 0.652 | 0.59 – 0.70 |
| 300 | 0.642 | 0.58 – 0.69 |
| 310 | 0.645 | 0.58 – 0.70 |
| 320 | 0.646 | 0.58 – 0.71 |
| 330 | 0.656 | 0.58 – 0.72 |
| 340 | 0.628 | 0.55 – 0.70 |
| 350 | 0.655 | 0.57 – 0.73 |
| 360 | 0.668 | 0.58 – 0.74 |
| 370 | 0.677 | 0.59 – 0.76 |
| 380 | 0.738 | 0.64 – 0.82 |
| 390 | 0.710 | 0.59 – 0.82 |
| 400 | 0.687 | 0.56 – 0.81 |
| 410 | 0.657 | 0.52 – 0.79 |
| 420 | 0.639 | 0.49 – 0.78 |
| 430 | 0.670 | 0.50 – 0.83 |
| 440 | 0.646 | 0.47 – 0.82 |
| 450 | 0.616 | 0.39 – 0.83 |
| 460 | 0.699 | 0.37 – 1.00 |
| 470 | 0.363 | 0.00 – 1.00 |
| 480 | 0.363 | 0.00 – 1.00 |

Gráfica 1. Curva ROC para 200 mg/dl de glucosa
Cetonas positivas 1 o más cruces

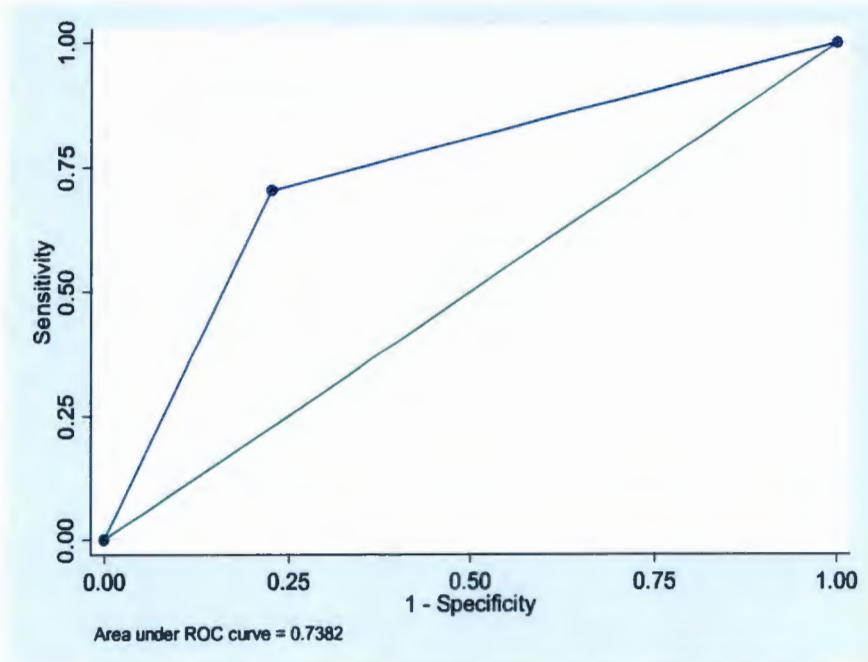


*Sensibilidad :0.37, Especificidad : 0.97; Área bajo la curva : 0.681; Adecuado punto descartar Cetonuria

Por su parte para valores de glucosa capilar de 250 mg/dl, la sensibilidad es del 41%, la especificidad de 90% con un área bajo la curva de 0.665 (IC 95% 0.62-0.71), mientras que para 300 mg/dl la sensibilidad del 46%, especificidad de 81% y un área bajo la curva de 0.642 (IC 95% 0.58-0.69), considerando que estos puntos tradicionalmente considerados como adecuados para la medición de cetonas son altamente específicos más la sensibilidad no es adecuada para una prueba de tamizaje (Cuadro 7 y 8)

Así mismo a través de este análisis se encontró como valor ideal para tamizaje de cetonuria un valor de glucosa capilar de 380 mg/dl, punto de corte con sensibilidad del 69%, especificidad de 77% y un área bajo la curva de 0.738 (IC 95% 0.64-0.82) con razón de verosimilitud positiva de 3, lo que hace 3 veces más probable tener un valor de cetonuria positivo dado que se tiene ese valor de glucosa capilar. (Cuadro 7 y 8, Gráfica 2).

Gráfica 2. Curva ROC para 380 mg/dl de glucosa
Cetonas positivas 1 o más cruces



Sensibilidad : 0.69, Especificidad : 0.77; área bajo la curva : 0.738; Adecuado punto para tamizar Cetonuria

Así mismo, se hizo el análisis de los puntos de corte de glucosa capilar con los resultados de cetonuria según el valor de esta última realizando diversos puntos de corte según el número de cruces observadas. Es así que cuando se considera negativa a 0 o 1 cruz de cetonas y positivo a 2 o más cruces encontramos al valor de glucosa capilar de 120 mg/dl, como el ideal para tamizaje de glucosa (Cuadro 8 y 10, Gráfica 3) con una sensibilidad del 10.7% una especificidad del 96% y un área bajo la curva de 0.537 (IC 95 0.49 – 0.57), sin embargo el tener una prueba con una sensibilidad tan baja (10.7%) no la hace recomendable para tamiz.

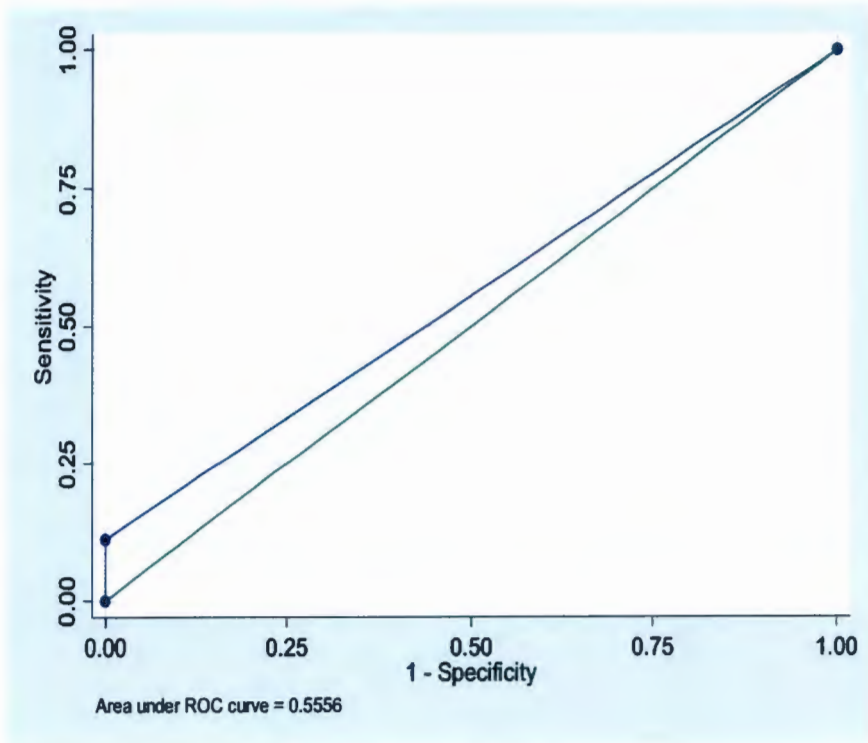
Cuadro 9. Características operativas para cetonas negativas 0 y 1 cruz y positivas 2 o más cruces

| Glucosa | Sensibilidad | Especificidad | RVp | RVn |
|------------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| 60 | 0.10 | 1.00 | 0 | 1.00 |
| 70 | 0.1003 | 1.00 | 0 | 0.89 |
| 80 | 0.1007 | 1.00 | 0 | 0.89 |
| 90 | 0.102 | 1.00 | 0 | 0.89 |
| 100 | 0.105 | 1.00 | 0 | 0.89 |
| 110 | 0.104 | 0.95 | 2.29 | 0.93 |
| 120 | 0.107 | 0.96 | 3.21 | 0.92 |
| 130 | 0.107 | 0.94 | 2.08 | 0.94 |
| 140 | 0.094 | 0.87 | 0.73 | 1.03 |
| 150 | 0.089 | 0.85 | 0.61 | 1.06 |
| 160 | 0.090 | 0.86 | 0.65 | 1.05 |
| 170 | 0.085 | 0.86 | 0.63 | 1.05 |
| 180 | 0.086 | 0.85 | 0.60 | 1.06 |
| 190 | 0.084 | 0.85 | 0.58 | 1.06 |
| 200 | 0.081 | 0.85 | 0.56 | 1.07 |
| 210 | 0.086 | 0.87 | 0.66 | 1.04 |
| 220 | 0.083 | 0.87 | 0.64 | 1.05 |
| 230 | 0.087 | 0.88 | 0.73 | 1.03 |
| 240 | 0.085 | 0.87 | 0.71 | 1.03 |
| 250 | 0.086 | 0.88 | 0.73 | 1.03 |
| 260 | 0.086 | 0.88 | 0.75 | 1.03 |
| 270 | 0.081 | 0.88 | 0.70 | 1.03 |
| 280 | 0.064 | 0.87 | 0.50 | 1.07 |
| 290 | 0.066 | 0.88 | 0.56 | 1.05 |
| 300 | 0.063 | 0.88 | 0.53 | 1.06 |
| 310 | 0.061 | 0.88 | 0.54 | 1.05 |
| 320 | 0.070 | 0.89 | 0.64 | 1.04 |
| 330 | 0.078 | 0.89 | 0.73 | 1.03 |
| 340 | 0.055 | 0.89 | 0.50 | 1.06 |
| 350 | 0.042 | 0.89 | 0.38 | 1.07 |
| 360 | 0.048 | 0.89 | 0.45 | 1.06 |
| 370 | 0.027 | 0.89 | 0.25 | 1.09 |
| 380 | 0.037 | 0.89 | 0.34 | 1.07 |
| 390 | 0.000 | 0.89 | 0.00 | 1.11 |
| 400 | 0.000 | 0.89 | 0.00 | 1.11 |
| 410 | 0.000 | 0.89 | 0.00 | 1.11 |
| 420 | 0.000 | 0.89 | 0.00 | 1.11 |
| 430 | 0.000 | 0.89 | 0.00 | 1.11 |
| 440 | 0.000 | 0.89 | 0.00 | 1.11 |
| 450 | 0.000 | 0.89 | 0.00 | 1.11 |
| 460 | 0.000 | 0.89 | 0.00 | 1.11 |
| 470 | 0.000 | 0.90 | 0.00 | 1.11 |
| 480 | 0.000 | 0.90 | 0.00 | 1.11 |

Cuadro 10. Área bajo la curva

| Glucosa | Área bajo la curva | IC 95% |
|------------|--------------------|--------------------|
| 60 | 0.550 | 0 – 1.00 |
| 70 | 0.550 | 0.53 – 0.56 |
| 80 | 0.550 | 0.53 – 0.56 |
| 90 | 0.551 | 0.53 – 0.56 |
| 100 | 0.552 | 0.53 – 0.57 |
| 110 | 0.529 | 0.48 – 0.57 |
| 120 | 0.556 | 0.49 – 0.57 |
| 130 | 0.527 | 0.48 – 0.56 |
| 140 | 0.483 | 0.43 – 0.53 |
| 150 | 0.471 | 0.42 – 0.52 |
| 160 | 0.476 | 0.42 – 0.52 |
| 170 | 0.475 | 0.42 – 0.52 |
| 180 | 0.471 | 0.42 – 0.51 |
| 190 | 0.470 | 0.42 – 0.51 |
| 200 | 0.468 | 0.42 – 0.51 |
| 210 | 0.478 | 0.43 – 0.51 |
| 220 | 0.476 | 0.43 – 0.51 |
| 230 | 0.484 | 0.44 – 0.52 |
| 240 | 0.482 | 0.44 – 0.51 |
| 250 | 0.484 | 0.44 – 0.52 |
| 260 | 0.485 | 0.45 – 0.52 |
| 270 | 0.483 | 0.44 – 0.51 |
| 280 | 0.468 | 0.43 – 0.50 |
| 290 | 0.474 | 0.44 – 0.50 |
| 300 | 0.472 | 0.43 – 0.50 |
| 310 | 0.473 | 0.43 – 0.50 |
| 320 | 0.480 | 0.44 – 0.51 |
| 330 | 0.486 | 0.44 – 0.52 |
| 340 | 0.473 | 0.43 – 0.51 |
| 350 | 0.466 | 0.43 – 0.50 |
| 360 | 0.470 | 0.43 – 0.50 |
| 370 | 0.459 | 0.42 – 0.49 |
| 380 | 0.465 | 0.42 – 0.50 |
| 390 | 0.447 | 0.42 – 0.46 |
| 400 | 0.447 | 0.42 – 0.46 |
| 410 | 0.447 | 0.42 – 0.46 |
| 420 | 0.447 | 0.43 – 0.46 |
| 430 | 0.448 | 0.43 – 0.46 |
| 440 | 0.448 | 0.43 – 0.46 |
| 450 | 0.449 | 0.43 – 0.46 |
| 460 | 0.449 | 0.43 – 0.46 |
| 470 | 0.450 | 0 – 1.00 |
| 480 | 0.450 | 0 – 1.00 |

Gráfica 3. Curva ROC para 120 mg/dl de glucosa
Cetonas positivas 2 o más cruces



Sensibilidad : 0.107, Especificidad : 0.96; área bajo la curva : 0.537; Adecuado punto para tamizar Cetonuria

Cuando se utilizó como cetonuria negativa a 0 , 1 y 2 cruces de cetonas y positivo a 3 o más cruces encontramos al punto de corte de glucosa capilar de 380 mg/dl, como el ideal para descartar cetonuria (Cuadro 11 y 12, Gráfica 4) con una sensibilidad del 25.9%, una especificidad del 93% con área bajo la curva de 0.599 (IC 95 0.51 – 0.68)

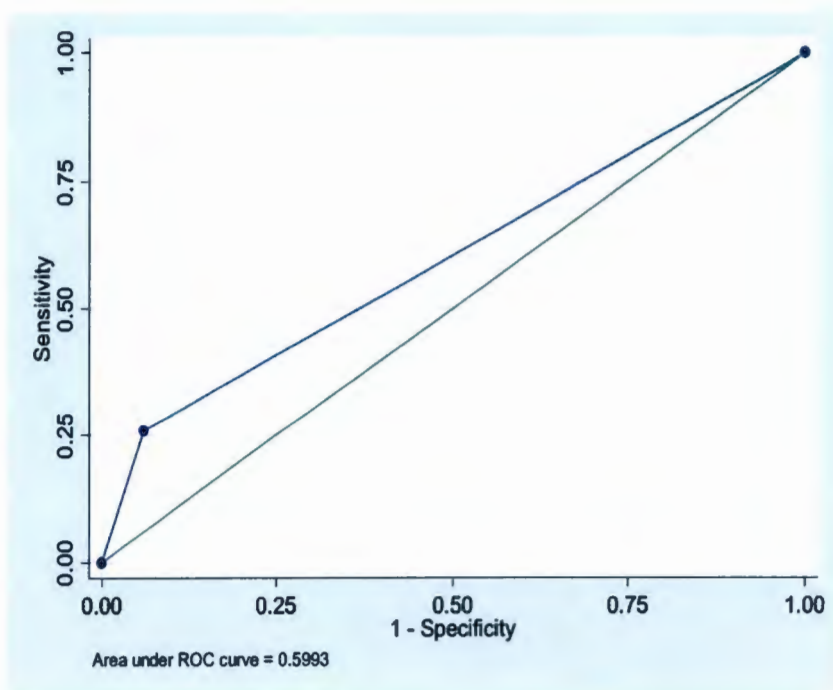
Cuadro 11. Características operativas para cetonas negativas 0, 1y 2 cruces y positivas 3 o más cruces

| Glucosa | Sensibilidad | Especificidad | RVp | RVn |
|------------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| 60 | 0.079 | 1.00 | | 1.00 |
| 70 | 0.079 | 1.00 | | 0.89 |
| 80 | 0.079 | 1.00 | | 1.00 |
| 90 | 0.081 | 1.00 | | 1.00 |
| 100 | 0.083 | 1.00 | | 1.00 |
| 110 | 0.085 | 1.00 | | 1.00 |
| 120 | 0.088 | 1.00 | | 1.00 |
| 130 | 0.091 | 1.00 | | 1.00 |
| 140 | 0.094 | 1.00 | | 1.00 |
| 150 | 0.097 | 1.00 | | 1.00 |
| 160 | 0.098 | 1.00 | | 1.00 |
| 170 | 0.107 | 1.00 | | 1.00 |
| 180 | 0.104 | 1.00 | | 1.00 |
| 190 | 0.107 | 1.00 | | 1.00 |
| 200 | 0.110 | 1.00 | | 1.00 |
| 210 | 0.116 | 1.00 | | 1.00 |
| 220 | 0.120 | 1.00 | | 1.00 |
| 230 | 0.126 | 1.00 | | 1.00 |
| 240 | 0.125 | 0.99 | 14.58 | 0.88 |
| 250 | 0.128 | 0.98 | 8.24 | 0.88 |
| 260 | 0.132 | 0.97 | 6.18 | 0.88 |
| 270 | 0.148 | 0.98 | 7.70 | 0.86 |
| 280 | 0.152 | 0.97 | 6.30 | 0.86 |
| 290 | 0.161 | 0.96 | 5.01 | 0.86 |
| 300 | 0.168 | 0.96 | 4.71 | 0.86 |
| 310 | 0.172 | 0.95 | 4.03 | 0.86 |
| 320 | 0.183 | 0.95 | 4.02 | 0.85 |
| 330 | 0.187 | 0.95 | 3.86 | 0.85 |
| 340 | 0.166 | 0.94 | 2.82 | 0.88 |
| 350 | 0.170 | 0.93 | 2.76 | 0.88 |
| 360 | 0.170 | 0.93 | 2.66 | 0.88 |
| 370 | 0.194 | 0.93 | 3.09 | 0.85 |
| 380 | 0.259 | 0.93 | 4.27 | 0.78 |
| 390 | 0.222 | 0.93 | 3.19 | 0.83 |
| 400 | 0.187 | 0.92 | 2.57 | 0.87 |
| 410 | 0.142 | 0.92 | 1.88 | 0.92 |
| 420 | 0.158 | 0.92 | 2.03 | 0.91 |
| 430 | 0.200 | 0.92 | 2.67 | 0.86 |
| 440 | 0.222 | 0.92 | 2.98 | 0.84 |
| 450 | 0.166 | 0.92 | 2.15 | 0.90 |
| 460 | 0.333 | 0.92 | 4.36 | 0.72 |
| 470 | 0.000 | 0.92 | 0.00 | 1.08 |
| 480 | 0.000 | 0.92 | 0.00 | 1.08 |

Cuadro 12. Área bajo la curva

| Glucosa | Área bajo la curva | IC 95% |
|------------|--------------------|------------------|
| 60 | 0.539 | 0 – 1.00 |
| 70 | 0.539 | 0.52 – 0.55 |
| 80 | 0.539 | 0.52 – 0.55 |
| 90 | 0.540 | 0.52 – 0.55 |
| 100 | 0.541 | 0.52 – 0.55 |
| 110 | 0.542 | 0.52 – 0.56 |
| 120 | 0.544 | 0.52 – 0.56 |
| 130 | 0.545 | 0.52 – 0.56 |
| 140 | 0.547 | 0.52 – 0.56 |
| 150 | 0.548 | 0.52 – 0.56 |
| 160 | 0.549 | 0.53 - 0.56 |
| 170 | 0.550 | 0.53 – 0.57 |
| 180 | 0.552 | 0.53 – 0.57 |
| 190 | 0.553 | 0.53 – 0.57 |
| 200 | 0.555 | 0.53 – 0.57 |
| 210 | 0.558 | 0.53 – 0.58 |
| 220 | 0.560 | 0.53 – 0.58 |
| 230 | 0.563 | 0.53 - 0.58 |
| 240 | 0.558 | 0.53 – 0.58 |
| 250 | 0.556 | 0.52 – 0.58 |
| 260 | 0.555 | 0.52 – 0.58 |
| 270 | 0.564 | 0.53 – 0.59 |
| 280 | 0.564 | 0.53 – 0.59 |
| 290 | 0.564 | 0.52 – 0.60 |
| 300 | 0.566 | 0.52 – 0.60 |
| 310 | 0.565 | 0.52 – 0.60 |
| 320 | 0.568 | 0.52 – 0.61 |
| 330 | 0.569 | 0.51 – 0.61 |
| 340 | 0.553 | 0.50 – 0.60 |
| 350 | 0.554 | 0.49 – 0.61 |
| 360 | 0.553 | 0.49 – 0.61 |
| 370 | 0.565 | 0.49 – 0.63 |
| 380 | 0.599 | 0.51-0.68 |
| 390 | 0.576 | 0.47 – 0.67 |
| 400 | 0.557 | 0.45 – 0.65 |
| 410 | 0.533 | 0.43 – 0.62 |
| 420 | 0.539 | 0.43 – 0.64 |
| 430 | 0.562 | 0.43 – 0.69 |
| 440 | 0.573 | 0.42 – 0.71 |
| 450 | 0.544 | 0.38 – 0.70 |
| 460 | 0.628 | 0.30 – 0.95 |
| 470 | 0.460 | 0.00 – 1.00 |
| 480 | 0.460 | 0.00 1.00 |

Gráfica 4. Curva ROC para 380 mg/dl de glucosa
Cetonas positivas 3 o más cruces



Sensibilidad : 0.259, Especificidad : 0.93; área bajo la curva : 0.599; Adecuado para descartar Cetonuria

Por último cuando se interpretó como cetonuria negativa a 0, 1, 2 y 3 cruces de cetonas y positivo a 4 o más cruces se encontró como punto de corte de glucosa capilar ideal para descartar cetonuria a 380 mg/dl (Cuadro 13 y 14, Gráfica 5) con una sensibilidad 0.74 % una especificidad del 99% y un área bajo la curva : 0.533 (IC 95: 0.48 – 0.58)

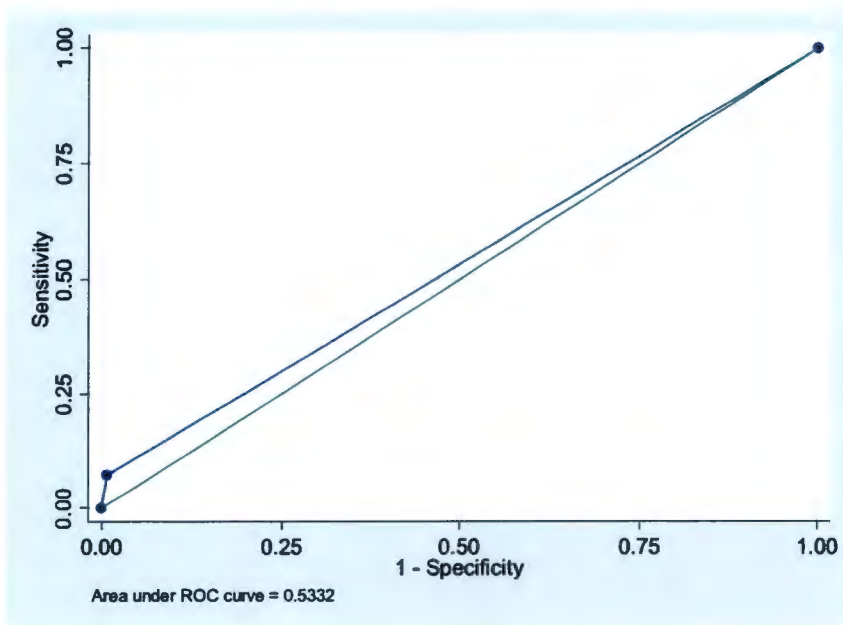
Cuadro 13. Características operativas para cetonas negativas 0, 1, 2 y 3 cruces y positivas 4 o más cruces

| Glucosa | Sensibilidad | Especificidad | RVp | RVn |
|---------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| 60 | 0.013 | 1.00 | | 1.00 |
| 70 | 0.013 | 1.00 | | 1.00 |
| 80 | 0.013 | 1.00 | | 1.00 |
| 90 | 0.014 | 1.00 | | 1.00 |
| 100 | 0.014 | 1.00 | | 1.00 |
| 110 | 0.014 | 1.00 | | 1.00 |
| 120 | 0.015 | 1.00 | | 1.00 |
| 130 | 0.015 | 1.00 | | 1.00 |
| 140 | 0.016 | 1.00 | | 1.00 |
| 150 | 0.016 | 1.00 | | 1.00 |
| 160 | 0.017 | 1.00 | | 1.00 |
| 170 | 0.017 | 1.00 | | 1.00 |
| 180 | 0.018 | 1.00 | | 1.00 |
| 190 | 0.018 | 1.00 | | 1.00 |
| 200 | 0.019 | 1.00 | | 1.00 |
| 210 | 0.020 | 1.00 | | 1.00 |
| 220 | 0.020 | 1.00 | | 1.00 |
| 230 | 0.022 | 1.00 | | 1.00 |
| 240 | 0.029 | 1.00 | | 1.00 |
| 250 | 0.024 | 1.00 | | 1.00 |
| 260 | 0.026 | 1.00 | | 1.00 |
| 270 | 0.029 | 1.00 | | 1.00 |
| 280 | 0.032 | 1.00 | | 1.00 |
| 290 | 0.028 | 0.99 | | 1.00 |
| 300 | 0.031 | 0.99 | 6.18 | 0.97 |
| 310 | 0.037 | 0.99 | 7.77 | 0.96 |
| 320 | 0.042 | 0.99 | 9.29 | 0.96 |
| 330 | 0.046 | 0.99 | 10.64 | 0.95 |
| 340 | 0.056 | 0.99 | 13.16 | 0.94 |
| 350 | 0.063 | 0.99 | 15.57 | 0.94 |
| 360 | 0.048 | 0.99 | 6.09 | 0.95 |
| 370 | 0.056 | 0.99 | 7.08 | 0.95 |
| 380 | 0.074 | 0.99 | 9.77 | 0.93 |
| 390 | 0.000 | 0.98 | 0.00 | 1.01 |
| 400 | 0.000 | 0.98 | 0.00 | 1.01 |
| 410 | 0.000 | 0.98 | 0.00 | 1.01 |
| 420 | 0.000 | 0.98 | 0.00 | 1.01 |
| 430 | 0.000 | 0.98 | 0.00 | 1.01 |
| 440 | 0.000 | 0.98 | 0.00 | 1.01 |
| 450 | 0.000 | 0.98 | 0.00 | 1.01 |
| 460 | 0.000 | 0.98 | 0.00 | 1.01 |
| 470 | 0.000 | 0.98 | 0.00 | 1.01 |
| 480 | 0.000 | 0.98 | 0.00 | 1.01 |

Cuadro 14. Área bajo la curva

| Glucosa | Área bajo la curva | IC 95% |
|---------|--------------------|------------------|
| 60 | 0.506 | 0.00 – 1.00 |
| 70 | 0.506 | 0.50 – 0.51 |
| 80 | 0.506 | 0.50 – 0.51 |
| 90 | 0.507 | 0.50 – 0.51 |
| 100 | 0.507 | 0.50 – 0.51 |
| 110 | 0.507 | 0.50 – 0.51 |
| 120 | 0.507 | 0.50 – 0.51 |
| 130 | 0.507 | 0.50 – 0.51 |
| 140 | 0.508 | 0.50 – 0.51 |
| 150 | 0.508 | 0.50 – 0.51 |
| 160 | 0.508 | 0.50 – 0.51 |
| 170 | 0.508 | 0.50 – 0.51 |
| 180 | 0.509 | 0.50 – 0.51 |
| 190 | 0.509 | 0.50 – 0.51 |
| 200 | 0.509 | 0.50 – 0.51 |
| 210 | 0.510 | 0.50 – 0.51 |
| 220 | 0.510 | 0.50 – 0.52 |
| 230 | 0.511 | 0.50 – 0.52 |
| 240 | 0.511 | 0.50 – 0.52 |
| 250 | 0.512 | 0.50 – 0.52 |
| 260 | 0.513 | 0.50 – 0.52 |
| 270 | 0.514 | 0.50 – 0.52 |
| 280 | 0.516 | 0.50 – 0.53 |
| 290 | 0.511 | 0.49 – 0.52 |
| 300 | 0.513 | 0.49 – 0.53 |
| 310 | 0.516 | 0.49 – 0.53 |
| 320 | 0.518 | 0.49 – 0.54 |
| 330 | 0.521 | 0.49 – 0.54 |
| 340 | 0.525 | 0.49 – 0.55 |
| 350 | 0.529 | 0.49 – 0.56 |
| 360 | 0.520 | 0.48 – 0.55 |
| 370 | 0.523 | 0.48 – 0.56 |
| 380 | 0.533 | 0.48-0.58 |
| 390 | 0.492 | 0.48 – 0.49 |
| 400 | 0.492 | 0.48 – 0.49 |
| 410 | 0.492 | 0.48 – 0.49 |
| 420 | 0.492 | 0.48 – 0.49 |
| 430 | 0.492 | 0.48 – 0.49 |
| 440 | 0.492 | 0.48 – 0.49 |
| 450 | 0.493 | 0.48 – 0.49 |
| 460 | 0.493 | 0.48 – 0.49 |
| 470 | 0.493 | 0 – 1.00 |
| 480 | 0.493 | 0 – 1.00 |

Gráfica 5. Curva ROC para 380 mg/dl de glucosa
Cetonas positivas 4 o más cruces



Sensibilidad : 0.074, Especificidad : 0.99; área bajo la curva : 0.533; Adecuado punto para descartar Cetonuria

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 sigue siendo una de las patologías endocrinológicas más frecuente en la edad pediátrica atendiéndose en nuestra Institución un promedio de 150 niños diabéticos al año. En nuestro estudio se incluyeron 94 pacientes menores de 18 años con 291 mediciones de glucosa capilar y cetonuria. Dichos pacientes fueron diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 previamente por el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría según los criterios establecidos por la ADA, OMS y la NOM ⁽³⁴⁾ siendo seguidos ambulatoriamente y recomendándoseles la medición rutinaria de cetonas en orina en el momento en que presentaran glucometrías mayores a 250 mg/dl, sin importar el estado clínico, control metabólico o aplicación de insulina, todo esto siguiendo las guías de manejo actuales (ADA, ISPAD) ⁽³⁴⁾.

Dichas guías de manejo proponen como pilar fundamental en el control ambulatorio de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 el automonitoreo de glucosa capilar, la medición de cuerpos cetónicos y hemoglobina glucosilada, sin embargo esta última es una estrategia de control a mediano y largo plazo que establece un mayor riesgo de descompensación a más alto sea su valor más no determina la inminencia de cetoacidosis diabética.

El control de cetonas por su parte permite clasificar al paciente en un estado bien sea de descompensación aguda (diagnóstico de cetoacidosis diabética) o inminencia de la misma, estado conocido como cetosis permitiendo iniciar manejo farmacológico y no farmacológico preventivo. Es así que la identificación de cuerpos cetónicos elevados ha sido considerada desde hace varias décadas como parte importante en el control de los pacientes diabéticos. Existen diversos métodos para su medición y es cierto que en la actualidad se prefiere la medición de cetonas en sangre más que cetonuria, no obstante en nuestro medio y en la mayoría de países de Latino América esta tecnología no está disponible aún, por lo que la identificación de cuerpos cetónicos en orina continua siendo el método de elección.

Actualmente se recomienda que sea evaluada rutinariamente la presencia de cetonas en orina en todos los pacientes pediátricos, mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 y pacientes en manejo con bombas de infusión de insulina con hiperglucemia definida como glucosa capilar mayor a 250 mg/dl sin importar el estado clínico ni la presencia de síntomas asociados.

En la revisión de la literatura realizada no se encontró evidencia que explicara el punto de corte de glucosa capilar de 250 mg/dl por lo que el revisar la recomendación se consideró importante en el contexto de una enfermedad con alta carga de morbilidad y mortalidad, siendo la cetoacidosis la principal causa de complicaciones agudas en niños diabéticos con tasa de mortalidad calculada del 2 al 5% dependiendo de la serie estudiada (8).

Por otra parte, al ser la diabetes mellitus tipo 1 una enfermedad de alto costo tanto en medicamentos como insumos para su control, es fundamental la optimización de los mismos, siendo necesario la elección de los métodos más costo - efectivos para su monitoreo.

Es así que nuestro estudio encontró que el punto de corte óptimo para tamizaje de cetonuria, definida como 1 o más cruces presentes es mucho más alto del recomendado en la actualidad. El análisis de la curva ROC establece que el mejor punto de corte de glucosa capilar es de 380 mg/dl con sensibilidad del 69% y especificidad del 77 % mientras que para 200 mg/dl, valor algunas veces relacionado con cetoacidosis encontramos una sensibilidad 37% y especificidad 97%, por lo que lo hace un buen punto de corte para descartar cetonuria. Por su parte para 250 mg/dl, el punto de corte actual, se encontró una sensibilidad del 41% y una especificidad del 90%, que aunque buenas, inferiores al punto de corte de 380 mg/dl.

De igual manera, es importante tener en cuenta que existen muchos factores que intervienen en el desarrollo de cetonuria además del déficit absoluto o relativo de insulina, como son el ayuno, ejercicio, el uso de medicamentos concomitantes y el control metabólico. En nuestro estudio se excluyeron los pacientes con ayuno mayor a 10 horas, quienes hubieran realizado actividad física moderada en las 2 horas previas a la medición así como aquellos que estuvieron recibiendo captopril, N-aceticisteína, dimercaprol y/o penicilinamina, con signos o síntomas de proceso infeccioso activo o antecedente de cetoacidosis diabética en los últimos 15 días, factores que pueden interferir en la producción de cetonas bien sea por estímulo de hormonas contra reguladoras o por falsos positivos inherentes a la prueba.

Históricamente la omisión del tratamiento con insulina ha sido relacionado como uno de los principales factores etiológicos de la cetoacidosis diabética, es por esto que las mediciones fueron comparadas con el uso de insulina basal (glargina, detemir o NPH) en las últimas 24 horas sin encontrar diferencias significativas entre aquellos quienes se la hubieran aplicado y aquellos con omisión de la misma, dato de importancia dado que al ser fundamental en la fisiopatología de la producción de cuerpos cetónicos el déficit absoluto o relativo de insulina sería de esperarse que la no aplicación de insulina fuera un factor determinante en el desarrollo de cetosis. Cabe aclarar que existen factores relacionados con el uso de insulina no contemplados en este estudio como fue la dosis ponderal, el tiempo exacto transcurrido entre la aplicación y la medición de cetonuria, el uso concomitante de otros tipos de insulina (acción rápida) o hipoglucemiantes orales.

Por otra parte, otro factor importante en el desarrollo de complicaciones agudas es el grado de control metabólico. En la actualidad existen diferentes estrategias como la medición de diferentes proteínas glucosiladas como la fructosamina, sin embargo la hemoglobina glucosilada continua siendo el estándar para control metabólico a mediano y largo plazo ya que permite inferir el control metabólico en los últimos tres meses en promedio. Es por esto que en nuestro estudio los datos fueron comparados con el nivel de hemoglobina glucosilada del paciente encontrando diferencias significativas en aquellos con control metabólico regular definido como HbA1C 7 a 10%, lo que fundamenta el uso ambulatorio de control de cetonas en orina en niños con control metabólico deficiente.

Por último es probable que el uso rutinario de control de cetonuria sea más eficiente en pacientes con síntomas clínicos asociados, como en días de enfermedad infecciosa aguda en los que de por sí está recomendado el control más frecuente y estricto de la glucosa capilar, sin embargo es de aclarar que el punto de corte encontrado en este estudio no es aplicable en este grupo de pacientes y requiere mayor investigación.

CONCLUSIONES

- El punto de corte de glucosa capilar para tamizaje de cetonas en orina es mucho más alto que el recomendado por las guías actuales de manejo de pacientes diabéticos tipo 1, especialmente en la edad pediátrica, por lo que se podría considerar 380 mg/dl como nuevo valor aislado de glucosa capilar ideal para la medición de cetonas en orina.
- Probablemente la mayor utilidad de la medición de cetonuria de acuerdo a nuestros resultados es como prueba confirmatoria más que de tamizaje dada su alta especificidad y una sensibilidad menor de 90%. Es por esto que es importante ampliar el tamaño de la muestra en estudios futuros para así confirmar estos hallazgos.
- A la luz de los datos actuales consideramos que no se justifica la medición de cetonuria de forma rutinaria en todos los pacientes en edad pediátrica con diabetes mellitus tipo 1 con hiperglucemia; esto justificado en un punto de corte muy alto asociado a que en la actualidad las tiras para cetonuria están entrando en desuso, no son fáciles de conseguir e implican mayor costo en el control de la diabetes, una enfermedad de por sí ya costosa.
- En pacientes con mal control metabólico el control de cetonuria ante hiperglucemia persistente constituye una herramienta adecuada dado que una HbA1C mayor o igual a 7% confiere un mayor riesgo de descompensación metabólica aguda como es el caso de la cetosis
- Contrario a lo que tradicionalmente se ha creído el aplicarse insulina no evita hacer cetonuria, no obstante existen algunos factores relacionados con el manejo con insulina no contemplados en el estudio como es la dosis, el tiempo específico transcurrido entre la aplicación de insulina y la medición de cetonas, así como el uso concomitante de insulinas de corta acción por lo que se requiere nuevos estudios que investiguen a profundidad este punto.
- El control de cetonuria debe ser realizado de forma individualizada según el estado clínico y control de cada paciente en especial.
- Merece la pena revisar los diferentes criterios de las normas y guías de control y manejo de diabetes mellitus tipo 1 en la infancia, ya que el resto de pautas al igual que la de control de la cetonuria podrían no ser precisas ni aplicables a nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 1999; 15: 412-426
2. Mesa J, Salcedo D, Calle H, Delgado E, Nóvoa J, Hawkins F, Navarrete GS, Parramón m, Acosta D. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 72: 292-297
3. Porterfield SP, White BA. *Endocrine Physiology. The Mosby Physiology Monograph Series, 3rd Edition* 2007
4. Foster D, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *Seminars in Medicine of The Beth Israel Hospital* 1983; 309(3): 159-169
5. McGarry JD, Foster DW. Regulation of ketogenesis and clinical aspects of the ketotic state. *Metabolism* 1972; 21(5): 471-489
6. Taboulet P, Haas L, Porcher R, Manamani J, Fontaine JP, Feugeas JP, Gautier JF. Urinary acetoacetate or capillary β -hydroxybutyrate for diagnosis of ketoacidosis in the emergency department setting. *European Journal of emergency Medicine* 2004; 11: 251-258
7. Penders J, Fiers T, Giri M, Wuyts B, Ysewyn L, Delanghe J. Quantitative measurement of ketone bodies in urine using reflectometry. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2005; 43 (7): 724-729
8. Guerci B, Baudeceau TR, Cuperlier A, Delcroix C, Durain D, Fermno JP, Devehat C, Melki V, Puder L, Taboulet P, Hanaire B. *Diabetes and Metabolism* 2005.31: 401-4066
9. Bektas F, Eray O, Sari R, Akbas H. Point of care blood ketone testing of diabetic patients in the emergency department. *Endocrine research* 2004; 30 (3); 395-402
10. Taboulet P, Deconinck N, Thurel A, Haas L, Manamani J, Porcher R, Schmit C, Fontaine JP, Gautier JF. Correlation between urine ketones (acetoacetate) and capillary blood ketones (3 beta-hydroxybutyrate) in hyperglycaemic patients. *Diabetes and metabolism* 2007; 33: 135-139
11. Taboulet P, Haas L, Porcher R, Manamani J, Fontaine JP, Feugeas JP, Gautier JF. Urinary acetoacetate or capillary β hydroxybutyrate for the diagnosis of ketoacidosis in the emergency department setting. *European Journal of emergency Medicine* 2004; 11: 251-258
12. Prisco F, Picardi A, Lafusco D, Lorini R, Minicucci L, Matinucci ME, Toni S, Cerutti F, Rabbone I, Buzetti R, Crino A, Pozzilli P. Blood ketone bodies in patients with recent – onset type 1 diabetes (a multicenter study). *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 223-228
13. Rothera AC. Note on the sodium nitro-prusside reaction for acetone. *The Journal of Physiology* 1908; 15(37): 691-694
14. Hendey GW, Schwab TM, Soliz TC. Urine ketone dip test as screen for ketonemia in diabetic ketoacidosis and ketosis in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine* 1997; 29(6): 735-738

15. Schwab TM, Hendey GW, Soliz TC. Screening for ketonemia in patients with diabetes. *Annals of Emergency Medicine* 1999; 34(3): 342-346
16. Tantiwong P, Puavilai G, Ongphiphadhanakul B, Bunnag P, Ngarmukos C. Capillary blood beta – hydroxybutyrate measurement by reagent strip in diagnosing diabetic ketoacidosis. *Clinical Laboratory Science* 2005; 18(3). 139-145
17. Turan S, Omar A, Bereket A. Comparison of capillary blood ketone measurement by electrochemical method and urinary ketone in treatment of diabetic ketosis and ketoacidosis in children *Acta Diabetologica* 2008; 45: 83-85
18. Okada H, White PC. Bedside ketone determination in diabetic children with hyperglycemia and ketosis in the acute care setting. *Pediatric Diabetes* 2004; 5:39-43
19. Laun RA, Rapsch B, Abel W, Schröder O, Röher HD, Ekkernkamp A, Schulte. The determination of ketone bodies: preanalytical, analytical and physiological considerations. *Clinical and Experimental Medicine* 2001; 1: 201-209
20. Charles RA, Bee YM, Eng PH, Goh SY. Point of care blood ketone testing: screening for diabetic ketoacidosis at the emergency department. *Singapore Medicine* 2007; 48 (11): 986-989
21. Naunheim R, Jang T, Banet G, Richmond A. Point of care test identifies diabetic ketoacidosis at triage. *Academy Emergency Medicine* 2006; 13: 683-685
22. Lopez JP, Moreno JA, Borrás MV, Pinzón JI, Brea JI, Del Pino A, Parramón M. Glucemia y cetonemia en diabéticos tipo 1 en el ambiente controlado de una colonia de verano. *Anales de Pediatría* 2007; 66 (4); 387-392
23. Nev A., Williams A, Eheralt S, Hub R. Diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children – frequency and clinical presentation. *Pediatric Diabetes* 2003; 4(2): 77-81
24. Sabin MA, Cameron FS, Wether GA. Type 1 diabetes – still the commonest form of diabetes mellitus in children. *Australian Family Physician* 2009; 38(9): 695-697
25. Balasse EO, Féry F. Ketone body production and disposal: effects of fasting, diabetes and exercise. *Diabetes and Metabolism Reviews* 1989; 5(3): 247-270
26. Boyd R, Leigh B, Stuart P. Capillary versus venous bedside blood glucose estimations 2005: 22:177-179
27. Mira GS, Candido LM, Yale JF. Performance de glicosímetro utilizado no automonitoramento glicêmico de portadores de diabetes mellitus tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia y Metabologia* 2006; 50(3): 541-549
28. Kumar g, Leong B, Kumar S. Correlation of capillary and venous blood glucometry with laboratory determination. *Prehospital Emergency Care* 2004; 8: 378-383

29. Arias S, Copete A, Vadillo P, Corrochano S, Sánchez R, Sánchez M, Sáiz A, Frutos F, Pascual T. Fiabilidad de la determinación de la glucemia a la cabecera del paciente en pacientes críticos. *Enfermería Intensiva* 2007; 18 (1): 15-24
30. Kulkarni A, Saxena M, Price G, O'Leary M, Jacques T, Myburgh J. Analysis of blood glucose measurements using capillary and arterial blood samples in intensive care patients. *Intensive Care Medicine* 2005; 31: 142-145
31. Vanavanan S, Santanirand P, Chaichanajaremkul U, Chittamma A, DuBois J, Shirey T, Heinz M. Performance of a new interference resistant glucose meter. *Clinical Biochemistry* 2010; 43: 186-192
32. Hawkins R. Evaluation of Roche Accu-Check Go and Medisense Optium blood glucose meters. *Clinica Chimica Acta* 2005; 353: 127-131
33. Colagiuri S, Sandbaek A, Carstensen B, Christensen J, Glumert C, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Comparability of venous and capillary glucose measurements in blood. *Diabetic Medicine* 2003; 20: 953-956
34. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(supplement 1): S62-S69

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

Yo, _____ como padre, madre o tutor, directamente responsable del cuidado y atención del paciente _____ por este medio y en acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas, en este acto otorgo el consentimiento bajo forma voluntaria a formar parte del estudio que se realiza en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, llamado "Determinación de punto de corte óptimo en glucosa capilar para desarrollo de cetonuria en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 que asisten a la clínica de diabetes del Instituto Nacional de Pediatría"

Previamente se me ha explicado que mi hijo(a) tiene el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y que como parte del seguimiento y control es fundamental la medición de glucosa capilar y cetonas en orina.

1.- ¿En qué consiste y como se realiza este estudio? Dicho estudio consiste en la medición de glucosa capilar a través de una punción con lanceta en uno de los dedos y cetonas en orina a todos los pacientes pediátricos que asistan a control ambulatorio en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría

2.- ¿Puede tener alguna complicación? El estudio no representa ningún riesgo para el paciente.

En caso de determinar cetonuria positiva, se notificará al médico endocrinólogo encargado de la consulta de la Clínica de Diabetes quien iniciará el tratamiento de la cetosis con insulina de acción rápida intramuscular vigilando de forma horaria la glucosa capilar y cetonuria hasta resolución de la cetosis, en caso de que el paciente requiera manejo intensivo, se ingresará en el área de urgencias para su control.

No habrá costos adicionales al costo del catálogo de cuotas institucional aprobado por la para el paciente que sea incluido en el estudio; éste será cubierto por el Hospital. La muestra de sangre capilar no tendrá otros fines diferentes a los del estudio actual.

Al firmar esta carta hago constar que he sido informado de los riesgos que corre mi paciente, conozco el estado actual de su enfermedad y el procedimiento al que será sometido. En caso de no aceptar que mi paciente ingrese al estudio, esto no modificará en forma alguna el tratamiento que se realice a mi paciente en las mejores condiciones posibles.

Cabe mencionar que la información que se obtenga de mi paciente se mantendrá en absoluta confidencialidad y respeto por parte de los investigadores de dicho protocolo; se me informarán los resultados obtenidos y su inclusión a dicho estudio no causará ningún costo para el paciente. Así mismo el paciente no recibirá ninguna remuneración económica por su participación en este estudio.

Se otorga el presente Consentimiento Bajo Información en la Ciudad de México, D.F. a los _____ días del mes de _____ del año _____.

Nombre completo y firma del padre y/o madre: _____

Dirección: _____

Nombre y firma de testigo: _____

Nombre y firma de testigo: _____

Nombre del investigador responsable: _____

Teléfono: _____

Firma: _____

Investigador responsable: Dr. Carlos Robles Valdés - Av. Insurgentes Sur 3700, Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, 04530. México, D.F. Tel: 10840900 extensión 1330

Comité de Ética: Dr. Marco Antonio Yamazaki N. Presidente - Av. Insurgentes Sur 3700, Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, 04530. México, D.F. Tel: 10840900 extensión 1581

*Se dará copia del consentimiento informado al familiar responsable y se guardará esta carta de consentimiento informado durante los próximos 5 años y se asegurará la confidencialidad de los pacientes.

C/copia al protocolo y al familiar

CARTA DE ASENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

Por este medio y en acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas, en esta carta doy el permiso en forma voluntaria yo _____ (paciente) para participar en el estudio del servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, llamado **"Determinación de punto de corte óptimo en glucosa capilar para desarrollo de cetonuria en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 que asisten a la clínica de diabetes del instituto nacional de pediatría"**

¿En qué consiste y cómo se realiza el estudio?

Consiste en que el día que vaya a consulta se me tomará muestra de sangre capilar para glucometría picándome en el dedo con una lanceta, así como se me tomará muestra de orina para ver si existe cetosis.

¿Puedo tener alguna complicación?

No existen complicaciones para la realización de este estudio.

En caso de que mi muestra salga positiva para cetonas se le avisará al médico endocrinólogo encargado de la Clínica de Diabetes quien iniciará el tratamiento para la cetosis. El tratamiento consiste en aplicación de insulina rápida (Lispro) intramuscular en el brazo o muslo al mismo tiempo de que debo tomar agua y comer una colación, una hora más tarde me volverán a medir glucosa capilar y cetonuria repitiendo el tratamiento hasta que se resuelva la cetosis; en caso necesario me ingresarán al Hospital para evitar que me complique.

Al firmar esta carta hago constar que he sido informado de los riesgos que puedo presentar, conozco el estado actual de mi enfermedad y el procedimiento al que seré sometido. En caso de no aceptar mi participación en el estudio, no modificaré en forma alguna el tratamiento que se me realice en las mejores condiciones posibles. Cabe mencionar que mi información se mantendrá en absoluta confidencialidad y respeto por parte de los investigadores de dicho estudio, en caso de duda; se me informarán los resultados obtenidos y mi ingreso a este estudio no causará costos a mis papas.

Se otorga el presente Consentimiento Bajo Información en la Ciudad de México, D.F. a los _____ días del mes de _____ del año _____.

Nombre completo y firma: _____
Dirección: _____

*Nombre y firma del testigo: _____
Dirección del testigo: _____
Relación con el paciente: _____

*Nombre y firma del testigo: _____
Dirección del testigo: _____
Relación con el paciente: _____

Investigador responsable: Dr. Carlos Robles Valdés - Av. Insurgentes Sur 3700, Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, 04530. México, D.F. Tel: 10840900 extensión 1330
Comité de Ética: Dr. Marco Antonio Yamazaki N. Presidente - Av. Insurgentes Sur 3700, Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, 04530. México, D.F. Tel: 10840900 extensión 1581

*Se dará copia del consentimiento informado al familiar responsable y se guardará esta carta de consentimiento informado durante los próximos 5 años y se asegurará la confidencialidad de los pacientes

Anexo 3

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**“DETERMINACIÓN DE PUNTO DE CORTE ÓPTIMO EN GLUCOSA CAPILAR PARA
DESARROLLO DE CETONURIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS
TIPO 1 QUE ASISTEN A LA CLÍNICA DE DIABETES DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA”**

NOMBRE: _____ REGISTRO: _____

Fecha de nacimiento: ____ / ____ / ____ (dd/mm/aaaa)

Edad de inicio de la diabetes: _____ (meses)

Tiempo de evolución: _____ (meses)

CONTROL METABÓLICO

Última hemoglobina glucosilada (HbA1c): _____ % Fecha ____ / ____ / ____ (dd/mm/aaaa)

| | Bueno | Regular | Malo | Pésimo |
|-------|-------|---------|------|--------|
| HbA1c | <7% | 7-10% | 13% | >13% |

Control metabólico: Bueno Regular Malo Pésimo

GLUCOSA CAPILAR: _____ mg/dl

CETONAS: Positivas Negativas

+ ++ +++ ++++

INSULINA BASAL:

Aplicación dosis usual glargina, detemir o NPH en las últimas 24 horas:

Sí No

OBSERVACIONES:
