

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



Proyecto de investigación para obtener el Título de Segunda Especialidad Profesional de Médico Especialista en ENDOCRINOLOGÍA

Modalidad: Residentado Médico

EFICACIA Y SEGURIDAD DE INSULINA ANÁLOGA DE ACCIÓN RÁPIDA SUBCUTÁNEA COMPARADA CON INSULINA RÁPIDA EN INFUSIÓN INTRAVENOSA EN PACIENTES CON CETOACIDOSIS DIABÉTICA LEVE Y MODERADA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY. 2020 – 2021, TRUJILLO.

AUTOR:

PATRICIA JANETH LUNA ALFARO

ASESOR:

DRA CARMEN BENITES LOPEZ

Trujillo – Perú

2020

ESQUEMA DE PROYECTO DE TESIS

I. GENERALIDADES

1. Título:

Eficacia y seguridad de insulina análoga de acción rápida subcutánea comparada con insulina regular en infusión intravenosa en pacientes con cetoacidosis diabética leve y moderada atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray. 2020 – 2021, Trujillo.

2. Equipo investigador:

2.1 Autor: Patricia Janeth Luna Alfaro. Médico residente de Endocrinología.

2.2 Asesor: Dra. Carmen Benites López. Especialista en Endocrinología.

3. Línea de Investigación:

Línea 3: Cáncer y enfermedades no transmisibles (RR N°3350-2016-R-UPAO)

4. Unidad Académica

Segunda Especialización de Medicina

5. Institución y localidad donde se desarrollará el proyecto.

Hospital Base Víctor Lazarte Echeagaray – Trujillo.

6. Duración del proyecto.

7.1 Fecha de inicio: enero 2020.

7.2 Fecha de término: febrero 2021.

Resumen ejecutivo del proyecto de tesis

El presente proyecto de investigación tiene como objetivo determinar la eficacia y seguridad del uso de insulina análoga de acción rápida subcutánea a intervalos regulares comparada al uso estándar de insulina rápida en infusión intravenosa en aquellos pacientes con cetoacidosis diabética de grados leve y moderada que acudan por el servicio de Emergencia del Hospital Base Víctor Lazarte Echegaray. Para ello se formarán dos grupos de manera randomizada: el primero de ellos recibirá insulina análoga Lispro cada 2 horas y el segundo grupo recibirá insulina rápida en infusión intravenosa. Se tendrá como evento primario la duración del tratamiento hasta la resolución de la hiperglicemia y la cetoacidosis y como eventos secundarios la estancia hospitalaria, la cantidad de insulina administrada hasta la resolución de la hiperglicemia y de la cetoacidosis, y finalmente el número de eventos de hipoglicemia y de mortalidad. Se obtendrán datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas las cuales se presentarán en tablas de medias y desviación estándar y se realizará prueba z de comparación de proporciones para la mortalidad. Con el objetivo de comparar las variables continuas se hará uso de la prueba t de student o el test de Mann Withney de dos muestras para comparar la media de los 2 grupos. La significancia estadística se considera al 5% ($p < 0.05$).

Posteriormente se presentarán los resultados.

Palabras claves: Cetoacidosis diabética, insulina subcutánea, insulina intravenosa, resolución, hipoglicemia.

II.- PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. Planteamiento del problema.

La cetoacidosis diabética constituye la emergencia hiperglicémica más frecuente en pacientes con diabetes mellitus, produciéndose con mayor frecuencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sin embargo, hasta un 5-25% se desarrolla en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y de no ser tratada a tiempo podría conllevar a la muerte, siendo la tasa de mortalidad aproximadamente el 2% en pacientes con cetoacidosis diabética.¹

La cetoacidosis diabética es la presentación inicial de diabetes mellitus tipo 1 en aproximadamente 15 % a 20% en adultos y en niños y adolescentes en aproximadamente 30% a 40%. La frecuencia de su aparición ha ido incrementándose con el tiempo hasta en un 30% durante la década pasada, con más de 140 000 ingresos hospitalario por año en Estados Unidos. Teniendo en cuenta que en nuestro país la prevalencia de diabetes ha ido en incremento llegando a 7% del total de la población, cabe esperar que los ingresos hospitalarios por cetoacidosis también se hayan incrementado.^{2,3}

Tradicionalmente uno de los pilares del tratamiento de la cetoacidosis diabética es el uso de insulina rápida en infusión intravenosa continua independiente de la severidad del cuadro: leve, moderado o severo.

Actualmente, el Hospital Víctor Lazarte Echegaray atiende a gran parte de la población diabética y sus complicaciones como la cetoacidosis diabética siendo necesario estudiar otras alternativas de insulino terapia para su corrección, como es el uso de análogos de insulina de acción rápida vía subcutánea en aquellos casos leves y moderados de cetoacidosis diabética.

Problema

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la insulina análoga de acción rápida subcutánea comparada con insulina rápida en infusión intravenosa en pacientes con cetoacidosis diabética leve y moderada tratados en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2020-2021, Trujillo?

2. Antecedentes del problema.

Umpierrez GE et al (Estados Unidos, 2004) realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto en 45 pacientes con cetoacidosis diabética no complicada donde compararon la eficacia y la seguridad de la insulina aspart administrada por vía subcutánea a diferentes intervalos, cada 1 hora (n=15) y 2 horas (n=15) con el uso estándar de una dosis baja de insulina regular intravenosa en infusión (n=15). Encontraron que no había diferencia estadística en el tiempo promedio del tratamiento hasta la corrección de la hiperglicemia (6.9 ± 4 h, $6,1 \pm 4$ h y $7,1 \pm 5$ horas, respectivamente) o hasta la resolución de la cetoacidosis (10 ± 3 , 10.7 ± 3 , and 11 ± 3 h, respectivamente). No hubo mortalidad, no hubo diferencia estadística en la estancia hospitalaria (3.4 ± 3 días, 3.9 ± 5 días, and 4.5 ± 3 días, respectivamente), ni en la cantidad total de insulina administrada hasta la resolución de la cetoacidosis (85 ± 33 , 94 ± 32 , and 82 ± 28 unidades, respectivamente), tampoco en el número de eventos de hipoglicemia en los grupos de tratamiento (1 paciente en cada grupo). Para el análisis estadístico comparativo de las variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrado, concluyendo en que sus resultados indican que el uso de insulina aspart cada 1 o 2 horas representa una alternativa eficiente y segura al uso de insulina regular intravenosa en el manejo de pacientes con cetoacidosis no complicada.⁵

Umpierrez GE et al (Estados Unidos, 2004) realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto en 20 pacientes tratados con insulina lispro subcutánea y 20 pacientes tratados con el protocolo endovenoso

de insulina regular; encontrando que la duración del tratamiento hasta la corrección de la hiperglicemia (7 ± 3 horas vs. 7 ± 2 horas) y resolución de la cetoacidosis (10 ± 3 horas vs. 11 ± 4 horas) en pacientes tratados con insulina lispro subcutánea no fue diferente al de pacientes tratados con insulina regular intravenosa, respectivamente. No hubo muertes en ningún grupo y no hubo diferencias en la duración de la estancia hospitalaria (4 ± 2 días vs. 4 ± 1 días, respectivamente), la cantidad de insulina hasta la resolución de la cetoacidosis diabética (84 ± 32 vs. 98 ± 26 unidades, respectivamente), o en la tasa de hipoglicemia entre los diferentes grupos de tratamiento (1 episodio en cada grupo). Para el análisis estadístico comparativo de las variables continuas se utilizó el test de Mann Withney U, test t; mientras que, para variables categóricas, se utilizó el análisis de chi cuadrado. Concluyeron en que el tratamiento de los pacientes adultos que tienen cetoacidosis diabética no complicada podrían ser tratados con insulina lispro cada hora en un ambiente no UCI y podría ser seguro y más coste efectivo que el tratamiento con insulina regular intravenosa en un ambiente de cuidados intensivos.⁶

Ersoz HO et al (Turquía, 2006) realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto en 20 pacientes con cetoacidosis diabética con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con insulina lispro horaria subcutánea (n=10) en comparación con el tratamiento intravenoso de insulina regular (n=10). Al final del periodo de tratamiento, encontraron que el tiempo que se necesitó para la normalización de la glucosa sérica no fueron diferentes en los grupos (9.4 ± 8.9 horas vs. 12.7 ± 7.5 horas, respectivamente), al igual que la cantidad total de la insulina administrada hasta la resolución de la cetoacidosis (61.7 ± 10.9 vs. 65.2 ± 12.7 unidades, respectivamente). Asimismo, no hubo efectos adversos serios como hipoglicemia o muerte en ambos grupos. Para el análisis estadístico utilizaron el test de chi cuadrado o el test U Mann Withney. Concluyeron que, en su

estudio, el tratamiento de cetoacidosis leve y moderada con insulina lispro subcutánea es igual de efectiva y segura en comparación con insulina regular intravenosa.⁷

Umpierrez GE et al (Estados Unidos, 2009) realizaron un estudio controlado multicéntrico y abierto, donde asignaron de manera aleatoria a 68 pacientes con cetoacidosis diabética para recibir tratamiento intravenoso con insulina regular (n=34) o insulina glulisina (n=34) hasta la resolución de la cetoacidosis diabética, encontrando que no hubieron diferencias en el tiempo promedio de tratamiento (8.9 ± 4.7 horas en el grupo de insulina glulisina y 10.5 ± 6.3 horas en el grupo de insulina regular), en la cantidad de insulina hasta la resolución de la cetoacidosis diabética (70 ± 33 unidades en el grupo de insulina glulisina y 76 ± 46 unidades en el grupo de insulina regular), en la estancia hospitalaria (2.9 ± 2.2 días en el grupo de insulina glulisina y 3.3 ± 2.2 días en el grupo de insulina regular) y en los episodios de hipoglicemia (6 pacientes en el grupo de insulina glulisina y 4 pacientes en el grupo de insulina regular desarrollaron uno o dos episodios de glucosa <70 mg/dl, pero ninguno <40 mg/dl) y no hubo mortalidad. Para el análisis estadístico usaron los test Wilcoxon de dos muestras o la prueba de chi cuadrado de Pearson para comparar las características clínicas, así como las medidas objetivo entre los grupos de tratamiento. Concluyendo que ambas insulinas son efectivas durante el tratamiento agudo de la cetoacidosis diabética.⁸

Karoli R et al (India, 2011) realizaron un estudio prospectivo, randomizado y abierto en 50 pacientes con cetoacidosis leve y moderada que fueron asignados aleatorizadamente a dos grupos. Los pacientes del grupo 1 (n=25) recibieron insulina regular en infusión intravenosa y admitidos en una unidad de cuidados intensivos. Los pacientes del grupo 2 (n=25) fueron tratados con insulina lispro subcutánea cada 2 horas y fueron manejados en el área de emergencia. Encontraron que no hubo diferencias en el tiempo

transcurrido hasta la resolución del cuadro de cetoacidosis (11 ± 1.6 horas vs. 12 ± 2.2 horas, respectivamente), en la cantidad de insulina requerida para la corrección de la cetoacidosis (104 ± 12 vs. 100 ± 14 unidades, respectivamente), mortalidad (no se registraron muertes) y estancia hospitalaria (6.6 ± 1.5 días vs. 6 ± 1.2 días, respectivamente). Asimismo, los eventos de hipoglicemia fueron mayor en el grupo que utilizó insulina regular intravenosa (2 vs 1) que en el grupo de insulina lispro. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba t student para datos no apareados.⁹

Vincent M, Nobécourt E. (Francia, 2012) realizaron una revisión encontrando 4 estudios aleatorizados pequeños con un total de 156 pacientes (3 estudios en pacientes adultos y 1 pediátrico) que comparan directamente a la insulina lispro cada 1 o 2 horas con la insulina regular en infusión intravenosa. Observaron que, en todos los estudios, el tiempo promedio hasta la resolución de la cetoacidosis fue similar en ambos grupos (lispro 10, 12 y 15 horas, insulina regular 11, 11 y 13 horas). Refieren que fueron similares entre ambos grupos la dosis total de insulina requerida (84 IU vs 98 IU ($P = 0.22$), 62 IU vs 65 IU y 100 IU vs 104 IU para la insulina lispro s.c. y la insulina regular i.v., respectivamente, el número de episodios de hipoglicemia (solo 2 episodios en el grupo de insulina lispro s.c y 3 episodios en el grupo de insulina regular i.v, todos de severidad leve) y no hubo complicaciones severas o recurrencia de la cetoacidosis documentadas. Para el análisis estadístico los tests utilizados fueron la prueba de chi cuadrado. Concluyendo que en pacientes con cetoacidosis leve y moderada, la inyección subcutánea de insulina lispro cada 1 o 2 horas ofrece una alternativa confiable a la infusión intravenosa continua de insulina regular.¹⁰

3. Justificación del proyecto.

Dado que el hospital Víctor Lazarte Echeagaray atiende a gran parte de la población diabética asegurada, es imprescindible realizar un estudio en nuestros pacientes acerca de la eficacia y seguridad de la insulino terapia usada en estos pacientes con cuadro leve o moderado, teniendo en cuenta que la ruta ideal de la terapia todavía es objeto de debate.

En las circunstancias actuales de la pandemia por la enfermedad debido a la infección por el virus SARS-COV2 se viene registrando un incremento de casos de pacientes con cetoacidosis diabética como complicación aguda de los pacientes con COVID-19 y diabetes y en vista de que el uso de insulina vía intravenosa demanda una mayor vigilancia por parte del personal médico y de enfermería y del cual poco se dispone en las salas de emergencia, creemos que este trabajo de investigación ayudará en plantear a la insulino terapia vía subcutánea como alternativa idónea, teniendo como resultado esperado que exista diferencia entre estos dos tipos de insulina.

4. Objetivos.

4.1 Objetivo general.

Comparar la eficacia y seguridad del uso de insulina análoga de acción rápida subcutánea a intervalos regulares con el uso de insulina rápida en infusión intravenosa en aquellos pacientes con cetoacidosis diabética de grados leve y moderada en el Hospital Base Víctor Lazarte Echeagaray. 2020- 2021, Trujillo.

4.2 Objetivos específicos

- Comparar el tiempo hasta la resolución del cuadro de cetoacidosis entre el uso estándar de insulina rápida en infusión intravenosa y el uso de insulina análoga de acción rápida subcutánea a intervalos regulares en aquellos pacientes con cetoacidosis diabética de grados leve y moderada en el Hospital Base Víctor Lazarte Echeagaray.
- Comparar la cantidad de insulina administrada hasta la resolución del cuadro de cetoacidosis entre el uso estándar de insulina rápida en infusión intravenosa y el uso de insulina análoga de acción rápida subcutánea a intervalos regulares en aquellos pacientes con cetoacidosis diabética de grados leve y moderada en el Hospital Base Víctor Lazarte Echeagaray
- Comparar el número de eventos de hipoglicemia entre el uso estándar de insulina rápida en infusión intravenosa y el uso de insulina análoga de acción rápida subcutánea a intervalos regulares en aquellos pacientes con cetoacidosis diabética de grados leve y moderada en el Hospital Base Víctor Lazarte Echeagaray
- Comparar la estancia hospitalaria entre el uso estándar de insulina rápida en infusión intravenosa y el uso de insulina análoga de acción rápida subcutánea a intervalos regulares en aquellos pacientes con cetoacidosis diabética de grados leve y moderada en el Hospital Base Víctor Lazarte Echeagaray
- Comparar la mortalidad entre el uso estándar de insulina rápida en infusión intravenosa y el uso de insulina análoga de acción rápida subcutánea a intervalos regulares en aquellos pacientes con cetoacidosis diabética de grados leve y moderada en el Hospital Base Víctor Lazarte Echeagaray.

5 Marco teórico.

La cetoacidosis diabética es una de las complicaciones agudas de la diabetes, catalogada como la emergencia hiperglucémica más seria, en un entorno de déficit relativo y/o absoluto de insulina durante varias horas a días. Se desarrolla tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. Si bien, esta condición es más frecuente encontrarla en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, hasta un 5-25% se desarrolla en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Teniendo en cuenta que la mortalidad podría llegar a 10% de los pacientes adultos con esta complicación aguda, sobre todo si son adultos mayores.^{1,5,11}

Entre las causas de la cetoacidosis diabética, en orden de frecuencia se encuentran: omisión de dosis de insulina, la cual va ligada a la falta de adherencia al tratamiento, falla de la bomba de insulina, incremento del requerimiento de insulina por alguna situación de enfermedad o estrés como en los casos de infecciones (infección de vías urinarias, neumonía, meningitis, colecistitis, pancreatitis) y comorbilidades como: enfermedades endocrinas (hipertiroidismo, acromegalia, feocromocitoma, síndrome de Cushing), afecciones vasculares como el infarto de miocardio accidente cerebro vascular; asimismo, traumatismos, gestación o estrés emocional; y en las que participan en la patogénesis de la cetoacidosis diabética el incremento de la acción de las hormonas contra reguladoras, tales como: el glucagón, la hormona de crecimiento, el cortisol y las catecolaminas que en conjunto incrementan la gluconeogénesis, disminuyen la captación de glucosa por parte de los tejidos periféricos, entre otras acciones, incrementando aún más la hiperglucemia. Múltiples medicamentos que alteran el metabolismo de la glucosa también pueden precipitar el desarrollo de cetoacidosis diabética, incluyendo a los glucocorticoides, los fármacos beta bloqueadores, los diuréticos tiazídicos, algunos agentes de quimioterapia y los antipsicóticos atípicos, sobretodo olanzapina y risperidona.^{1,12,13}

La deficiencia de insulina conlleva a un incremento en las hormonas contrarreguladoras, las que conllevan a una producción hepática de glucosa incrementada debido a un incremento de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis, así como la disminución de la captación de la glucosa en el tejido periférico, en particular el músculo liso. El incremento de la glucosa sérica ocasiona diuresis osmótica con la pérdida subsecuente de electrolitos y agua, conllevando a la deshidratación. La deficiencia de la insulina también conlleva a la activación de la lipasa sensible a hormona acelerando la degradación de los triglicéridos a ácidos grasos libres, los cuales en el hígado serán oxidados a cuerpos cetónicos, tales como el acetoacetato y beta hidroxibutirato, los cuales al ser fuertes ácidos conllevan a la reducción del bicarbonato y con ello al desarrollo de una acidosis metabólica.^{1,13}

El diagnóstico de cetoacidosis diabética se realiza cuando existe clínica compatible con la presencia de los síntomas cardinales (poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia), molestias gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas y vómitos, incluso letargia o estupor, dependiendo de la severidad del cuadro. Además, signos clínicos como piel seca, mucosas orales secas, taquicardia, hipotensión, los que nos indica deshidratación. Podrían presentar también la respiración de Kussmaul y aliento con olor a cetonas o afrutado. Laboratorialmente se confirma ante una hiperglucemia >250 mg/dL y acidosis metabólica: bicarbonato de sodio < 18 mEq/L, o pH venoso <7.3 en presencia de cetonemia y cetonuria.^{1,4,8}

Existe una clasificación de la cetoacidosis diabética según el grado de acidosis:

- Cetoacidosis diabética leve: cuando el pH venoso se encuentra dentro de 7.25 a 7.30, bicarbonato de sodio entre 15 a 18 mEq, cetonuria y/o cetonemia, anion gap >10 y con un estado mental alerta.
- Cetoacidosis diabética moderada: cuando el pH venoso se encuentra entre 7.0 a 7.24, bicarbonato de sodio entre 10 a 15

mEq, cetonuria y/o cetonemia, anion gap >12 y con un estado mental alerta/confuso.

- Cetoacidosis diabética severa: cuando el ph es igual o menor a 6.9. un bicarbonato de sodio menor a 10 mEq, cetonuria y/o cetonemia, anion gap >10 y con un estado mental en estupor o coma.

Siendo la mayor parte de pacientes con cetoacidosis diabética los que presentan un cuadro leve a moderado.¹

La mayor parte de los pacientes con cetoacidosis no complicada (casos leves y moderados) pueden ser tratados en el departamento de emergencia si es que se puede brindar una supervisión y monitoreo frecuentes ya que diversos estudios han determinado que la tasa de mortalidad, el promedio de estancia hospitalaria, o el tiempo de resolución de la cetoacidosis son similares entre aquellos pacientes tratados en UCI y en ambientes no UCI. Por otro lado, la recomendación principal en el manejo de pacientes con cetoacidosis severa es que sea manejado en un ambiente de cuidados intensivos, al igual que aquellos pacientes con una enfermedad crítica como causa precipitantes, como: infarto del miocardio, hemorragia gastrointestinal, sepsis; debido al grado de deshidratación severa que habitualmente tienen estos pacientes, un estado de hipovolemia y pobre perfusión tisular que ameritan un manejo intravenoso de insulina adecuado y controlado.^{1,5,6,8,14}

Teniendo en cuenta la fisiopatología de la cetoacidosis diabética en la que existe una deficiencia de insulina, esta es clave en el manejo y recuperación de estos pacientes, siendo este último en promedio entre 10 a 18 horas para la resolución de la cetoacidosis.^{4,15}

Antes del descubrimiento de la insulina en el año 1921, la tasa de mortalidad de los pacientes con cetoacidosis diabética era mayor al 90%. Tradicionalmente se han tratado estos pacientes con insulina regular en infusión intravenosa iniciándose a dosis recomendada de 0.1U/Kg en bolo, seguido por 0.1 U/kg/hora hasta que la glucosa sea

200 mg/dl, luego de la cual se reduce el flujo a 0.05U/kg/hora y posteriormente el flujo se ajusta entre 0.02 a 0.05U/kg/hora junto a la infusión de dextrosa 5% para mantener la concentración de glucosa entre 140 y 200 mg/dl hasta la resolución de la cetoacidosis.^{4,5,6}

La vía intravenosa es la de primera elección dado su rápido inicio de acción administrada y al corto tiempo de vida media (aproximadamente 10 minutos), haciendo posible una mejor titulación y de esta manera evitar cualquier retraso en la acción como se vería al usarse la insulina regular como inyección subcutánea o intramuscular, siendo por esta vía su absorción mucho más lenta, el inicio de acción posterior a la hora de la inyección, y su duración o tiempo de acción de 4 a 6 horas.^{1,4}

Sin embargo, con el uso de insulina regular intravenosa se han reportado un mayor costo hospitalario y altos requerimientos. Con la creación de los nuevos análogos de la insulina humana con inicio de acción rápida, como por ejemplo: Aspart y Lispro, muchos estudios han propuesto como alternativas efectivas al uso de insulina regular en el tratamiento de la diabetes y con ello, en complicaciones agudas como la cetoacidosis diabética, administradas vía subcutánea cada 1 o 2 horas, iniciando como bolo a dosis de 0.2 a 0.3 U/kg seguidos de 0.1 a 0.2U/kg cada 1 a 2 horas, respectivamente, hasta la resolución del cuadro de cetoacidosis diabética.^{4,5,9}

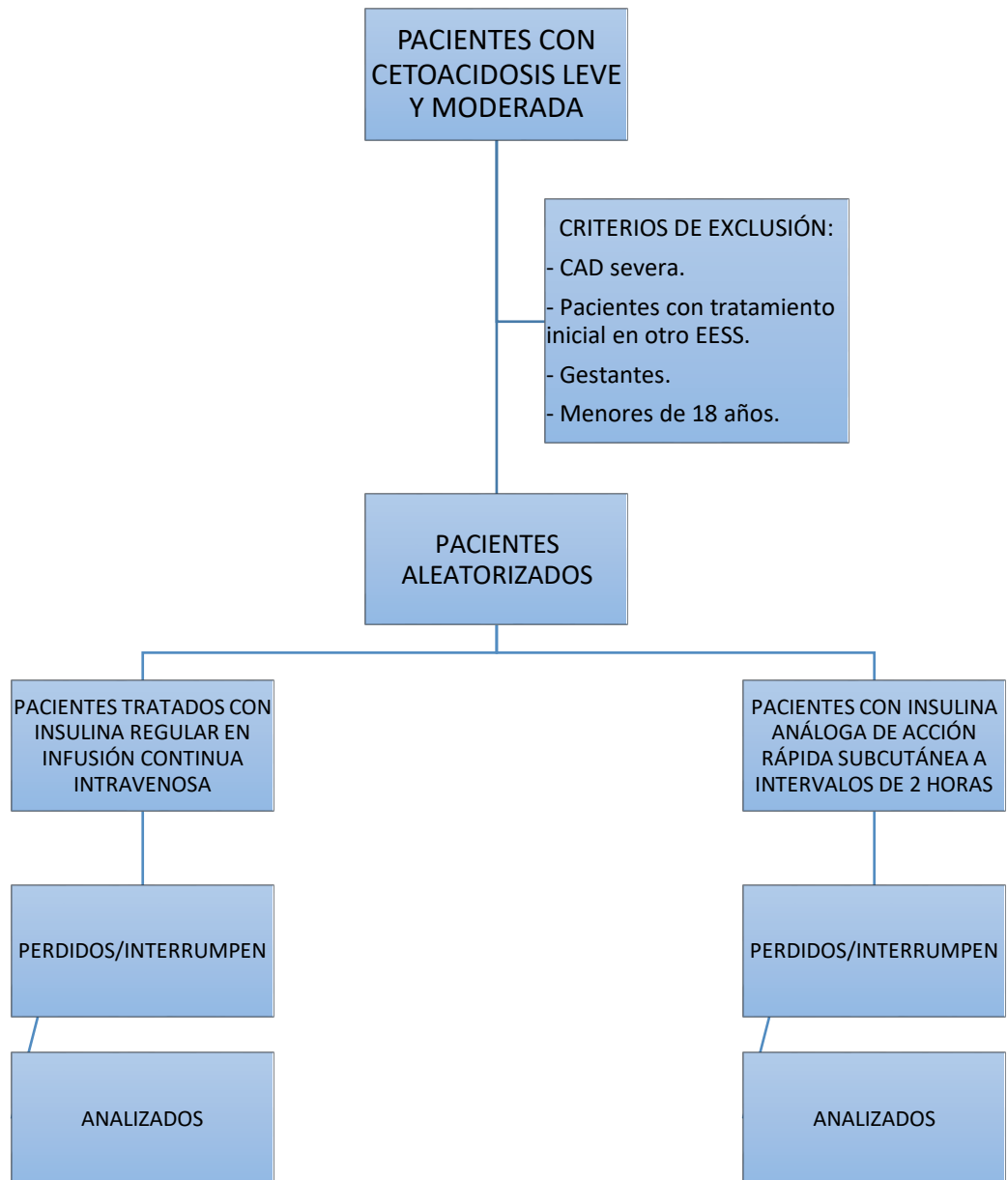
6 Hipótesis.

El uso de insulina análoga de acción rápida subcutánea a intervalos regulares es más eficaz y segura comparada al uso de insulina rápida en infusión intravenosa en aquellos pacientes con cetoacidosis diabética de grados leve y moderada atendidos en el Hospital Base Víctor Lazarte Echegaray. 2020-2021, Trujillo.

7 Metodología.

7.1 Diseño del estudio

Esquema del diseño experimental, analítico, longitudinal randomizado, sin enmascaramiento:



7.2 Población, muestra y muestreo:

7.2.1 Población

La población en estudio comprenderá a todos los pacientes con diagnóstico de cetoacidosis diabética de severidad leve y

moderada que ingresen por el servicio de Emergencia del Hospital Base Víctor Lazarte Echeagaray durante el año 2020.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de Cetoacidosis diabética leve o moderada a su ingreso a la emergencia.
2. Pacientes \geq 18 años.
3. Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2
4. Pacientes que ingresan por el servicio de Emergencia

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de Cetoacidosis diabética severa.
2. Pacientes que hayan recibido tratamiento inicial en otro establecimiento de salud.
3. Pacientes gestantes.
4. Pacientes menores de edad.

7.2.2 Muestra:

La muestra estará constituida por 30 pacientes constituidos en dos grupos de manera randomizada: el primero de ellos recibirá insulina análoga Lispro cada 2 horas y el segundo grupo recibirá insulina rápida en infusión intravenosa.

Unidad de análisis:

Estará constituido por los pacientes con diagnóstico de cetoacidosis diabética leve o moderada que ingresen por el servicio de Emergencia del Hospital Base Víctor Lazarte Echeagaray durante el año 2021.

Unidad de muestreo:

La unidad de muestreo es equivalente a la unidad de análisis.

Tamaño muestral:

Para determinar el tamaño muestral se empleará la siguiente fórmula:

$$n = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}\right)^2 \cdot (S_1^2 + S_2^2)}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}$$
$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \cdot (2.56 + 4.84)}{(2)^2}$$

Donde:

$z_{1-\alpha/2} = 1.96$ Valor normal con nivel de confianza del 95%.

$z_{1-\beta} = 0.84$ Valor normal con potencia de prueba del 80%.

$S_1^2 = 2.56^9$ Varianza en tiempo de resolución de la cetoacidosis del grupo tratado con insulina regular en infusión intravenosa.

$S_2^2 = 4.84^9$ Varianza en tiempo de resolución de la cetoacidosis del grupo tratado con insulina análoga de acción rápida subcutánea.

$\bar{X}_1 - \bar{X}_2 = 2$ Diferencia propuesta en tiempo de resolución de la cetoacidosis entre el grupo tratado con insulina regular en infusión intravenosa y el grupo tratado con insulina análoga de acción rápida subcutánea.

Teniendo así que cada grupo debe estar conformado por 15 pacientes con cetoacidosis diabética leve o moderada.

7.2.3 Muestreo

Se realizará una asignación aleatoria entre los 30 pacientes, asignando 15 pacientes al grupo de insulina lispro subcutánea y 15 pacientes en el grupo de insulina regular intravenosa.

7.3 Definición operacional de las variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Tipo de insulino terapia	Es el pilar del tratamiento en la cetoacidosis diabética al deberse a una deficiencia absoluta o relativa de insulina.	<i>Insulina análoga subcutánea intermitente:</i> Insulina Lispro 0.15 UI/kg subcutánea cada 2 horas. <i>Insulina regular en infusión intravenosa continua:</i> Insulina regular 0.1 UI/kg/hora EV	Categorica	<i>Nominal</i> Terapia intermitente. Terapia en infusión continua.
Tiempo hasta la resolución del cuadro de cetoacidosis	Es el tiempo transcurrido desde el inicio de la administración de la insulino terapia hasta el momento de la resolución del cuadro de acidosis.	Tiempo transcurrido desde el inicio de la insulino terapia hasta la resolución del cuadro de cetoacidosis diabética leve y moderada.	Numérica	<i>Continua</i>
Cantidad de insulina administrada	Requerimiento total de insulino terapia hasta la resolución del cuadro de cetoacidosis.	Cantidad de unidades de insulina administrada a los pacientes hasta la resolución total de la cetoacidosis diabética.	Numérica	<i>Discreta</i>
Eventos de hipoglicemia.	Episodios en el que la glucosa sérica disminuye a niveles menores de 70 mg/dL	Número de veces que paciente presenta hipoglicemia a causa de la insulino terapia.	Numérica	<i>Discreta.</i>
Estancia hospitalaria	Tiempo total que permanece un	Tiempo en el que permanece el paciente	Numérica	<i>Continua</i>

	paciente en el servicio de hospitalización.	con diagnóstico de cetoacidosis diabética en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.		
Mortalidad	Muerte a causa de la cetoacidosis diabética.	Pacientes que murieron a causa de la cetoacidosis diabética.	Categórica	<i>Nominal.</i> Si No

Insulinoterapia: uso de insulina como tratamiento pilar de la cetoacidosis diabética.

Resolución de cetoacidosis diabética: Definida cuando los niveles de glucosa sérica son menores a 250 mg/dl, el ph venoso es mayor a 7.30, existe un anion gap normal, y el bicarbonato de sodio es más de 18 mEq/L.

Cantidad de insulina administrada: Cantidad medida en unidades de insulina como dosis total administrada durante el tiempo de tratamiento de la cetoacidosis diabética desde el ingreso hasta su resolución.

Evento de hipoglicemia: es el número de veces en los que nivel de glucosa son menor a 70 mg/dL.

Estancia hospitalaria: indicador de eficiencia hospitalaria, calificándola como prolongada a aquella que sobrepasa el estándar: mayor o igual a 9 días considerado para un hospital de tercer nivel.

Mortalidad: presencia o ausencia de desenlace fatal o muerte durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

7.4 Procedimientos y técnicas.

Para la realización del estudio se solicitará autorización a las Jefaturas de los departamentos de Emergencia y Medicina y a la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación, así como al Comité de Ética del Hospital Base Víctor Lazarte Echegaray, para la recolección de datos, la cual será realizada en áreas de emergencia y hospitalización.

Ingresarán al estudio los pacientes con diagnóstico de Cetoacidosis diabética leve o moderada; que además cumplan con los criterios de inclusión, previa solicitud del consentimiento informado a cada paciente para participar en el estudio.

Se formarán 2 grupos de manera aleatorizada: Grupo 1 (insulina análoga Lispro cada 2 horas) y Grupo 2 (insulina rápida en infusión intravenosa).

Los pacientes serán manejados por el personal de salud de emergencia y medicina interna desde el ingreso hasta el momento del alta médica, a quienes previamente se les ha informado del protocolo de atención con estos dos tipos de insulina en cuadros de cetoacidosis leve y moderada.

La respuesta al tratamiento médico se evaluará mediante determinación de la duración del tratamiento hasta la resolución de la hiperglicemia y la cetoacidosis, y como eventos secundarios: la cantidad de insulina administrada hasta la resolución de la hiperglicemia y de la cetoacidosis, el número de eventos de hipoglicemia, la estancia hospitalaria y mortalidad.

Luego todos los datos obtenidos se registrarán en la ficha de recolección de datos por el investigador para proceder con el análisis estadístico.

7.5 Plan de análisis de datos.

Todo el análisis estadístico será hecho usando la base de SPSS versión 26.0 para su procesamiento.

Se obtendrán datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas las cuales se presentarán en tablas de medias y desviación estándar. Con el objetivo de comparar las variables continuas se hará uso de la prueba t de student o el test de Mann Withney de dos muestras para comparar la media de los 2 grupos. Finalmente, para el análisis de las variables categóricas se realizará la prueba z de comparación de proporciones. La significancia estadística se considera al 5% ($p < 0.05$).

7.6 Aspectos éticos

Se solicitará la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Por ser un ensayo clínico; se tomaron en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23)¹⁶ y la ley general de salud (Título cuarto: artículos 117 y 120)¹⁷.

8 Bibliografía.

- 1) Lavin, Norman. Manual of Endocrinology and Metabolism. 5th Ed. England: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2018
- 2) Benoit SR, Hora I, Pasquel F, et al. Trends in Emergency Department Visits and Inpatient Admissions for Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes in the U.S., 2006–2015. *Diabetes Care* 2020;43:1057–1064
- 3) Seclén S, Rosas M, Arias A, Huayta E. Prevalence of type 2 diabetes in peru: First-wave prevalence report from PERUDIab, a population-based threewave longitudinal study. in press. 2015
- 4) Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am.* 2017;101(3):587-606. doi:10.1016/j.mcna.2016.12.011
- 5) Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004;27(8):1873–8.
- 6) Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004;117(5):291–6.
- 7) Ersoz HO, Ukinc K, Kose M, et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 2006;60(4): 429–33
- 8) Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009;32(7):1164–9.

- 9) Karoli R, Fatima J, Salman T, et al. Managing diabetic ketoacidosis in nonintensive care unit setting: role of insulin analogs. *Indian J Pharmacol* 2011; 43(4):398–401
- 10) M. Vincent, E. Nobécourt . Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin lispro: A review of the current evidence from clinical studies. *Diabetes & Metabolism* 39 (2013) 299–305.
- 11) Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2008; 121:1258-66
- 12) Lipscombe LL, Austin PC, Alessi-Severini S, et al. Atypical antipsychotics and hyperglycemic emergencies: multicentre, retrospective cohort study of administrative data. *Schizophr Res* 2014;154(1–3):54–60.
- 13) Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2009 Jul; 32(7): 1335-1343. <https://doi.org/10.2337/dc09-9032>
- 14) Gosmanov AR, Gosmanova EO, Cannon ED. Management of adult diabetic ketoacidosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2014;7 255–264
- 15) Dhatariya, K.K., Glaser, N.S., Codner, E. *et al.* Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers* 6, 40 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0165-1>
- 16) Manzini J. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos Análisis de la 5ª Reforma, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000, en Edimburgo. *Acta Bioethica* 2000; año VI, nº 2.
- 17) En Perú, Ley N° 26842, del 15 de julio del 1997; Ley General de Salud.

9 Cronograma de trabajo.

N°	Actividades	Personas responsables	2020		2021	
			Enero - Marzo	Enero- Diciembre	Enero	Febrero
			12 s	48 ss	4 ss	4 ss
1	Planificación y elaboración	Investigador Asesor	X			
2	Presentación y aprobación	Investigador	X			
3	Recolección de datos	Investigador		X		
4	Procesamiento y análisis	Investigador Estadístico			X	
5	Elaboración del informe final	Investigador				X
Duración del Proyecto			12 ss	60 ss	64 ss	68 ss

Horas dedicadas al proyecto:

Autor: 20 horas semanales.

Asesor: 2 horas semanales.

Estadístico: 4 horas semanales.

Recursos disponibles:

1.1. Personal:

Participante	Actividades	Horas
Investigador	(1), (2), (3), (4), (5)	1600
Asesor	(1)	32

Estadístico	(4)	20
-------------	-----	----

10 Presupuesto detallado.

Autofinanciado por el autor

- **Insumos para la Investigación:**

Insumos	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
Papel Bullky	Ciento	4	10.00	Propio
Papel Bond A4	Millar	4	30.00	Propio
Lapiceros	Unidad	10	35.00	Propio
CD	Unidad	10	10.00	Propio
Tinta para impresora EPSON L350	Unidad	2	105.00	Propio
SUBTOTAL			S/. 190.00	

- **Servicios:**

Servicios	Unidad	Cantidad	Costo S/.	Financiado
Asesoría estadística	Horas	10	0.00	Propio

Transporte y viáticos	Semana	10	160.00	Propio
Servicio de Internet	Mes	140	560.00	Propio
Encuadernación	Ejemplar	1	50.00	Propio
Fotocopiado	Paginas	200	20.00	Propio
Procesamiento de datos	Horas	6	100.00	Propio
SUBTOTAL			S/. 890.00	

- INSUMOS: S/. 190.00
- SERVICIOS: S/. 890.00
- **TOTAL : S/. 1080.00**

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE INSULINA ANÁLOGA DE ACCIÓN RÁPIDA SUBCUTÁNEA A INTERVALOS REGULARES COMPARADA AL USO ESTÁNDAR DE INSULINA RÁPIDA EN INFUSIÓN INTRAVENOSA EN AQUELLOS PACIENTES CON CETOACIDOSIS DIABÉTICA DE GRADOS LEVE Y MODERADA.

Fecha.....

Paciente N°.....

I. DATOS GENERALES:

Número de historia clínica: _____ Edad: ____ años. Sexo: M () F ()

II. DATOS CLÍNICOS:

❖ Clasificación de Cetoacidosis diabética:

Leve () Moderada () Severa ()

❖ Tipo de Diabetes:

Tipo 1 () Tipo 2 ()

❖ Insulinoterapia utilizada:

Subcutánea dosis intermitente ()

Infusión intravenosa continua ()

❖ Glucosa:

❖ Bicarbonato:

❖ pH venoso:

❖ Anion gap:

❖ Cetonas en orina:

❖ A1C:

❖ Tiempo hasta la resolución de la hiperglicemia y la cetoacidosis:

❖ Cantidad de insulina administrada hasta la resolución:

❖ Episodios con glucosa < 70 mg/dL: SI () NO ()

Número de episodios:

❖ Estancia Hospitalaria en días:

.....

❖ Condición al Egreso:

Vivo () Fallecido ()

ANEXO 2

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted ha sido invitado/a a participar en una investigación sobre determinar la eficacia y seguridad del uso de insulina análoga de acción rápida subcutánea a intervalos regulares comparada al uso estándar de insulina rápida en infusión intravenosa en aquellos pacientes con cetoacidosis diabética de grados leve y moderada en el Hospital Base Víctor Lazarte Echeagaray. Esta investigación es realizada por la Médico Residente Patricia Janeth Luna Alfaro.

Usted fue seleccionado de manera aleatoria para participar en esta investigación. Si acepta participar en esta investigación, se le solicitará que reciba tratamiento con insulina vía subcutánea a dosis intermitente o en infusión intravenosa continua.

Su participación en este estudio no ocasionará riesgo para su salud. Los beneficios esperados de esta investigación sería planificar nuevos protocolos de tratamiento en la atención de pacientes con cetoacidosis diabética.

Cabe señalar que su identidad como participante será protegida, no figurando en el cuestionario aplicado su nombre. Toda información o datos que pueda identificar al participante serán manejados confidencialmente. Por otro lado, usted no recibirá incentivo económico por su participación.

Si ha leído este documento y ha decidido participar, por favor entienda que su participación es completamente voluntaria y que usted tiene derecho a abstenerse de participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin ninguna penalidad. También tiene derecho a no contestar alguna pregunta en particular.

Si tiene alguna pregunta o desea más información sobre esta investigación, por favor comuníquese con Patricia Janeth Luna Alfaro. Al teléfono 996860019.

Su firma en este documento significa que ha decidido participar después de haber leído y discutido la información presentada en esta hoja de consentimiento.

Fecha_____

Firma:_____