

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



FRECUENCIA DE DIABETES MELLITUS EN PACIENTES QUE DESARROLLAN SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO DE LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS/INTERMEDIOS DEL HOSPITAL GENERAL DR NICOLAS SAN JUAN DE NOVIEMBRE DE 2018 A OCTUBRE 2019.

HOSPITAL GENERAL DR. NICOLÁS SAN JUAN

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

M.C. MICHAEL ZETINA MARTINEZ

DIRECTOR DE TESIS

M. EN I.C. JESUS DUARTE MOTE

REVISORES

M. EN C. BEATRIZ ELINA MARTINEZ CARRILLO

E. EN M.I. SALVADOR DIAZ MEZA

E. EN M.I. ROBERTO SIERRA ASCENCIO

E. EN M.I. EDUARDO LOPEZ CHAVEZ

TOLUCA DE LERDO, MÉXICO 2021

ÍNDICE

1.- RESUMEN	5
1.1. Definición de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).....	5
1.2. Epidemiología del SDRA.....	6
1.3. Factores de riesgo para el desarrollo de SDRA.....	6
1.4. Diabetes Mellitus como factor de riesgo para SDRA.....	7
1.5. Fisiopatología de la SDRA. Neutrófilo como principal célula efectora de daño.....	8
1.6. Efectos de la Diabetes sobre el Neutrófilo.....	10
2.- Planteamiento del problema	13
3.- Pregunta de investigación	14
4.- Justificación	15
5.- Hipótesis	16
5.1 Hipótesis de trabajo.....	16
5.2 Hipótesis nula.....	16
6.- Objetivos	17
6.1 General.....	17
6.2 Específicos	17
7.- Metodología	18
7.1 Diseño del estudio.....	18
7.2 Operacionalización de las variables	18
7.3 Universo de estudio	20
7.4 Muestra de trabajo	20
7.5 Límite de tiempo y espacio.....	20
7.6 Criterios de inclusión.....	20
7.7. Criterios de exclusión.....	20
8.- Instrumento de investigación	21
9.- Desarrollo del proyecto	21
10.- Cronograma de actividades	22
11.- Diseño de análisis	23
12.- Implicaciones éticas	24

13.- Organización	25
13.1 Recursos humanos	25
13.2 Recursos económicos	25
14.- Presupuesto y financiamiento	25
15.-Resultados	26
16.-Discusión	29
17.-Conclusión	31
18.- Bibliografía	32
19.- Anexos	36
Anexo 1	23
Anexo 2.....	24

1.- RESUMEN.

Introducción. El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una insuficiencia respiratoria aguda debida a edema pulmonar no cardiogénico. Las causas del SDRA pueden ser tanto pulmonares como extra pulmonares dentro de las que destacan la sepsis, pancreatitis y las infecciones pulmonares. Desde hace 2 décadas se documentado que la diabetes mellitus representa un factor protector para el desarrollo de SDRA, independientemente de la causa, esto debido a sus efectos deletéreos sobre el neutrófilo, principal célula implicada en el daño pulmonar en el SDRA. **Objetivo.** Medir la frecuencia de diabetes mellitus en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo de las unidades de cuidados intensivos/intermedios de noviembre 2018 a octubre 2019. **Método.** Se realizó un estudio prospectivo observacional trasversal. Se calcularon frecuencias y riesgos relativos. **Resultados y conclusiones.** Se incluyeron un total de 154 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión 45 diabéticos y 109 no diabéticos, de estos 78 desarrollaron SDRA, 27 diabéticos y 51 de los no diabéticos, la frecuencia de diabetes en los pacientes con SDRA fue de 34.6% con RR de 1.0765 (IC 95%, 0.772-1.5). Por etiología SDRA con diabetes y con riesgo relativo fue: Sepsis general 51.85% RR 0.9308 (IC 0.5456-1.5878), Neumonía 44.44% con RR 0.8688 (IC 0.5901-1.279), Pancreatitis 3.7% RR 0.7308 (IC 0.1768-3.0206); de extra-pulmonar RR 1.01 (IC 0.643-1.6472); de etiología no infecciosa RR 0.881 (IC 0.2142 – 3.6332). No hubo diferencia en días de estancia para ambos grupos fue de 10.2 días. En conclusión, pacientes con diabetes o sin diabetes desarrollan de manera similar SDRA pero aquellos con diabetes presentan mayor mortalidad.

1.1 Definición de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una insuficiencia respiratoria debida a edema pulmonar no cardiogénico, causado por aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo- capilar secundario a daño pulmonar agudo por un proceso inflamatorio propiamente pulmonar o por una respuesta inflamatoria sistémica disregulada^{1,2}.

Esta entidad por primera vez identificada en la década de 1960's^{3,4}, redefinida en el consenso desarrollado en 2012 en Berlín por un grupo de expertos de la Sociedad Europea de Medicina Crítica¹, estableciéndose los siguientes criterios tabla 1:

SEVERIDAD	LEVE	MODERADO	SEVERO
INICIO	1 SEMANA DE CONOCIDA LA LESION CLINICA O NUEVO DETERIORO DE LOS SINTOMAS CLINICOS		
IMAGEN RADIOGRAFICA	RADIOPACIDADES BILATERALES, NO EXPLICABLES POR DERRAME, ATELECTASIA O NODULOS.		
ORIGEN DEL EDEMA	INSUFICIENCIA RESPIRATORIA NO EXPLICABLE COMPLETAMENTE POR INSUFICIENCIA CARDIACA O SOBRECARGA HIDRICA. NECESITA EVALUACION OBJETIVA PARA EXCLUIR EDEMA DE ORIGEN CARDIOGENICO SI NO HAY FACTORES DE RIESGO PRESENTE		
GRADO DE HIPOXEMIA PaO2/FiO2	200-300, CON PEEP/CPAP >0= 5	DE 100 A 200 CON PEEP > 0 = 5	< DE 100 CON PEEP > 0 = 5

Tabla 1. Modificado de la referencia 1.

1.2 Epidemiología del SDRA

La primera estimación de la incidencia de SDRA se basó en los estudios del grupo de trabajo del Instituto Nacional de Corazón y Pulmón (NHCI) de 1972, citando una cifra de 150,000 casos por año en Estados Unidos, representando una incidencia de 75/100,000 habitantes/año⁵.

Más recientemente, en la era de ventilación mecánica con medidas de protección alveolar, el estudio ALIVE reporta al SDRA como el 7.2% de causas de ingreso a UCI y que hasta un 16% de los pacientes con ventilación mecánica lo desarrollan⁶ y el estudio ALIEN una incidencia de 7.2casos/100,000/año, mucho menor a la reportada previamente; sin embargo, con una mortalidad tan alta como del 40-50% tanto en pacientes de UCI como hospitalizados⁷.

1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de SDRA

En el SDRA la inflamación pulmonar puede ser derivada de dos vías patogénicas, lesión pulmonar directa e indirecta, ambas con diferentes rutas fisiopatológicas⁸. De las causas de lesión pulmonar directa incluyen a aquellas situaciones en las que un toxico lesiona el epitelio pulmonar tal como la infección pulmonar difusa (viral, fúngica, bacteriana, pneumocystis), inhalación de humo/gas tóxico, contusión pulmonar o aspiración de contenido gastrointestinal^{9,10}. Las principales causas relacionadas con la lesión pulmonar indirecta son sepsis y choque séptico¹¹, pancreatitis^{12,13}, transfusión masiva (> 10 unidades/ 24h), politrauma¹⁴ y embolismo graso¹⁵.

Se ha observado que la presencia de un factor de riesgo se asocia con 25% de riesgo de desarrollo de SDRA; dos factores de riesgo con 42% y tres factores de riesgo hasta con 85%. Esta predisposición puede verse alterada por factores genéticos¹⁶, el abuso de consumo de alcohol¹⁷, hipoalbuminemia¹⁸, transfusiones¹⁹, taquipnea²⁰, altos volúmenes tidales²¹ y obesidad²². El síndrome se desarrolla entre las primeras 24 a 72 h después del suceso precipitante.

1.4 Diabetes mellitus como factor de riesgo para SDRA

La diabetes mellitus, uno de los mayores problemas de salud mundial, con una prevalencia global estimada de 425 millones de personas²³, representa un importante factor de riesgo para el desarrollo y adquisición de infecciones tanto a nivel comunitario como hospitalario²³, con un consiguiente incremento en los factores de riesgo para SDRA; sin embargo, se le ha documentado como factor protector para el desarrollo SDRA en múltiples estudios prácticamente desde hace 20 años.^{19,20,22.}

De los pioneros fue Moss²⁴ quien realizó un estudio para valorar la relación entre ambas enfermedades, fue prospectivo y multicéntrico, donde se dio seguimiento a los pacientes de unidades de cuidados intensivos con choque séptico hasta que desarrollaron SDRA. De un total de 113 pacientes, se identificó, que el 28% de ellos tenía antecedente de diabetes mellitus, 48 % de los pacientes no diabéticos desarrolló choque séptico comparado con 25% de los diabéticos con un RR de 0.5 para pacientes diabéticos. 41 % de los pacientes no diabéticos desarrollaron SDRA por 25% de los pacientes diabéticos. Se concluyó que en los pacientes con choque séptico el antecedente de diabetes mellitus se relacionó con un menor riesgo de desarrollar SDRA comparado con los no diabéticos.

Posteriormente Esper, Gong y Martin²⁵, en su estudio epidemiológico de los efectos de la diabetes en la disfunción orgánica con sepsis; un gran estudio retrospectivo se tomaron los datos de the National Hospital Discharge Survey US, de 1979 a 2003, se registraron 930 millones de hospitalizaciones, y se identificaron 14.3 millones de diabéticos. La sepsis ocurrió en 12.5 millones de hospitalizaciones, y 17% de ellos tenían diabetes mellitus. En general la principal disfunción orgánica fue la insuficiencia respiratoria aguda en el 13% de los casos, seguida por la falla renal 6%. En los pacientes diabéticos se desarrolló menos frecuentemente insuficiencia respiratoria aguda (9%) que en aquellos no diabéticos (14%); sin embargo, si desarrollaron falla renal más frecuentemente 13% por 7% de los no diabéticos. De los pacientes diabéticos con sepsis 27% fueron de origen respiratorio por 34% para aquellos no diabéticos. De aquellos pacientes con sepsis de origen

pulmonar, 16% de los diabéticos y 23 % de los no diabéticos desarrollaron insuficiencia respiratoria aguda. En sepsis de origen no pulmonar, 6% de los diabéticos desarrollaron insuficiencia respiratoria aguda por 10% de los no diabéticos. Se concluyó en general que independiente del origen de la sepsis los pacientes diabéticos tienen menor riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria aguda.

Por último en el año 2013 Shun Yu ²⁶ en su estudio “Rol de la diabetes mellitus en el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo”, investigó si la relación entre ambas enfermedades se modificaba por el tipo de diabetes, la mediación para la misma o la etiología del SDRA. Donde en un análisis univariado y multivariado se documenta que la diabetes representa un bajo riesgo de desarrollo de SDRA con un OR de 0.76, el cual no cambia con el tipo de tratamiento recibido para la misma con un OR de 0.75. Este efecto protector se mantiene tanto para diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2. Además, es similar en distintas etiologías tanto por sepsis como por procesos no infecciosos (OR 0.77, OR 0.30). Sin embargo, este no ejerce efecto sobre la mortalidad una vez se desarrolla el SDRA.

1.5 Fisiopatología del SDRA. Neutrófilo como principal célula efectora de daño.

Los hallazgos patológicos del SDRA en el pulmón, derivan de la grave lesión de la unidad alveolo capilar. La fisiopatología tiene tres fases bien definidas exudativa, proliferativa y fibrótica, pero el curso de cada fase y en general de la enfermedad es variable.

La imagen morfológica del pulmón en SDRA se caracteriza por el daño alveolar difuso y la extravasación de líquido intravascular que predomina en la agudeza de la enfermedad²⁷.

El epitelio alveolar pulmonar es predominantemente plano monoestratificado, constituido por 90% de neumocitos tipo I, los cuales están adheridos a una lámina basal y llevan a cabo el intercambio gaseoso, tienen pocas mitocondrias y tienen gran fuerza de unión entre ellos, y neumocitos tipo II, que son células cuboideas con microvellosidades hacia la luz alveolar, con alta cantidad de mitocondrias, retículo sarcoplásmico rugoso y aparatos de Golgi, ocupan 10% de la superficie del epitelio alveolar y son responsables de la formación de neumocitos tipo I, síntesis, excreción y reabsorción de factor surfactante, y equilibrio de líquidos y electrolitos intraalveolares²⁸.

Los neutrófilos son las principales células que median el proceso de lesión. Las células tisulares locales leucocitos, endoteliales y epiteliales secretan quimiocinas como C5a, leucotrieno B4, IL-8, CD11, CD18, además de P-selectina y moléculas de adhesión intracelular tipo 1 (ICAM-1) que atraen al neutrófilo al parénquima pulmonar. Estas quimiocinas y las endotoxinas bacterianas activan al neutrófilo y lo tornan rígido, generando, en éste, un cambio reológico que impide que sea eliminado del intersticio hacia la circulación además las quimiocinas son retenidas localmente por la matriz de proteoglicanos heparan-sulfato estableciendo un gradiente alrededor del estímulo inflamatorio perpetuando la quimiotaxis de neutrófilos al tejido pulmonar. Una vez que el neutrófilo se encuentra activado libera en el espacio intersticial y alveolar proteasas, como la neutrófilo elastasa, que rompen la matriz extracelular de los neumocitos tipo 1 y 2, otras enzimas como la colagenasa, gelatinasa A y B que rompen las fibras de colágeno tipo I, IV y VII, con mayor inestabilidad de la pared vascular y alveolar, y en respuesta compensatoria, activan un proceso regenerativo que derivará en fibrosis pulmonar; de la misma forma, dichas citosinas proinflamatorias activan al factor nuclear kappa-B (NFkB), el cual inicia, amplifica y mantiene la cascada de citosinas proinflamatorias²⁹⁻³².

Durante el SDRA el daño alveolar mediado por citosinas proinflamatorias y neutrófilos genera disfunción de la regulación del líquido alveolar, el primer mecanismo perdido es la apertura de las uniones intercelulares, medido por la destrucción de proteínas de unión como la claudina y la zona ocludens tipo 1, 2 y 3, y ya que hasta 90% de la resistencia al paso de proteínas está mediado por la barrera alvéolocapilar, el paso de proteínas a la luz alveolar genera un gradiente de presión coloidosomótica que atrae agua al espacio alveolar; el segundo mecanismo es la ineficiencia de los canales iónicos, dañados por endotoxinas bacterianas, IL-6 e IL-8, generando disfunción del canal epitelial de sodio sensible a amiloride (ENaCs), del regulador de conductancia transmembrana asociado a fibrosis quística (CFaTCR) y múltiples acuaporinas, que son bombas dependientes de sodio-potasio ATPasa en la región basolateral de los neumocitos tipo I y II, generando acúmulo de electrolitos a nivel alveolar e intracelular, creando flujo de líquido hacia el espacio alveolar, además colección anormal de líquido intracelular, y por lo tanto, edema de los neumocitos, con la consecuente activación de la apoptosis celular temprana³³⁻³⁷.

Agregándose a este proceso fisiopatológico el estrés oxidativo generado por las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, liberadas en respuesta a la lesión endotelial, dañan a la membrana celular, en particular a la unión de los enlaces lipídicos, lo que aumenta la permeabilidad de la membrana celular; las especies reactivas al oxígeno disminuyen la capacidad de las bombas reguladoras de agua y electrolitos en los neumocitos tipo 1 y 2, generando estasis de electrolitos, cambio

del gradiente de presión hidrostático y consecuente edema celular, que a su vez conduce a muerte celular temprana^{38,39}.

1.6 Efecto de la diabetes sobre los neutrófilos.

En el estudio “daño de las funciones del leucocito en pacientes con diabetes mellitus”⁴⁰, se evaluaron en individuos con diabetes mellitus tipo 1 y 2, sin proceso infeccioso subyacente, las funciones principales del neutrófilo entre ellas: 1 la adherencia a través de la expresión de moléculas de adhesión CD 11a, CD 11b, CD 11c; 2 quimiotaxis; 3 fagocitosis; 4 actividad bactericida. Todos los resultados fueron analizados de acorde a la influencia de factores potenciales como control glucémico (hemoglobina glucosilada, glucemia), edad del paciente, tipo de diabetes, duración de la enfermedad y la existencia de complicaciones vasculares. Como resultados se obtuvieron que los neutrófilos de los pacientes con diabetes mellitus presentan quimiotaxis más baja y está asociada con adherencia espontánea e incremento en la expresión de moléculas de adhesión. También presentan activación espontánea con incremento en la producción de radicales libres, esto provoca que tengan una menor respuesta a la estimulación; esto sin ser modificado por los factores antes mencionados. El presentar una complicación vascular y la hiperglucemia reduce la quimiotaxis. Concluyendo el estudio que la función del neutrófilo se encuentra alterada en los pacientes con diabetes mellitus.

Investigaciones clínicas en pacientes diabéticos y experimentales en animales, claramente han demostrado consistentemente los defectos quimiotácticos, fagocíticos y bactericidas del neutrófilo. Otras alteraciones que han sido reportadas que ocurren durante la inflamación en la diabetes mellitus incluyen: disminución de la respuesta microvascular a los mediadores inflamatorios tales como histamina y bradicinina, fuga de proteínas y formación de edema reducida, de granulación de los mastocitos reducida; daño a los pasos en la adhesión del neutrófilo al endotelio y migración a los sitios de inflamación, así como en la formación de especies reactivas de oxígeno, y reducción en la liberación de citosinas y prostaglandinas; incrementan la apoptosis del leucocito; y reducción en la capacidad de retención del nódulo linfóide. Conocido es que la función del neutrófilo requiere energía, por lo que cambios metabólicos pueden estar involucrados en la reducción de la función del neutrófilo observada en estados diabéticos. Las rutas metabólicas por las cuales la hiperglucemia se vincula con la disfunción del neutrófilo incluyen los productos de glucosilación avanzada, la vía de los polioles, formación de radicales libres de oxígeno, vías glucolítica y glutamínica. Bajando los niveles de glucosa sanguínea por el tratamiento con insulina en pacientes diabéticos o en animales de experimentación, han sido reportados que tienen una correlación significativa en

mejoramiento de la actividad funcional del neutrófilo. Por lo tanto, los cambios pueden ser primariamente vinculados a una continua deficiencia de insulina o ser secundario a la hiperglucemia que ocurre en el individuo diabético⁴¹⁻⁴³.

Parte del efecto protector de la diabetes se piensa es por algunos fármacos para el tratamiento de esta y de enfermedades concomitantes, principalmente los efectos pleiotrópicos de la insulina, así como de otros hipoglucemiantes orales principalmente la metformina. Esta biguanida posee efectos pleiotrópicos y antiinflamatorios. En estudios experimentales en animales se observó disminución de los niveles séricos de sustancias proinflamatorias como factor de necrosis tumoral- α , interleucina 1- β , así como disminuye la expresión y actividad de la mieloperoxidasa y HMBG-1 en pulmones, tanto en el pre como el post tratamiento durante una exposición a endotoxina. Este efecto de la metformina es dosis dependiente. Siendo la activación de la protein kinase uno de los mecanismos implicados en la disminución de la secreción de HMBG1. Tal hallazgo pudiera explicar en parte también el efecto protector de la diabetes mellitus⁴⁴.

Con estos hallazgos se realizó un estudio en animales (conejos) ex vivo donde se comparó el pretratamiento con metformina para la preservación de la permeabilidad capilar alveolar y con ello prevenir la lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica, a través de la medición del coeficiente de ultrafiltración, contenido total de proteínas en lavado de líquido bronco alveolar y la medición de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina. Con resultados prometedores se observó preservación de la permeabilidad capilar en los pretratados con metformina, con una disminución de 2.9 veces el coeficiente de ultrafiltración y 2.5 veces la formación de Edema pulmonar. Concluyéndose que el pretratamiento con metformina preserva la permeabilidad capilar alveolar pulmonar, disminuyendo así la severidad de la lesión pulmonar inducida por ventilador⁴⁵. Sugiriéndose a la metformina como un factor importante en la disminución de desarrollo de SDRA.

En el 2013 se realizó un estudio donde se buscaba relacionar el uso de metformina preingreso a unidad de cuidados intensivos con mortalidad a los 30 días, de todas las causas en pacientes diabéticos tipo 2. Se concluyó que los pacientes que 90 días previos a su ingreso a unidad de cuidados intensivos tomaban metformina sola o en combinación con otros fármacos, reduce la mortalidad de todas causas médicas y quirúrgicas, entre ellas neumonía, sepsis y demás problemas respiratorios⁴⁶.

Por ultimo en el 2017 se publicó el estudio Effect of Preadmission Metformin Use on Clinical Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome among Critically Ill Patients with Diabetes, retrospectivo, se concluyó que el uso previo de metformina a ingreso a unidades de cuidados intensivos no influía sobre la mortalidad a los 30

días de los pacientes con diabetes mellitus que desarrollaban síndrome de distrés respiratorio agudo⁴⁷.

La evidencia de la relación entre diabetes mellitus como factor protector para el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo, es alta; el mecanismo por el cual disminuye el desarrollo de esta enfermedad parece multifactorial, que involucra desde la propia afectación de la diabetes sobre el neutrófilo hasta los efectos pleiotrópicos de fármacos hipoglucemiantes como la insulina o la metformina. No hay estudios especiales sobre esta relación diabetes mellitus y síndrome de distrés respiratorio agudo en nuestra población (hispana), por lo que es importante saber si está es similar a otras poblaciones ya estudiadas o si es más importante, al ser una población con alta incidencia y prevalencia de diabetes mellitus. Es por eso por lo que toma relevancia la realización de este estudio.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El síndrome de distrés respiratorio agudo es una complicación grave en muchos pacientes de las unidades de cuidados intensivos. Este puede ser de origen intrínseco; es decir, que se origina secundario a patología pulmonar de base como neumonía o trauma de tórax, o secundario a enfermedades que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica importante como la pancreatitis aguda o el TRALI. Se han logrado identificar factores de riesgo clínico para su desarrollo tales como alcoholismo, hipoalbuminemia, obesidad, hipertransfusiones, volúmenes tidales altos, y los relacionados con el desarrollo, susceptibilidad y severidad de procesos infecciosos, de manera paradójica se ha logrado identificar a la diabetes mellitus como un factor protector para el desarrollo de SDRA. Se han realizado estudios donde se ha documentado que los pacientes con diabetes mellitus presentan menor incidencia de síndrome de distrés respiratorio agudo; implicándose muchos mecanismos como factores probables que pudieran explicar esta compleja relación, desde las alteraciones en la función leucocitaria y del neutrófilo propios de la hiperglucemia crónica, hasta los efectos pleiotrópicos de la insulina y de la metformina, o el uso de estatinas. Los estudios que se han realizado, en ninguno se ha incluido a población hispana y dada la alta incidencia de diabetes en nuestra población, es por eso que se pretende realizar un estudio en las unidades de cuidados intensivos/intermedios del hospital general Dr. Nicolás san juan de noviembre 2018 a octubre 2019, para determinar la frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo.

3.-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿LA FRECUENCIA DE DIABETES MELLITUS ES MENOR EN LOS PACIENTES SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS/INTERMEDIOS DEL HOSPITAL GENERAL DR NICOLAS SAN JUAN DE NOVIEMBRE DE 2018 A OCTUBRE 2019?

4.- JUSTIFICACIÓN

Académica. Para mi titulación, así como iniciar una línea de investigación del sobre la diabetes mellitus y su relación con el síndrome de distrés respiratorio agudo, dejando asentado los resultados del estudio para conclusiones ulteriores y continuar la línea de investigación con nuevos protocolos.

Científica. Comparar los resultados en nuestra población respecto de otros estudios, donde se demostró una menor frecuencia de síndrome de distrés respiratorio agudo en paciente con diabetes mellitus respecto de la población general.

Administrativa. Es un estudio que requiere de pocos recursos económicos, de la cual se obtendrán resultados importantes para enfocar medidas sobre pacientes con mayor riesgo de desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo.

Económica. Con los resultados del estudio, se podrán realizar nuevas investigaciones sobre el campo y además sobre el uso enfocado de recursos para quienes tienen más riesgo de desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo.

Social. Con el presente estudio se pretende identificar pacientes con diabetes tienen menor riesgo de desarrollar síndrome distrés respiratorio agudo y con esto descartar un factor de mortalidad más asociada con la misma.

5.-HIPOTESIS

5.1 HIPOTESIS DE TRABAJO

LA FRECUENCIA DE DIABETES MELLITUS ES MENOR EN LOS PACIENTES SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS/INTERMEDIOS DEL HOSPITAL GENERAL DR NICOLAS SAN JUAN DE NOVIEMBRE DE 2018 A OCTUBRE 2019

5.2 HIPOTESIS NULA

LA FRECUENCIA DE DIABETES MELLITUS ES IGUAL EN LOS PACIENTES SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS/INTERMEDIOS DEL HOSPITAL GENERAL DR NICOLAS SAN JUAN DE NOVIEMBRE DE 2018 A OCTUBRE 2019

6.- OBJETIVOS.

6.1 GENERAL.

Medir la frecuencia de diabetes mellitus en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo de las unidades de cuidados intensivos intermedios de noviembre 2018 a octubre 2019.

6.2 ESPECIFICOS.

- 1) Comparar la frecuencia de síndrome de distrés respiratorio agudo en los pacientes diabéticos con los no diabéticos.
- 2) comparar la mortalidad de pacientes con síndrome respiratorio agudo diabéticos y no diabéticos.
- 3) Comparar los días de estancia en las unidades de cuidados intensivos intermedios de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo diabéticos y no diabéticos.

7.- METODOLOGÍA.

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio prospectivo observacional trasversal.

7.2 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Síndrome de distrés respiratorio agudo	Es una insuficiencia respiratoria grave, debida a edema pulmonar no cardiogénico, causado por aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo - capilar y secundario a daño pulmonar agudo.	a) inicio \leq 7 días desde el inicio de patología clínica predisponente. b) Opacidades bilaterales en la radiografía o tomografía no atribuibles a derrame pleural, atelectasia o nódulos. c) Insuficiencia respiratoria no atribuible a edema cardiogénico (sobrecarga de volumen) d) Relación PaO ₂ /FiO ₂ con empleo de \geq 5 cmH ₂ O de PEEP: 201-300 mmHg SIRA leve 101-200 mmHg SIRA moderado < 100 mmHg SIRA grave	1 presente 0 ausente	Cualitativa nominal
Diabetes Mellitus tipo 2	es un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de	Que cuente con el antecedente referido en la historia clínica o nota de ingreso, o que debute a su ingreso.	0ausente 1 presente	Cualitativa nominal

	<p>concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica, debido ya sea a un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de ella para utilizar la glucosa, a un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de estas causas</p>			
<p>Factor de riesgo para síndrome de distrés respiratorio agudo</p>	<p>característica o exposición de un individuo que provoque lesión pulmonar y aumente su probabilidad de sufrir síndrome de distrés respiratorio agudo. De los cuales están descritos de causa de lesión pulmonar directa incluyen a aquellas situaciones en las que un toxico lesiona el epitelio pulmonar tal como la infección pulmonar difusa (viral, fúngica, bacteriana, pneumocystis), inhalación de humo/gas tóxico, contusión pulmonar o aspiración de contenido</p>	<p>Que presenta alguno de los siguientes: infección pulmonar difusa (viral, fúngica, bacteriana, pneumocystis), inhalación de humo/gas tóxico, contusión pulmonar o aspiración de contenido gastrointestinal, sepsis y choque séptico, pancreatitis, quemaduras graves, transfusión masiva (> 10 unidades/ 24h), politrauma y embolismo graso.</p>	<p>1) presente</p>	<p>Cualitativa nominal</p>

	gastrointestinal. Las principales causas relacionadas con la lesión pulmonar indirecta son sepsis y choque séptico, pancreatitis, transfusión masiva (> 10 unidades/ 24h), politrauma y embolismo graso.			
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

7.3 UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes que ingresaron a unidades de cuidados intensivos/intermedios del Hospital General Dr. Nicolás San Juan.

7.4 MUESTRA DE TRABAJO.

Por conveniencia.

7.5 LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO.

Unidades de cuidados intensivos/intermedios del Hospital General Dr. Nicolás San Juan de noviembre 2018 a octubre 2019.

7.6 CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes mayores de 15 años que ingresen a unidad de cuidados intensivos/intermedios.
2. Pacientes con algún factor de riesgo para síndrome de distrés respiratorio agudo.
3. Pacientes diagnósticos de síndrome de distrés respiratorio agudo.

7.7 CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1.-Pacientes que sean trasladados a otra unidad hospitalaria.
- 2.-pacientes de los cuales no se pueda obtener el antecedente o la ausencia de diabetes mellitus.

8.-INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN.

La información de los pacientes fue capturada en una hoja de recolección de datos diseñada para tal fin (ANEXO 1).

9.-DESARROLLO DEL PROYECTO.

Una vez aprobado el protocolo por el comité de enseñanza e investigación se procedió al registro de pacientes. Se analizó a todos los pacientes que ingresaron a las unidades de cuidados intensivos/intermedios que cumplieron criterios de inclusión y se excluyeron aquellos con criterios de exclusión que en este caso ninguno cumplió de exclusión, se indagó en la historia clínica sobre el antecedente de diabetes mellitus, se dió seguimiento hasta que desarrollen Síndrome de distrés respiratorio agudo. Se vigiló hasta su egreso de UCI/UTI, para determinar días de estancia y mortalidad intra UCI/UTI. Se calcularon las frecuencias de diabetes mellitus de pacientes con SDRA, riesgos relativos, días de estancia y mortalidad.

10.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	MESES														
	2018					2018									
	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
DISEÑO DEL PROTOCOLO	X	X	X												
VALIDACIÓN DE PROTOCOLO				X											
INVESTIGACIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ANÁLISIS ESTADÍSTICO															X
RESULTADOS															X
INFORME FINAL Y CONCLUSIONES															X

11.- DISEÑO DE ANÁLISIS.

Se realizó un estudio prospectivo observacional transversal.

Se calcularon frecuencias, promedios y desviaciones estándar. Las variables cualitativas se analizaron mediante χ^2 (chi cuadrada) y las cuantitativas mediante prueba t de Student.

Los resultados obtenidos se presentaron mediante cuadros, tablas y gráficos.

12.- IMPLICACIONES ÉTICAS.

Este estudio se ajustó a las Normas Éticas Institucionales y a la Ley General de Salud en materia de investigación, así como a la declaración de Helsinki en la Décima Octava Asamblea Mundial en 1964, ratificada y perfeccionada en el Congreso de Tokio Japón, en 1975, en Venecia en 1983, en Hong Kong en 1989, en Sudáfrica 1996 y en la 52a Asamblea General en Edimburgo, con su última modificación en 2013 en Fortaleza, Brasil. Así como a las normas y procedimientos en materia de investigación que rigen en las instituciones de salud. Se solicitó la firma de consentimiento informado para ingresar a los pacientes, previa explicación e información sobre el estudio.

13.-ORGANIZACIÓN.

13.1 Recursos humanos.

Investigador: Dr. Michael Zetina Martínez

Realizó la búsqueda de pacientes que cumplan los criterios de inclusión. Realizó el llenado de la hoja de recolección de datos. Realizó el manejo estadístico de la información recabada para la obtención de resultados, conclusiones y comprobación de hipótesis.

Asesor de tesis: Dr. Jesús Duarte Mote

Se encargó de dirigir la parte científica y metodológica del estudio

13.2 Recursos económicos.

Se necesitó una Computadora y hojas impresas con el formato especial.

14.- PRESUPUESTO y FINANCIAMIENTO.

Costo de computadora: 10,000 pesos.

Costo de impresión de hojas formato especial: 400 pesos.

Total: 10,400 pesos.

Financiado por el investigador.

15.- RESULTADOS.

Ingresaron durante el periodo de estudio de noviembre 2018 a octubre 2019 a las unidades de cuidados intensivos/intermedios un total de 399 pacientes, de los cuales contaban con algún factor de riesgo para el desarrollo de SDRA 154 pacientes, a los que se les dio seguimiento durante su estancia hasta su egreso o defunción. De los 154 pacientes con factor de riesgo 61 fueron hombres y 93 mujeres, la edad promedio general fue de 37 años, 35 años para hombres y 39 años para mujeres, de estos 44 pacientes contaban con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 y uno debuto con la misma en total 45, ninguno con diabetes mellitus tipo 1. Figura 1.

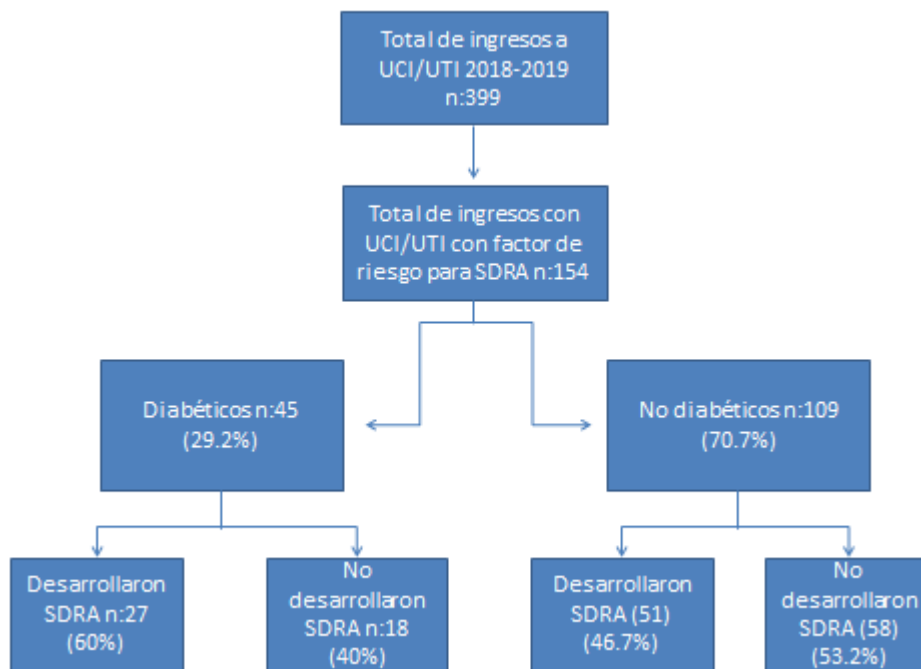


Figura 1.

Los factores de riesgo para SDRA encontrados fueron los siguientes: Neumonía 33 pacientes (21%), quemaduras 8 (5.1%), inhalación de gas/tóxicos 2 (1.2%), contusión pulmonar 8 (5.1%), sepsis general 81 (52.59%)(abdominal 65 (42.2%), urinario 10 (6.49%), tejidos blandos 5 (3.2%), SNC 1 (0.6%) , pancreatitis 21 (13.63%), embolismo graso 1 (0.6%).

De los 154 pacientes con factores de riesgo 78 pacientes desarrollaron SDRA, con incidencia general anual del 20% y para pacientes con factores de riesgo de 53.8%.

De los pacientes quienes desarrollaron SDRA, 26 contaban con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 y uno debuto con la misma, en total 27, por 56 sin antecedente de diabetes; la frecuencia de diabetes mellitus en pacientes que desarrollaron fue de 34.6% y sin antecedente de diabetes mellitus fue de 65.3% para un riesgo relativo de 1.0765, (IC 95%, 0.772-1.5). Tabla 1.

Características generales de la población		
	Diabéticos (45)	No diabéticos (109)
Edad	52 (±33)	30 (± 37)
Mujeres	30	63
Sepsis	26	55
Neumonía	17	16
Pancreatitis	2	19
Quemaduras	0	8
Trauma tórax	0	8
Inhalación	0	2
Embolismo graso	0	1
transfusiones	0	0
SDRA	27	51
Mortalidad	9	14
Dias estancia UCI	7.5	7.7
sin SDRA		
Dias estancia UCI	10.2	10.2
con SDRA		

Tabla 1.

Por etiología las causas de SDRA en general: Neumonías 30.12% (25), Quemaduras 6.02% (5) Inhalaciones de gas/tóxicos 2.4% (2), Trauma de tórax 1.2% (1), Sepsis total 46.98 (39) (abdominal 40.96%, 87.17% (34), Urinaria 3.61%, 7.69% (3), Tejidos blandos 2.4%, 5.12% (2)) Pancreatitis 16.86% (14). Por etiología SDRA con DM2 Sepsis general 51.85% RR 0.9308 (IC 0.5456-1.5878) (14) (Abdominal 44.44% (12) 85.71%, Urinario 7.4% (2) 14.28%), Neumonía 44.44% con RR 0.8688 (IC 0.5901-1.279)(12), Pancreatitis 3.7% RR 0.7308 (IC 0.1768-3.0206) (1); de extra-pulmonar RR 1.01 (IC 0.643-1.6472); de etiología no infecciosa RR 0.881 (IC 0.2142 – 3.6332). Tabla 2 y 3.

	Etiologías SDRA			
	Diabéticos	No diabéticos	RR	IC 95%
General	27	51	1.0765	0.772-1.5
Sepsis	14	25	0.9308	0.5405-1.5878
Neumonía	12	13	0.8688	0.5901-1.279
Pancreatitis	1	14	0.7308	0.1768-3.0206
Quemaduras	0	5	n/v	
Trauma de tórax	0	1	n/v	
Inhlación	0	2	n/v	
extra-pulmonar	15	38	1.01	0.634-1.6472
No-infeccioso	1	13	0.881	0.2142-3.6232

Tabla 2.

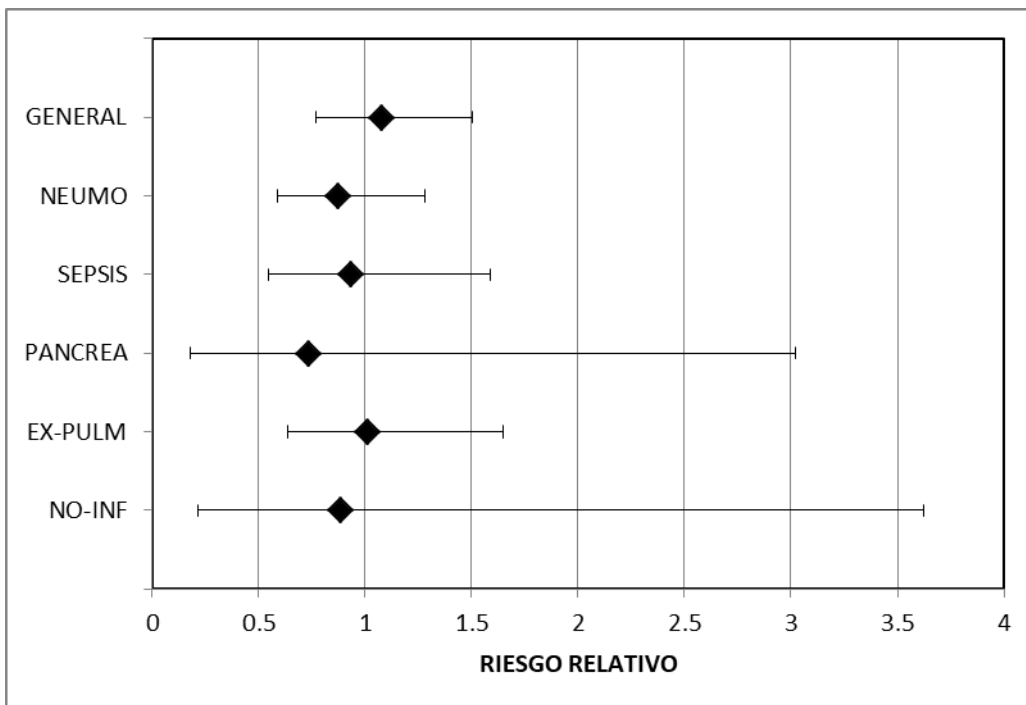


Tabla 3. Gráfico Forest plot con los riesgos relativos por etiología de SDRA de pacientes con diabetes mellitus. NEUMO: neumonías, PANCREA=pancreatitis, EX-PULM= extrapulmonares, NO-INF: no infecciosas.

La Mortalidad de SDRA en general fue del 27% (23 pacientes), para SDRA y DM2 33.33% (9 pacientes) y para SDRA sin DM2 25% (14 pacientes).

En general el Promedio de días de estancia fue 7.7 días, para quienes desarrollaron SDRA fue 10.2 días, quienes desarrollaron SDRA y tenían antecedente de diabetes mellitus fue de 10.2 días, y SDRA sin antecedente de diabetes mellitus fue de 10.2 días.

16.- DISCUSIÓN.

En este estudio se encontró una incidencia de SDRA general del 20% anual, más elevada respecto a la de otras poblaciones estudiadas la cual fue del 16-17% (5,6,7), y las principales causas para el desarrollo de esta siguen siendo la infección pulmonar, sepsis y pancreatitis (8,9,10,11,12,13). En nuestra población, las principales causas de SDRA son en orden de importancia la sepsis con casi la mitad de las causas, en segundo lugar, las infecciones pulmonares y en tercer lugar las pancreatitis.

La frecuencia de diabetes mellitus en pacientes que desarrollaron SDRA fue de 32%, para un riesgo relativo de 1.0765 (IC 95%, 0.772-1.5) un riesgo relativo en general superior al de otras series reportadas ²⁵⁻²⁷, sin embargo; no significativo, probablemente por la heterogeneidad de la poblaciones estudiada. Este riesgo relativo es similar al de la mayoría de los estudios reportados de manera individual para causas como no infecciosas, neumonías o sepsis, pero se mantiene no significativo, por lo cual no se puede argumentar a la diabetes como factor protector para el desarrollo de SDRA en nuestra población.

De las características de nuestros pacientes destaca el uso de la metformina como parte del manejo para la diabetes mellitus, sin ésta demostrar diferencia en desarrollo de SDRA, en días de estancia o mortalidad, esto en comparación con los estudios de George Tsaknis, et al.⁴⁶ Christian Fynbo Christiansen, et al⁴⁷ y Yong Suk Jo, et al.⁴⁸ donde sí se asoció el uso de metformina pre ingreso o pre hospitalario a disminución de lesión pulmonar asociada a ventilador, los días de estancia o la mortalidad. Cabe destacar que solo hay un estudio donde se documenta a la diabetes mellitus como factor de riesgo para desarrollo de SDRA, el de Kor DJ et al⁴⁹, donde se documentó en un modelo predictor de lesión pulmonar aguda /síndrome de distrés respiratorio agudo posoperatorio después de un análisis multivariado a la diabetes como factor de riesgo sobre todo en relación con la sepsis con un RR 1.8 (IC 95% 1.13-2.80). Aunque este último estudio fue retrospectivo y se hizo en un subanálisis de otro estudio para mortalidad postoperatoria por ALI /SDRA, reporta un riesgo relativo similar al documentado en nuestro estudio, pudiera ésta similitud de resultados, debido a que la prácticamente la mitad de los pacientes que se ingresan a unidades de cuidados intensivos/intermedios son posquirúrgicos, sin embargo; en el subanálisis de nuestro estudio, por etiología, permanece el mismo resultado por lo que no se puede explicar del todo los hallazgos por tal razón. Mencionar que es el primer estudio con población hispana y que pudiera existir cierta característica propia de nuestra etnia con diabetes que pudieran influenciar sobre este resultado es aun osado, hacen falta más estudios con mayor población para corroborar nuestros hallazgos e identificar realmente el fundamento fisiopatológico.

En cuanto a días de estancia no hubo diferencias entre ambas poblaciones, solo incremento en 3 días para aquellos pacientes con factor de riesgo que desarrollaron SDRA.

La mortalidad de nuestros pacientes con SDRA independientemente de la etiología es del 29% (30% para diabéticos y 27% para no diabéticos), concuerda con lo que se reporta en la literatura internacional la cual documenta mortalidad en el cual va del 25 al 30%⁴⁹, siendo la mortalidad ligeramente superior en aquellos con diabetes, esto pudiera en parte ser explicado por la mayor edad de los pacientes con diabetes lo cual condiciona menor reserva cardiopulmonar además otras comorbilidades que no se documentaron en este estudio como EPOC, cardiopatías, etc. pues si bien la variación de la edad para estos pacientes fue de 33 años, la edad promedio fue de 55 años, 22 años mayor que en aquellos no diabéticos.

17.- CONCLUSIÓN.

Los hallazgos de éste estudio documentan que la diabetes mellitus no protege del desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo en pacientes de las unidades de cuidados intensivos/intermedios del hospital General Dr. Nicolás San Juan con factores de riesgo para el mismo, independientemente de la causa, e incluso pareciera aumentar de manera no significativa el riesgo de desarrollarlo, sin diferencia significativa en días de estancia, pero si en mortalidad, es decir, pacientes con diabetes o sin diabetes desarrollan de manera similar SDRA pero aquellos con diabetes se mueren más. En nuestro estudio es de población hispana no encontramos diferencias sobre el desarrollo de SDRA con antecedente de diabetes o sin ella, efecto totalmente diferente al de otras poblaciones estudiadas, sin embargo; hacen falta estudios más extensos en nuestra población para llegar a resultados más certeros.

18.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ranieri VM, Rubenfeld DG, Thompson BT. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. JAMA 2012; 307(23).
- 2.-Piantadosi CA, Schwartz DA: The acute respiratory distress syndrome. Ann Intern Med 2004; 141:460–470
3. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967;2:319-23.
4. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. Chest 1971;60:233-9.
- 5.- National Heart and Lung Institutes. Respiratory diseases. Task force report on problems, research approaches, needs. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1972;167-80.DHEW publication NIH 74-432.
- 6.- Villar J, Blanco J, Añón JM. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Med 2011; 37: 1932- 41.
- 7.- Brun-Buisson C, Minelli C, Bertollini G, Brazzi L, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. Intensive Care Med 2004;30:51-61.
- 8.- Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. Eur Respir J 2003; 22:48s–56s.
- 9.- Del Sorbo L, Slutsky SA. Acute respiratory distress síndrome and multiple organ failure. Current Opinion in Critical Care 2011; 17: 1-6.
- 10 Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward: a prospective observational study. Crit Care 2007; 11:R96.
11. Navarrete-Navarro P, Rivera-Fernández R, Rincón-Ferrari MD, et al: GITAN Multicenter Project: Early markers of acute respiratory distress syndrome development in severe trauma patients. J Crit Care 2006; 21:253–258
- 12.- Leme AS, Lichtenstein A, Arantes-Costa FM, Landucci ECT, and Martins MA. Acute lung injury in experimental pancreatitis in rats: Pulmonary protective effects of crotapotin and N-acetylcysteine. Shock 18: 428–433, 2002.

13.- Napolitano LM. Pulmonary consequences of acute pancreatitis: critical role of the neutrophil. *Crit Care Med* 30: 2158–2159, 2002.

14 Watkins RT, Nathens BA, Cooke RC, et al. Acute respiratory distress syndrome after trauma: Development and validation of a predictive model. *Crit Care Med* 2012; 40: 2295-303.

15.- Yung-Hsiang HSU, Shang Jyh KAO, Ru-Ping LEE and Hsing I. CHEN. Acute pulmonary oedema: rare causes and possible mechanisms. *Clinical Science* (2003) 104, 259–264.

16.- Gong MN. Genetic epidemiology of acute respiratory distress syndrome: Implications for future prevention and treatment. *Clin Chest Med*. 2006; 27:705–724.

17.- Moss M, Bucher B, Moore FA, et al. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. *JAMA*. 1996; 275:50–54.

18.- Mangialardi RJ, Martin GS, Bernard GR, et al. Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med*. 2000; 28:3137–3145.

19.- Gong MN, Thompson BT, Williams P, et al. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: Potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med*. 2005; 33:1191–1198.

20.- Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M, et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: An observational cohort study. *Crit Care Med*. 2008; 36:1518–1522.

21.- Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2005; 31:922–926.

22.- Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, et al. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax*. 2010; 65:44–50.

23.- Forouhi N.G., Wareham N.J. Epidemiology of diabetes (2019) *Medicine* (United Kingdom), 47 (1) , pp. 22-27.

24.-T. Benfield et al. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia* (2007) 50:549–554.

- 25.- Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, et al. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2000; 28:2187–2192.
- 26.- Esper AM, Moss M, Martin GS. The effect of diabetes mellitus on organ dysfunction with sepsis: An epidemiological study. *Crit Care*. 2009; 13:R18.
- 27.- Shun Yu, Michelle Ng Gong, et al. Role of Diabetes in the Development of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2013 December ; 41(12): 2720–2732.
- 28- Pierrakos C, Karanikolas M, Scolletta S, Karamouzou V, Velissaris D. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Med Res* 2011; 4(1): 7-16.
- 29.- Short KR, Veldhuis EJB, Fouchier R, Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *The Lancet infectious diseases* 2014; 14(1): 57-69.
- 30.- Strieter RM, Lukacs NW, Standiford TJ, and Kunkel SL. Cytokines.2. Cytokines and lung inflammation: mechanisms of neutrophil recruitment to the lung. *Thorax* 48: 765–769, 1993.
- 31.-Martin TR and Goodman RB. The role of chemokines in the pathophysiology of the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). In:Chemokines in Disease: Biology and Clinical Research, edited by Hebert CA. Totowa, NJ: Humana, 1999.
- 32.-Bhatia M and Moochahala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory syndrome. *J Pathol* 202: 145–156, 2004.
- 33.- Puneet P, Moochhala S, Bhatia M. Chemokines in acute respiratory distress syndrome *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L3-L15.
- 34.- Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1376-83
- 35.-Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1250–1257.
- 36.- Verghese GM, Ware LB, Matthay BA, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid transport and the resolution of clinically severe hydrostatic pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1999;87:1301–1312.

- 37 . Ware LB, Golden JA, Finkbeiner WE, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid transport capacity in reperfusion lung injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:980–988.
38. Matthay MA, Folkesson HG, Verkman AS. Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelia in the adult lung. *Am J Physiol* 1996;270:L487–L503.
- 39- Pitter JF, MacKersie RC, Martin TR, et al. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1187-205.
- 40.- Chabot F, Mitchell JA, Gutteridge JMC, et al. Reactive oxygen species in acute lung injury. *Eur Respir J* 1998; 11: 745-57
- 41.- M. Delamaire et al. Impaired Leucocyte Functions in Diabetic Patients. *Diabetic Medicine*, 1997; 14: 29–34.
- 42.- T.C. Alba-Loureiro et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2007) 40: 1037-1044.
- 43.- Alba-Loureiro TC, et al. Diabetes causes marked changes in function and metabolism of rat neutrophils. *J Endocrinol*. 2006 Feb; 188 (2):295-303.
- 44.- Osar Z, et al. Nicotinamide effects oxidative burst activity of neutrophil in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res*. 2004 Apr-Jun;5(2): 155-62.
- 45.- Konstantin Tsoyi, et al. Metformin inhibits HMGB1 release in LPS-treated RAW 264.7 cells and increases survival rate of endotoxaemic mice. *British Journal of Pharmacology* (2011) 162 1498–1508.
- 46.- George Tsaknis, et al. Metformin attenuates ventilator-induced lung injury. *Critical Care* 2012, 16:R134.
- 47.- Christian Fynbo Christiansen, et al. Preadmission metformin use and mortality among intensive care patients with diabetes: a cohort study. *Critical Care* 2013, 17:R192.
- 48.- Yong Suk Jo, et al. Effect of Preadmission Metformin Use on Clinical Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome among Critically Ill Patients with Diabetes. *Tuberc Respir Dis* 2017;80:296-303

49.- Kor DJ, Warner DO, Alsara A, et al. Derivation and diagnostic accuracy of the surgical lung injury prediction model. *Anesthesiology*. 2011; 115:117–128.

19.-ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre	Edad	Sexo	No. expediente

Fecha de ingreso	urgencias	UCI/UTI

Diagnósticos de ingreso a UTI/UCI	SDRA de ingreso		
	si		no
	severidad		
	leve	moderada	

Antecedente de diabetes	
no	si

Tipo de diabetes		Tiempo de diagnostico	Tratamiento de los últimos 3 meses
Tipo 1	Tipo 2		

Desarrolló SDRA			
Si		no	
severidad			
leve	moderada		

Etiología del SDRA	
--------------------	--

Fecha de egreso	UCI/UTI	Servicio tratante
Causa de egreso		

ANEXO 2

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del Estudio: FRECUENCIA DE DIABETES MELLITUS EN LOS PACIENTES QUE DESARROLLAN SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO DE LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS/INTERMEDIOS DEL HOSPITAL GENERAL DR NICOLAS SAN JUAN DE NOVIEMBRE DE 2018 A OCTUBRE 2019.

Investigador Responsable: DR. MICHAEL ZETINA MARTINEZ
DR. JESUS DUARTE MOTE
DR. VICTOR ENRIQUE LEE ENG CASTRO

El propósito de esta información es ayudarle a tomar la decisión de permitir participar a su familiar o representado, -o no-, en una investigación médica. Tome el tiempo que requiera para decidirse, lea cuidadosamente este documento y haga las preguntas que desee al investigador responsable.

Este estudio no está siendo financiado por ninguna empresa, para la realización del mismo.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Su familiar o representado ha sido invitado/invitada a participar en este estudio porque cumple con los criterios de inclusión los cuales son paciente con síndrome de distrés respiratorio agudo; el objetivo de la investigación es medir la frecuencia de esta enfermedad en los pacientes diabéticos y no diabéticos, para determinar si existe relación con la diabetes mellitus.

PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN

Una vez autorizado para ser incluido en este estudio. El paciente será registrado en un formato especial donde se recabaran algunos datos como diagnósticos de diabetes y tratamiento, en caso de contar con ese antecedente, y se dará seguimiento hasta su egreso. Cabe destacar que a su paciente se le dará el tratamiento estándar de acuerdo a las guías de práctica clínica correspondientes. Los resultados obtenidos le serán informados, si usted así lo solicita.

BENEFICIOS

Su familiar o representado no obtendrá beneficio del estudio, ya que no se cambia en ninguna forma su tratamiento, solo será vigilado. El beneficio será en conjunto con todos los pacientes del estudio para determinar riesgo de desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo en pacientes diabéticos y no diabéticos.

RIESGOS

En esta investigación médica no hay ningún riesgo adicional, ya que es observacional y no se interfiere con el manejo del paciente.

CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN

La información obtenida se mantendrá en forma confidencial. Es posible que los resultados obtenidos sean presentados en revistas y conferencias médicas, sin embargo, el nombre de su familiar o representado no será conocido.

VOLUNTARIEDAD

La participación en esta investigación es completamente voluntaria.

Usted tiene el derecho a no aceptar o a retirar su consentimiento y retirar a su familiar o representado de esta investigación en el momento que lo estime conveniente. Al hacerlo, su familiar o representado no pierde ningún derecho que le asiste como paciente de esta institución y no se verá afectada la calidad de la atención médica que merece.

Si usted retira su consentimiento, por motivos de seguridad puede ser necesario que analicemos sus datos obtenidos hasta ese momento. Esto lo haremos asegurando su confidencialidad.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

- Se me ha explicado el propósito de esta investigación médica, los procedimientos, los riesgos, los beneficios y los derechos que asisten a familiar o representado y que puedo retirar familiar o representado de ella en el momento que lo desee.
- Firmo este documento voluntariamente, sin ser forzado/forzada a hacerlo.
- No estoy renunciando a ningún derecho que asista a mi familiar o representado.
- Se me ha informado que tengo el derecho a reevaluar la participación de mi familiar o representado en esta investigación médica según mi parecer y en cualquier momento que lo desee.

FIRMAS

Firma del familiar o tutor

Testigo 1

Testigo 2

Firma del investigador