

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSGRADO



Eficacia y seguridad de los análogos de insulina de acción prolongada en la cetoacidosis diabética.

Integrantes

Dr. Manuel Salvador Torres Zometa
Dra. Beatriz Marina Pacheco Martínez

Título a optar:
Médico Internista

Asesor:
Dr. Gustavo Cabrera.

Asesor metodológico:
Dra. Susana Peña

Viernes 26 de febrero de 2021

CONTENIDO.

Contenido	Pág.
Introducción.....	3
Objetivos.....	5
Glosario de términos y abreviaturas	6
Metodología.....	7
Resultados.....	10
Marco teórico	20
Conclusiones.	46
Recomendaciones.....	47
Anexos.....	49
Fuentes de información.....	53

Introducción.

La cetoacidosis diabética (CAD) es una descompensación metabólica aguda de la diabetes mellitus que pone en peligro la vida, requiere una atención médica inmediata para un tratamiento exitoso; la tasa estimada de hospitalizaciones es de 30.2 por 1000 diabéticos.

Las principales causas son omisión de la terapia antidiabética, infecciones, situaciones que ponen al organismo en stress metabólico y en los últimos años mayor relación de CAD con los fármacos glucosúricos.

La cetoacidosis diabética se caracteriza por la tríada bioquímica de hiperglucemia, cetonemia y acidemia, resultando en manifestaciones clínicas gastrointestinales, debilidad, taquicardia, taquipnea, signos de deshidratación de piel y mucosas, hipotensión y, en casos graves, shock hipovolémico.

Los pilares fundamentales del tratamiento son corrección de la depleción de volumen, insulino terapia endovenosa por infusión continua, corrección de los desequilibrios electrolíticos y los eventos precipitantes; en algunos casos bicarbonato de sodio. El pronóstico varía con una mortalidad entre 0.4 y 4%

Las complicaciones incluyen hipoglucemia e hipopotasemia durante el tratamiento, además de ventilación mecánica por edema pulmonar o fatiga de la musculatura respiratoria.

La mejor estrategia de promoción y prevención de la CAD es la educación diabetológica y la implementación de medicina de precisión en los pacientes diabéticos.

Respecto al pilar del tratamiento con insulinas ha habido sugerencias de la adición de análogos de insulina basales a la terapia estándar para mejorar los resultados clínicos, sin embargo, hay pocos estudios reportados, por tal realizamos una revisión sistemática para comprobar la eficacia y seguridad de esta terapéutica, a través de una búsqueda de literatura en español e inglés en las bases de datos MEDLINE A través del navegador PUBMED, también se consultó la base de datos de Cochrane y clinicaltrials, Google scholar sin limitación en el tiempo, utilizando las palabras claves (“Basal insulin/Long-acting insulin/Insulin Glargine/Insulin Degludec”) and (“diabetic

ketoacidosis” [Mesh] or “DKA”), se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y estudios cohortes de pacientes diabéticos mayores de 12 años intervenidos con análogos basales de insulina que cumplieran la definición de cetoacidosis diabética bajo los criterios de la asociación americana de diabetes, se excluyeron los estudios con pacientes embarazadas, pacientes con uso de vasopresores, otra condición crítica comórbida, infusión endovenosa de insulina por otras causas.

Se encontraron 337 artículos relacionados de los cuales se eliminaron 330 por título y duplicación, reporte de casos, estudios no relevantes y estudios con falta de datos; finalmente 6 estudios fueron incluidos en nuestra revisión; de estos se analizaron 5 puntos finales de eficacia de uso de insulinas basales como son: 1) tiempo de resolución de la CAD, 2) rebote de CAD, 3) rebote de hiperglicemia, 4) tiempo de estancia hospitalaria y 5) tiempo de estancia en Unidad de cuidados críticos (UCI), Se analizaron 2 puntos de seguridad, hipoglicemia e hipokalemia.

OBJETIVOS

Objetivo General.

- ✓ Analizar la eficacia y seguridad que tienen los análogos de insulina basal añadidos a la terapia estándar de pacientes con cetoacidosis diabética.

Objetivos específicos:

- ✓ Comparar el tiempo de resolución de cetoacidosis diabética y estancia hospitalaria en el grupo de intervención con análogo de insulina basal versus el grupo control con terapia estándar para cetoacidosis diabética.
- ✓ Comparar la frecuencia del rebote de cetoacidosis diabética y de hiperglicemia en el grupo de intervención con análogo de insulina basal versus el grupo control con terapia estándar para cetoacidosis diabética.
- ✓ Identificar efectos adversos de la adición de análogos de insulina basal a la terapia estándar de cetoacidosis diabética.

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS.

CAD. Cetoacidosis diabética

IR. Insulina Regular

UI. Unidades internacionales

GI. Grupo de intervención

GC. Grupo control

ADA. Asociación americana de Diabetes.

IDF. Federación internacional de diabetes.

AACE. Asociación de endocrinólogos clínicos americanos

AJCC. Journal Americano de cuidados críticos.

OMS. Organización mundial para la Salud.

iSGLT-2. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2

MODY. Diabetes Juvenil de Inicio en la Madurez

METODOLOGÍA

Nuestro estudio fue dirigido con la siguiente pregunta de investigación: ¿Es eficaz y seguro el uso de análogos de insulina de vida prolongada añadidos a la terapia estándar de pacientes con cetoacidosis diabética?

Se realizó una búsqueda de literatura en español e inglés de ensayos clínicos aleatorizados y cohortes en las bases de datos MEDLINE A través del navegador PUBMED, también se consultó la base de datos de Cochrane y clinicaltrials, Google scholar sin limitación en el tiempo, utilizando las palabras claves (“Basal insulin/Long-acting insulin/Insulin Glargine/Insulin Degludec”) and (“diabetic ketoacidosis” [Mesh] or “DKA”)

Fueron encontrados 337 artículos relacionados a la temática, de los cuales 315 fueron eliminados por título y estudios duplicados, 13 estudios fueron eliminados por ser reportes de casos y estudios no relevantes, y 2 estudios fueron eliminados por tener datos incompletos; finalmente seleccionamos 6 estudios para nuestro análisis.

Los criterios de inclusión fueron pacientes diabéticos mayores de 12 años, esto debido a que en nuestro país gran parte de pacientes pediátricos mayores de 12 años son atendidos por internistas, los participantes debían cumplir la definición de cetoacidosis diabética propuesta por la asociación americana de diabetes en cuanto a un Ph menor de 7.3, elevación de la brecha aniónica por arriba de 12 mmol/l, y bicarbonato de sodio por debajo de 15 mmol / l, presencia de cetonemia o cetonuria, debido a presentaciones de cetoacidosis diabética euglicémica no se fue estricto en tomar en cuenta el valor de glicemia arriba de 250 mg /dl propuesto por la asociación, se incluyeron todas las CAD independiente del tipo de diabetes mellitus. Se excluyeron en este estudio pacientes embarazadas, con uso de vasopresores por algún tipo de choque, otra condición crítica comórbida, infusión endovenosa de insulina por otras causas.

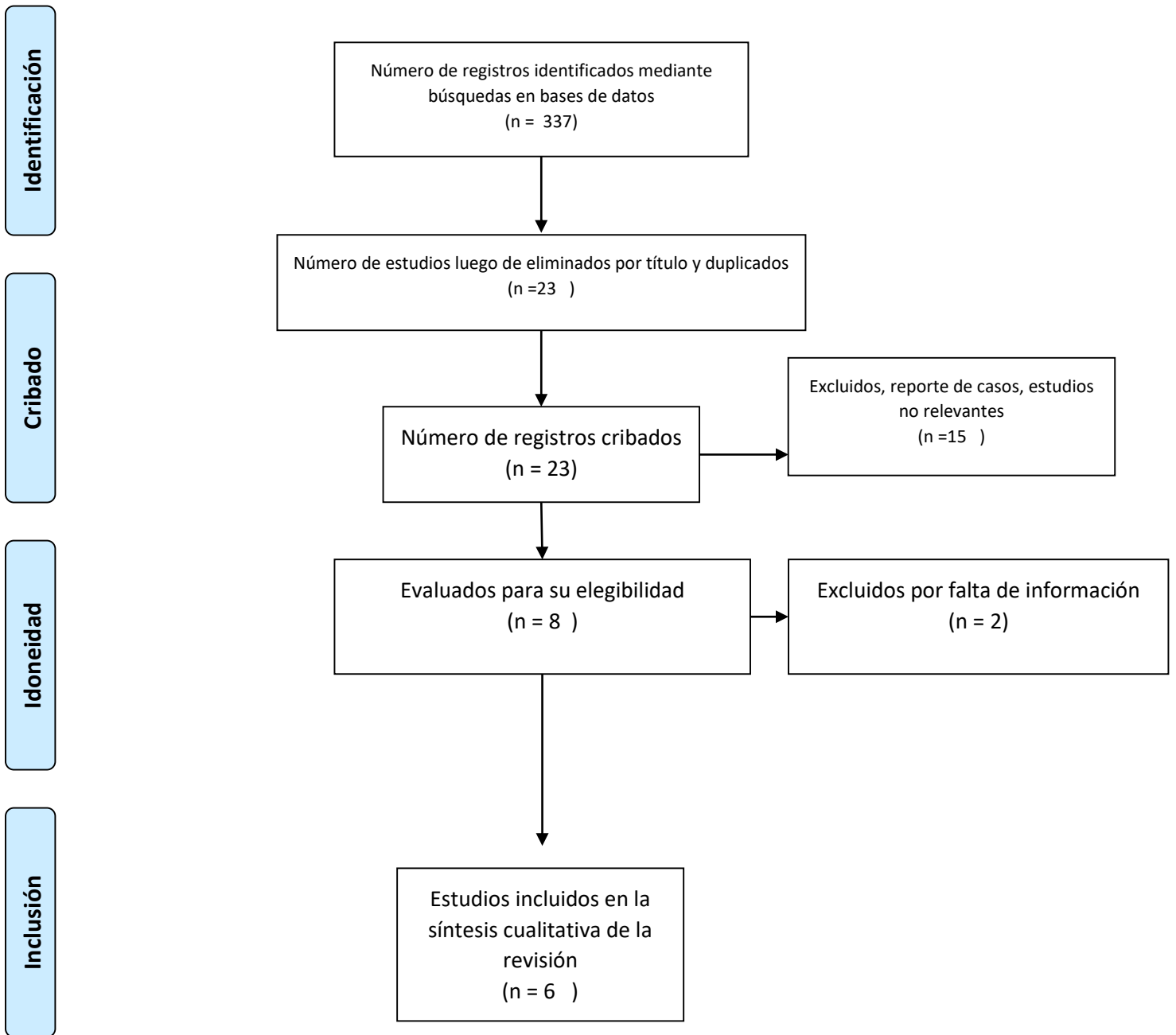
Fueron 5 los puntos finales de eficacia por evaluar: 1) tiempo de Resolución de la CAD definido en horas o días; 2) rebote de CAD definido por reaparición de anión gap > 12

mEq / L, bicarbonato sérico <15 mmol / L o pH venoso o arterial <7.3 luego de haber resuelto la cetoacidosis; 3) rebote de hiperglicemia posterior a la resolución de CAD, el valor de glucosa fue definido por el autor; 4) tiempo de estancia hospitalaria global en días y 5) tiempo de estancia en Unidad de cuidados críticos (UCI) expresado en horas o días. Por otra parte, se evaluaron 2 puntos de seguridad como son apareamiento de hipoglicemia e hipokalemia durante la intervención. Los resultados se muestran en porcentajes, promedios y en comparaciones de la significancia estadística ($p < 0.05$) de cada estudio analizado.

ESTRATEGIA PICOT.

P (PACIENTES).	Pacientes con cetoacidosis diabética con edades comprendidas desde los 12 años
I (INTERVENSION)	Análogos de insulina basal.
C (COMPARACION)	Pacientes con tratamiento convencional para cetoacidosis diabética vs pacientes con tratamiento convencional más análogos de insulina basal
O (RESULTADOS EVALUADOS)	Tiempo de resolución de cetoacidosis diabética, frecuencia de rebote de cetoacidosis y de hiperglicemia, Estancia hospitalaria y en cuidados críticos; Seguridad de la intervención.

Diagrama PRISMA



RESULTADOS.

Se encontraron 337 artículos relacionados de los cuales se eliminaron 330 por título, duplicación, reporte de casos, estudios no relevantes y estudios con falta de datos, cumpliendo criterios de elegibilidad finalmente 6 estudios.

Analizamos 2 cohortes retrospectivos y 4 ensayos clínicos prospectivos (Tabla 1), con un total de 348 pacientes con episodios de cetoacidosis diabética, 130 pacientes en el grupo de intervención, de estos el 100% fue tratado durante la CAD con el análogo de insulina glargina sumado a la terapia estándar, no se encontraron ensayos con otro tipo de análogo insulina basal, 30 pacientes fueron intervenidos con 0.25 UI/Kg, 47 pacientes con 0.3 UI/Kg, 20 pacientes con 0.4 UI/Kg, y por último 33 pacientes que se les aplicó la dosis basal recomendada en su tratamiento previamente establecido. El grupo control que sólo recibió la terapia estándar para CAD incluyó 218 pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los estudios en cuanto a edad, sexo, perfil bioquímico y gasométrico de los pacientes. En cuanto a la definición de CAD todos los estudios cumplieron la definición de la ADA en cuanto a pH, niveles de bicarbonato de sodio, brecha aniónica, presencia de cetonemia o cetonuria, y respecto al punto de valor corte de glicemia que la ADA toma para incluir dentro de la definición de CAD que es una glicemia arriba de 250 mg/l, 5 de los 6 ensayos cumplieron este último punto a excepción de un estudio que incluyó glicemias por arriba de 200 mg /dl.

Resolución de la CAD.

La resolución de la CAD se definió como un desequilibrio aniónico ≤ 12 mEq / l, bicarbonato sérico ≥ 15 mmol / l o pH venoso o arterial $> 7,3$. Esta definición se basa en los criterios para la resolución de la CAD de la Asociación americana de Diabetes (ADA), De 6 estudios 5 evaluaron este punto, de estos, todos los pacientes intervenidos con la dosis basal insulina glargina presentaron una resolución más rápida de la CAD con un promedio global de 3.33 horas de diferencia aventajando a la terapia estándar, sin embargo solo 3 estudios alcanzaron significancia estadística, (Venkat Shankar y col, 2017., Assaad-Khalil y col, 2011 y Stephen Rappaport y col, 2019) con 4,7 horas, 6.93 horas y 3.3 horas respectivamente, con una $p < 0,001$, $p < 0,02$ y $p < 0,04$ respectivamente.

Rebote de hiperglicemia.

3 ensayos evaluaron el rebote de hiperglicemia y en los 3 estudios el rebote fue menor en el brazo de intervención, Hsia y col. definieron la hiperglucemia de rebote como cualquier nivel de glucosa en sangre superior a 180 mg / dl en las 12 h posteriores a la interrupción de la infusión de insulina. De los 61 pacientes evaluados 30 en el grupo de intervención y 31 en el grupo control de estos el 33.3% en el grupo de intervención presentó hiperglicemia de rebote versus 93.5% en el grupo control con una $P < 0,001$. Por otra parte, Houshyar y col. Definieron la hiperglucemia de rebote como una glucosa sérica mayor de 180 mg/dl hasta 24 horas después de la interrupción de la IR en infusión. Con un Total de 40 pacientes evaluados 20 en el Grupo de Intervención e igual número en el grupo control, 35% versus 51% de los pacientes presentaron hiperglicemia de rebote respectivamente con una $p = 0,046$. Y por último Stephen Rappaport y col, definieron la hiperglucemia de rebote como cualquier nivel de glucosa en sangre > 200 mg / dL en las 24 horas posteriores a la interrupción de la infusión de insulina, evaluando a un total de 106 pacientes con 33 en el grupo de intervención y 73 en el grupo control estos presentaron rebote en un 81% versus un 88% respectivamente, la tendencia al rebote fue menor en el grupo de intervención sin embargo en este estudio no se logró la significancia estadística.

Rebote de CAD.

Este punto fue el menos evaluado, sólo Stephen Rappaport y col, lo reportó y definió el rebote de CAD como glucosa en sangre ≥ 250 mg / dL y dos de los siguientes: anión gap calculado > 12 mEq / L, bicarbonato sérico < 15 mmol / L o pH venoso o arterial < 7.3 luego de haber resuelto la cetoacidosis y haber cerrado la infusión de insulina. Sólo se reportó un episodio de rebote de CAD en los 106 pacientes evaluados, este paciente pertenecía al grupo control en el que sólo se recibió la terapia estándar para CAD, no se alcanzó por tal diferencia significativa en este punto en ambos brazos del estudio.

Tiempo de estancia hospitalaria

5 de 6 estudios evaluaron la estancia hospitalaria, en 2 de los cuales hubo menor estancia hospitalaria de los pacientes del grupo de intervención respecto de los de grupo control pero sin alcanzar significancia estadística, 1 estudio reporto menor estancia hospitalaria en el grupo control aunque también sin significancia estadística y los dos estudios restantes tuvieron están estancia hospitalaria en similar cantidad de tiempo Venkat Shankar y col. reportaron 3.2 ± 1.0 días de estancia hospitalaria en el grupo de intervención versus 3.72 ± 1.06 días en el grupo control $p = 0.10$. Houshyar y col. $5,1 \pm 1,88$ días grupo de intervención y $5,9 \pm 2,19$ d en el grupo control $p = 0,225$. Dochi y col. $1,8 (1,6-1,9)$ días GI $1,2 (0,8-1,8)$ GC $p = 0,47$, y por último Stephen Rappaport y col (2019) reportó estancia hospitalaria de 2 días promedio en el grupo control y 2 días promedio en el grupo de intervención $p 0,90$.

Tiempo de estancia en UCI

Este punto fue encontrado en 2 estudios por Venkat Shankar y col. en la que no muestra en sus resultados la cantidad de días, pero si reporta una disminución de estancia en UCI estadísticamente significativa menor en pacientes en el grupo de intervención con una $p 0,001$ y Stephen Rappaport y col. UCI, $34,0$ horas ($20,4-48,9$) para el grupo de intervención y $33,3$ horas ($22,7-42,8$) para el grupo control con una $p 0,83$

Hipoglicemia.

En los 6 ensayos fue evaluada la hipoglicemia definida por glucosa sérica menor de 70 mg/dL, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de esta complicación en ambos 2 brazos del estudio, de esta forma se evidencia que añadir insulina glargina a la terapia estándar de cetoacidosis diabética no aumenta el riesgo de hipoglicemia con una p promedio de 1 .

Hipokalemia.

Esta complicación definida por potasio menor de 3.5 mEq/l después de iniciado el tratamiento la CAD fue evaluada sólo por 1 ensayos clínico aleatorio, Houshyar y col. El riesgo de hipokalemia fue similar en ambos estudios para los dos brazos.

TABLA 1. Características y Principales resultados de los estudios analizados

N° de estudio	Autores	Año de publicación	Título del estudio	Objetivos	Metodología/ tipo de estudio	N° de Participantes	Principales resultados	Limitantes/posibles sesgos.
1	Venkat Shankar y col	2007	Suplementos de insulina glargina durante la fase de gestión temprana de cetoacidosis diabética en niños	Estudiar el efecto de la administración subcutánea de insulina glargina sobre la tasa de resolución de la acidosis y la necesidad de infusión de insulina intravenosa en niños con cetoacidosis diabética moderada y grave (CAD).	Cohorte retrospectivo	71	Resolución de la CAD 12,4 ± 2.9 hora en el Grupo de intervención. 17.1 ± 6.2 horas en el Grupo control. P <0,001 Estancia hospitalaria 3.2 ±1.0 días en el grupo de intervención 3.72±1.06 grupo control. P = 0.10 Menor tiempo de estancia en UCI. P <0,001 No hubo diferencias entre ambos grupos en hipoglicemias	No se utilizaron criterios predeterminados para determinar el momento y la cantidad de adición de dextrosa en los líquidos intravenosos en ninguno de los grupos. No se evaluó rebote de cetoacidosis o hiperglicemia. No se evaluó la presencia de hipokalemia
2	Assaad-Khalil y col.	2011	Insulina glargina en el manejo temprano de cetoacidosis diabética		Ensayo clínico controlado aleatorizado	30	Resolución de la cetoacidosis. 12 horas grupo de intervención 18.93 Grupo control P = 0.02 Estancia en UCI 14.00 ± 1.85horas Grupo de intervención 20.93 ± 3.20 horas grupo control p < 0.001. Diferencias en hipoglicemias. p < 0.6	No se valoró la estancia hospitalaria, ni rebote de cetoacidosis e hiperglicemia. No se evaluó hipokalemia. Número pequeño de pacientes

3	Hsia y col.	2012	La administración subcutánea de glargina a pacientes diabéticos que reciben infusión de insulina previene la hiperglucemia de rebote	Presumimos que el inicio de una terapia de insulina de acción prolongada al mismo tiempo que la infusión de insulina iv disminuiría la tasa de hiperglucemia de rebote después de la interrupción de la infusión de insulina.	Ensayo clínico controlado aleatorizado	61	<p>Rebote de hiperglicemia</p> <p>33.3% en el Grupo de intervención. 93.5% en el Grupo control.</p> <p>P <0,001</p> <p>No hubo episodios de hipoglucemia durante la intervención.</p>	<p>No se investigó el tiempo de acortamiento de Cetoacidosis en los grupos, No se evaluó rebote de cetoacidosis ni estancia hospitalaria general ni en cuidados críticos. Número pequeño de paciente. Falta de cegamiento.</p>
4	Houshyar y col.	2015	Efectividad de la insulina glargina en la recuperación de pacientes con cetoacidosis diabética: un ensayo controlado aleatorizado	investigar el efecto de agregar insulina glargina al régimen estándar en el proceso de recuperación de los pacientes con CAD	Ensayo clínico controlado aleatorizado	40	<p>Resolución de la CAD 13,77h ± 6,10 grupo de intervención y 16,91h ± 6,49 h grupo control.</p> <p>Rebote de hiperglicemia.</p> <p>Disminución de 3.1 horas 35% en grupo de intervención 51% grupo control p = 0,046</p> <p>Estancia hospitalaria 5,1 ± 1,88 días grupo de intervención 5,9 ± 2,19 d en el grupo control p = 0,22</p> <p>hipopotasemia en 3 pacientes del Grupo control y 4 en el de intervención.</p> <p>La hipoglucemia en 5 pacientes Grupo intervención y 4 episodios en el control</p>	<p>No se valoró rebote de Cetoacidosis ni estancia hospitalaria en cuidados críticos</p>
5	Dochi y col	2015	Ensayo prospectivo aleatorizado de insulina glargina en el tratamiento agudo	determinar la eficacia de la coadministración de insulina glargina	Ensayo clínico controlado aleatorizado	40	<p>Resolución de la cAD 10.2 horas en la intervención 11.6 en el grupo control p = 0,63</p> <p>Estancia hospitalaria</p>	<p>ensayo piloto planificado para desarrollar estimaciones</p>

			de la cetoacidosis diabética en el servicio de urgencias:	subcutánea (SQ) en combinación con insulina intravenosa (IV) para el tratamiento de la cetoacidosis diabética (CAD).			3.9 días en el Grupo de intervención. 4.6 días en el control. Estancia en UCI 1,8 (1,6–1,9) días Grupo intervención. 1,2 (0,8–1,8) Grupo control. p = 0,47 Hipoglicemia p = 1	preliminares de las diferencias en los resultados utilizando un tamaño de muestra limitado. Los sujetos se inscribieron en función de la disponibilidad del equipo de investigación, lo que resultó en una muestra conveniente de pacientes. No se evaluó hipokalemia ni rebote de cetoacidosis ni de hiperglicemia.
6	Stephen Rappaport y col	2019	Un estudio retrospectivo de insulina basal de dosis domiciliaria temprana versus tardía en el tratamiento agudo de la cetoacidosis diabética	evaluar los resultados en pacientes que recibieron insulina basal subcutánea temprana versus tardía en cetoacidosis diabética	Cohorte retrospectiva	106	Resolución de cetoacidosis 13,8 horas GI 17,1 horas GC p = 0,04 Rebote de hiperglicemia. 81 % en GI 88% en GC Hipoglicemias p = 0,76	Por el carácter retrospectivo los pacientes no fueron asignados al azar. Unicéntrico. No valoró hipoglicemia e hipokalemia.

Referencia	INTERVENCION TERAPEUTICA			
	Dosis insulina Glargina			
	0.25 UI/KG	0.3 UI/KG	0.4 UI/KG	Dosis basal de paciente
Venkat Shankar y col		12 pacientes		
Assaad-Khalil, 2011		15 pacientes		
Hsia y col.	30 pacientes			
Houshyar y col.			20 pacientes	
Dochi y col		20 pacientes		
Stephen Rappaport y col				33 pacientes
Total	30	47	20	33

Discusión

Según las estimaciones por la OMS, 422 millones de personas en todo el mundo tenían diabetes mellitus en 2014, frente a los 108 millones de 1980 un número preocupante y alarmantemente progresivo. (1) La cetoacidosis diabética es una descompensación aguda que se presenta en diferentes tipos de diabetes mellitus, más comúnmente reportada en la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 (2), sin embargo cada día toma más importancia la CAD desarrollada en la diabetes con tendencia a la cetosis antes llamada Flatbush (3) (4) (5), también puede ser una complicación de la diabetes mellitus inmunomediada lentamente progresiva una vez que el paciente queda depletado totalmente de células beta pancreáticas, la importancia de estas 2 últimas entidades fue tal que en la última clasificación de diabetes por la OMS en 2019 fueron desligadas de la diabetes tipo 1 y tipo, y pasar a ser tipos diferentes de diabetes. También la CAD puede desarrollarse en el contexto de diabetes mellitus MODY 3, situación reconocida hasta hace pocos años (6) (7) (8) La prescripción cada vez mayor de los fármacos glucosúricos iSGLT-2 en la diabetes 2 ha llevado a aumentos de los episodios de CAD tomando mucha importancia en la literatura como una complicación frecuente del uso de estos fármacos, cabe destacar que la presentación de cetoacidosis euglicémica puede darse con el uso de los iSGLT-2. (9).

La CAD pone en peligro la vida a corto plazo, el diagnóstico temprano y una intervención rápida son necesarias para los mejores desenlaces clínicos, la insulino terapia sigue siendo uno de los pilares fundamentales en su manejo; previamente ya se ha comprobado la eficacia y seguridad de la infusión de análogos de insulina IV de acción rápida, así como las insulinas humanas de acción corta con similitud en sus resultados (10)

Encontrar otras estrategias terapéuticas para mejores resultados en CAD se vuelve necesario tanto para incurrir en menos gastos hospitalarios generados por el tiempo de estancia en unidades de cuidados críticos y de servicios generales de hospitalización, así como disminuir la morbi-mortalidad. Por tal surgió la propuesta desde los primeros ensayos (11) el uso de análogos de insulina basales en la CAD buscando estos objetivos.

Aunque con muestras pequeñas los ensayos al momento disponibles sobre la adición de insulina glargina en dosis que van desde 0.3-0.4 UI/Kg ha mostrado ser una terapia segura, sin aumentar riesgos de hipoglicemia e hipokalemia acompañado de la reducción de tiempo para resolver la cetoacidosis con menor rebote de hiperglicemia, esto al ofrecer una cobertura basal de insulina al momento de transición de la insulina IV a los esquemas basal-bolus; además con una tendencia leve en disminuir el tiempo de estancia hospitalaria, sin embargo se necesitan más datos para evaluar el rebote de cetoacidosis diabética y el tiempo en unidad de cuidados críticos, todo esto alienta a realizar más estudios futuros prospectivos y mejor elaborados en sus diseños metodológicos para tener evidencia más óptima respecto a esta temática. Encontramos otro punto a favor que no era parte de nuestros objetivos al usar insulina glargina en CAD (11) (12) Que fue la menor dosis de insulina regular en la infusión utilizada en el grupo de intervención con glargina.

Durante la revisión de la literatura solo encontramos dos revisiones sistemáticas previas sobre nuestra temática (13). Publicado en *american journal of critical care AJCC*, un análisis de 3 ensayos del uso de insulinas basales durante la CAD teniendo las mismas conclusiones de nuestra revisión en cuanto a seguridad y menor tiempo del episodio de CAD. Por otra parte (14) en el mismo año publican en la revista mexicana *medigraphic* su revisión sistemática con meta-análisis con 4 ensayos sugiriendo el beneficio potencial de

esta terapéutica para acortar el tiempo de resolución de CAD y menor hiperglicemia de rebote obteniéndose de manera segura sin aumentar riesgos de hipoglicemia y además ahorrando cantidad de insulina IV. Con lo que estos dos estudios han orientado a mayor beneficio del uso de insulinas basales en la CAD sopesando los efectos adversos.

Nuestro estudio con el análisis de 6 ensayos al momento contiene el mayor número de muestra con 348 participantes con episodios de CAD y de estos 130 en el grupo de intervención y el resto en el grupo control. Encontramos además un séptimo ensayo aleatorio apoyando los beneficios y seguridad de glargina (15) que no tomamos en cuenta en el análisis debido a que no tuvimos acceso al artículo completo, no siéndonos posible comunicarnos con el autor y solo pudimos revisar su resumen donde describió su ensayo con 36 pacientes, 20 de ellos intervenidos con glargina 0.4 UI/Kg y 16 manejados con la terapia estándar de CAD encontrando menor tiempo de resolución de CAD 12.9 horas versus 17.5 horas con una $p= 0.034$ sin aumentar los riesgos de hipoglicemia

No evaluamos el uso de otros análogos diferentes a glargina ya que no encontramos en la literatura revisada, hoy en día existen otras formulaciones más concentradas de análogos de insulina que dan mayor estabilidad glicémica con menos riesgo de hipoglicemia como glargina U-300 o degludec U-200 que al momento desconocemos como se comportarían usándoles en la CAD.

También cabe desatacar que las grandes organizaciones como la ADA, sociedad de endocrinólogos clínicos americanos y asociación europea de diabetes todavía no sugieren añadir análogos basales de insulina a la terapia estándar de cetoacidosis diabética.

MARCO TEÓRICO.

Descripción del problema de salud o de la situación de salud por tratar:

Epidemiología. Datos estadounidenses aportan que para el año 2014, las tasas de hospitalización por CAD fueron de 44,3 por cada 1000 personas con diabetes en personas <45 años y 5,2 por cada 1000 personas con diabetes de 45 a 64 años; 1,6 de cada 1000 de 65 a 74 años; y 1,4 en 1000 ≥75 años. De 2000 a 2014, la tasa de mortalidad hospitalaria entre las personas con CAD disminuyó constantemente, del 1,1% al 0,4%. (16) Datos locales de nuestro hospital en el año 2019 el ingreso de diabéticos fue de 1022, 36 fueron CAD (3.5%), 12 fallecidos (33.3%).

La cetoacidosis diabética es un cuadro clínico potencialmente mortal que ocurren en pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 principalmente. La CAD se caracteriza por hallazgos clínico y bioquímicos sobresalientes, definida por algunos autores por la tríada de hiperglucemia (o un diagnóstico de diabetes), acidosis metabólica y cetonemia. (2009)

La cetoacidosis diabética fue una enfermedad mortal antes del descubrimiento de la insulina en 1921. Sin embargo, el mejor conocimiento sobre su fisiopatología ha incrementado la tasa de diagnóstico temprano y su tratamiento oportuno. Y cerca de los 100 años de disponibilidad de insulina, la mortalidad relacionada con la cetoacidosis diabética en la población adulta ha disminuido progresivamente a menos del 1%. (16)

Etiología.

Existe en el contexto de CAD una reducción en la concentración efectiva de insulina circulante junto con una elevación de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento). Estas alteraciones conducen a manifestaciones extremas de alteraciones metabólicas que pueden ocurrir en la diabetes. Los dos eventos precipitantes de CAD más comunes son la terapia con insulina inadecuada e infección; Otros, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular por liberación de hormonas contrarreguladoras también son reconocidos. (18)

Causas farmacológicas que afectan el metabolismo de los carbohidratos, como los corticosteroides, tiazidas, pentamidina, simpaticomiméticos, agentes antipsicóticos de segunda generación e inhibidores de puntos de control inmunitarios pueden contribuir al desarrollo de CAD. (17) (19) (20) (Kitabchi AE, 2009., Umpierrez, G, 2016 y Vuk, A 2017), y más recientemente el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) también se ha implicado en el desarrollo de CAD euglicémica en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 (21) (22)

Fisiopatología.

Son varias las hormonas que ejecutan acciones contrarreguladoras contra la insulina y que están implicadas en el desarrollo de CAD, esto contribuye a acelerar la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la utilización deficiente de la glucosa por los tejidos periféricos. El glucagón es la hormona contrarreguladora principal responsable del desarrollo de la cetoacidosis diabética, como el aumento de las otras hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento) no se observan necesariamente. (18)

Sin embargo, el glucagón incluso no es absolutamente esencial, ya que se ha descrito cetoacidosis diabética en pacientes después de la pancreatectomía.

A nivel hepático, describe como las enzimas gluconeogénicas fructosa 1,6 bisfosfatasa, fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK), glucosa-6-fosfatasa y piruvato carboxilasa son estimuladas por un aumento en la proporción glucagón / insulina y por un aumento en las concentraciones de cortisol circulante.

La gluconeogénesis hepática es el principal mecanismo de hiperglucemia en la cetoacidosis, pero también contribuye la gluconeogénesis renal.

En el tejido adiposo, la combinación de una deficiencia grave de insulina con concentraciones elevadas de hormonas contrarreguladoras activa la lipasa sensible a hormonas, lo que conduce a un aumento de los ácidos grasos libres circulantes. El

exceso de ácidos grasos libres se oxida a acetoacetato y β -hidroxibutirato en las mitocondrias hepáticas, lo que resulta en cetonemia y acidosis.

El glucagón acelera la generación de cetonemia y la hiperglucemia en el estado de deficiencia de insulina, pero como se mencionó anteriormente, no es esencial para el desarrollo de la cetoacidosis diabética. Además de la sobreproducción de cuerpos cetónicos, el aclaramiento también disminuye en la cetoacidosis diabética.

Tanto la hiperglucemia como las altas concentraciones circulantes de cuerpos cetónicos dan lugar a una diuresis osmótica, que conduce a hipovolemia y la consiguiente disminución de la tasa de filtración glomerular. La diuresis osmótica promueve la pérdida neta de sodio, potasio, calcio, magnesio, cloruro y fosfato, lo que contribuye aún más a las anomalías electrolíticas asociadas con la cetoacidosis diabética. (23)

La depleción progresiva del volumen conduce a una disminución de la tasa de filtración glomerular, con mayores disminuciones en el aclaramiento de glucosa y cuerpos cetónicos que contribuyen aún más a la hiperglucemia, hiperosmolalidad y acidosis metabólica. Ante tales mecanismos la lesión renal aguda puede estar presente, sin embargo, la creatinina puede estar falsamente elevada al utilizar ensayos de medición no enzimáticos por reacción cruzada de los cetoácidos. (24)

Los estudios han demostrado también la elevación de citocinas proinflamatorias y biomarcadores inflamatorios y procoagulantes como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 FNT alfa, IL B 6 y 8, PCR, marcadores de estrés oxidativo, peroxidación lipídica y factores de riesgo cardiovascular con la CAD. Todos estos parámetros vuelven a la normalidad después de las terapias de insulina e hidratación dentro de las 24 horas posteriores a la crisis hiperglucémicas. (25)

El impacto de la morbi-mortalidad dependerá de variables como la causa desencadenante, por ejemplo, peor pronóstico para una CAD secundaria a infarto agudo de miocardio que para una CAD secundaria a la omisión de tratamiento. También dependerá del tiempo transcurrido desde el inicio de la CAD hasta el inicio del

tratamiento, peor pronóstico para pacientes que pasan demasiado tiempo sin consultar en los cuales la acidosis o hipokalemia pueden llevar a la ventilación mecánica invasiva y todos los efectos adversos inherentes a esta y trastornos de la dinámica eléctrica cardíaca por los desequilibrios electrolíticos. Hay más tendencia de hipokalemia entre más bajo sea el potasio inicial medido. Si el tiempo de consulta es adecuado y la causa secundaria de CAD es algo fácil de resolver entonces la mortalidad no debería subir el 1%. (26)

Descripción de las intervenciones y las actividades.

Promoción:

La educación diabetológica es el pilar fundamental para que el paciente diabético lleve una vida estable, por ello es obligación de todos los organismos competentes de cada nación promoverla. Además de las complicaciones agudas de diabetes mellitus es importante recordar su relación con múltiples complicaciones (27)

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), definida como enfermedad cardíaca coronaria (CHD), enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica presuntamente de origen aterosclerótico, es la principal causa de morbilidad y mortalidad para las personas con diabetes. Identificar el problema y los factores de riesgo es importante para prevenir todas las complicaciones relacionadas al mal control glicémico. (28) También es importante mencionar que la comunicación del proveedor con los pacientes y las familias debe reconocer que múltiples factores impactan el manejo de la glucemia, pero también enfatizar que los planes de tratamiento desarrollados en colaboración y un estilo de vida saludable pueden mejorar significativamente los resultados de la enfermedad y el bienestar.

Blanton L, et al. (29) mencionaron que el cuidado exitoso de la diabetes también requiere un enfoque sistemático para apoyar los esfuerzos de cambio de comportamiento de los pacientes. Se ha demostrado que la educación y el apoyo para el autocontrol de la

diabetes de alta calidad (DSMES) mejoran el autocontrol, la satisfacción y los resultados de glucosa del paciente

Todo paciente con esta enfermedad crónica o tutor del paciente debe mantenerse bajo una educación continua que le permita conocer y comprender según su nivel educativo la definición de la enfermedad, la importancia del tratamiento no farmacológico y farmacológico, el seguimiento médico, la identificación de complicaciones agudas y crónicas entre otros.

La federación mundial de la diabetes también recomienda incluir a toda la familia de un paciente diabético en el conocimiento y apoyo del manejo de la enfermedad de su miembro afectado, esto como una estrategia integral que extiende los beneficios de una vida saludable y la prevención del desarrollo de diabetes en los miembros de la familia (30)

Es importante motivar a todo paciente diabético a tener una adherencia completa a su terapia de estilos de vida saludables y a su terapia farmacológica ya que la omisión de esta es la principal causa de cetoacidosis diabética, así como otro tipo de complicaciones. También se recomienda que todo paciente cumpla con sus recomendaciones dietéticas evitando la omisión de alimentos

De acuerdo con los estándares nacionales para la educación y el apoyo para el autocontrol de la diabetes, todas las personas con diabetes deben participar en la educación para el autocontrol de la diabetes y recibir el apoyo necesario para facilitar el conocimiento, la toma de decisiones y el dominio de las habilidades necesarias para el autocontrol de la diabetes (29)

Se han considerado cuatro momentos críticos para evaluar la necesidad de educación para el autocontrol de la diabetes para promover la adquisición de habilidades en apoyo de la implementación del régimen, la terapia de nutrición médica y el bienestar: en el diagnóstico, anualmente, cuando surgen factores que complican y cuando las transiciones en la atención ocurrir.

Los resultados clínicos, el estado de salud y el bienestar son objetivos clave de la educación y el apoyo para el autocontrol de la diabetes que deben medirse como parte de la atención de rutina.

La terapia de pérdida de peso conductual estructurada, que incluye un plan de alimentación reducido en calorías y actividad física, es de suma importancia para las personas con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 que tienen sobrepeso u obesidad; así como 150 min / semana de actividad física de intensidad moderada, como caminar rápido, mostraron efectos beneficiosos en personas con prediabetes. La actividad física de intensidad moderada ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la grasa abdominal en niños y adultos jóvenes (31)

Fumar puede aumentar el riesgo de diabetes tipo 2; por lo tanto, la evaluación del consumo de tabaco y la derivación para dejar de fumar, si está indicada, deben ser parte de la atención de rutina para quienes tienen riesgo de diabetes. Es de destacar que los años inmediatamente posteriores al abandono del hábito de fumar pueden representar un momento de mayor riesgo de diabetes.

Prevención.

Para prevenir los episodios de cetoacidosis diabética el paciente debe ser capaz de reconocer los signos y síntomas y los eventos desencadenantes. Además, se vuelve responsabilidad del paciente conocer sus metas glicémicas en el ambiente ambulatorio, glicemia en ayuno y preprandial entre 80-130 (jóvenes y sin comórbidos 80-110), glicemia 2 horas postprandiales menor de 180 (jóvenes y sin comórbidos menor de 140)

El auto monitoreo glicémico es una herramienta elemental, encontrar valores arriba de los 250mg/dl de glicemia capilar debe alertar al paciente si existen circunstancias estresantes (infección, estrés posquirúrgico, por ejemplo), en este contexto la medición de cuerpos cetónicos por muestras capilares o en tiras de muestras de orina ayuda a identificar de manera temprana episodios de cetoacidosis diabética. Los pacientes con fármacos pertenecientes al grupo de inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2 (ej.

empagliflozina, canagliflozina) pueden presentar cetoacidosis diabética normo-glicémica, es decir con glicemias abajo de 250mg/dl, además tienen un riesgo hasta 4 veces mayor de presentar cetoacidosis diabética que los demás pacientes no tratados con este tipo de fármacos, por ello se recomienda suspender los iSGLT-2 durante los eventos estresantes e incluso días antes de una cirugía (32)

La prevención del desarrollo de CAD en paciente hospitalizados es igual de importante, estos pacientes tienen varios factores que contribuyen a cuadros persistentes de hiperglicemias e hipoglicemias, los rangos objetivos de estos cambian de acuerdo a la condición clínica del paciente y el monitoreo continuo es fundamental en ellos. Se recomienda iniciar la terapia con insulina para el tratamiento de la hiperglucemia persistente comenzando con un umbral ≥ 180 mg / dL (10,0 mmol / L). Una vez que se inicia la terapia con insulina, se recomienda un rango de glucosa objetivo de 140-180 mg / dL (7.8-10.0 mmol / L) para la mayoría de los pacientes críticamente enfermos y los pacientes no críticos. Los objetivos más estrictos, como 110 a 140 mg / dl (6,1 a 7,8 mmol / l), pueden ser apropiados para pacientes seleccionados si se pueden lograr sin una hipoglucemia significativa. La hiperglucemia en pacientes hospitalizados se define como niveles de glucosa en sangre > 140 mg / dl (7,8 mmol / l). Los niveles de glucosa en sangre que se mantienen persistentemente por encima de este nivel deben impulsar intervenciones conservadoras, como alteraciones en la dieta o cambios en los medicamentos que causan hiperglucemia (33)

La insulina basal o un régimen de corrección de insulina basal más bolo es el tratamiento preferido para los pacientes hospitalizados no críticamente enfermos con una ingesta oral deficiente o aquellos que no ingieren nada por vía oral. Un régimen de insulina con componentes basal, prandial y de corrección es el tratamiento preferido para los pacientes hospitalizados no gravemente enfermos con una buena ingesta nutricional. Se desaconseja el uso de un régimen de insulina de escala variable en el entorno hospitalario.

En pacientes con diabetes, la tasa de reingreso hospitalario está entre el 14% y el 20%, casi el doble que en pacientes sin diabetes. Esto refleja una mayor carga de enfermedad para los pacientes y tiene importantes implicaciones financieras. De los pacientes con diabetes que son hospitalizados, el 30% tiene dos o más estancias en el hospital, y estas admisiones representan más del 50% de los costos de hospitalización por diabetes. Los factores que contribuyen a la readmisión incluyen el sexo masculino, la mayor duración de la hospitalización previa, el número de hospitalizaciones previas, el número y la gravedad de las comorbilidades y el nivel socioeconómico y / o educativo más bajo (34)

Las visitas médicas domiciliarias programadas y el seguimiento ambulatorio oportuno reducen las tasas de readmisión. Si bien no existe un estándar para prevenir las readmisiones, se han informado varias estrategias exitosas. Estos incluyen dirigirse a pacientes propensos a la cetosis con diabetes tipo 1, tratamiento con insulina de pacientes con A1C de ingreso > 9% (75 mmol / mol) y el uso de un modelo de atención de transición. Para las personas con enfermedad renal diabética, los hogares médicos colaborativos centrados en el paciente pueden disminuir las tasas de readmisión ajustadas al riesgo. Un algoritmo publicado recientemente basado en las características clínicas y demográficas de los pacientes tenía solo un poder predictivo moderado, pero identifica una estrategia futura prometedora.

Detección:

Es importante considerar en todo paciente los antecedentes endocrinológicos tanto familiares como personales para tener un alto índice de sospecha; los síntomas clínicos refuerzan aún más la sospecha clínica. Los pacientes con cetoacidosis diabética según González-Campoy JM, Robertson RP. (1996), pueden presentar algunos o todos los síntomas siguientes: poliuria, polidipsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteraciones visuales, letargo, alteración del sensorio, taquicardia, taquipnea y respiración de Kussmaul, con un olor afrutado al aliento, estos pacientes suelen presentar una depleción de volumen grave con hipotensión ortostática. La presentación clínica puede proporcionar información útil para el diagnóstico preliminar de cabecera.

La CAD generalmente ocurre en pacientes delgados y jóvenes con diabetes tipo 1 y se desarrolla en aproximadamente un día, mientras que el HHS es más probable que ocurra

en pacientes mayores y obesos con diabetes tipo 2 y puede tardar días o semanas en desarrollarse por completo. Además, el HHS generalmente ocurre en pacientes diabéticos de edad avanzada, a menudo aquellos con función renal disminuida que no tienen acceso al agua (35)

Los factores precipitantes más comunes en la cetoacidosis diabética y el HHS son la insuficiencia de la insulina y la infección, seguida de una nueva aparición de diabetes y otros factores de estrés metabólico. Ciertos medicamentos, incluidos los glucocorticoides, el exceso de diuréticos, los antipsicóticos atípicos y otros, pueden predisponer a la hiperglucemia grave, la cetoacidosis diabética y el SHH. Es por ello la importancia de indagar sobre dichos factores desencadenantes para evitar la perpetuación del cuadro (36)

Se ha observado cetoacidosis diabética (CAD), después de la exposición a inhibidores aprobados del SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 y durante el uso no indicado en la etiqueta en pacientes con diabetes tipo 1; por ello se sugiere considerar un cuadro de CAD euglicémica en aquellos pacientes que recibe este grupo de fármacos y que consultan por un cuadro sugestivo de CAD (32)

Diagnóstico

La aparición de la diabetes tipo 1 puede ser más variable en los adultos; pueden no presentar los síntomas clásicos que se ven en los niños y pueden experimentar una remisión temporal de la necesidad de insulina, eso lo coloca como grupo vulnerable para el desarrollo de CAD en el momento en que se presenta déficit absoluto de insulina. En un principio el diagnóstico de CAD era sinónimo de diabetes tipo 1, ahora se sabe que no es necesariamente así.

En general, la CAD se diagnostica por la presencia de hiperglucemia, acidosis y cetosis. Sin embargo, puede no haber hiperglucemia (cetoacidosis euglicémica) y la cetonemia puede estar baja (<17,44 mg/dl), y aun así no siempre se puede excluir el diagnóstico.

Por lo tanto, el criterio clínico sigue siendo esencial. Las guías difieren en cuanto a los umbrales bioquímicos exactos para el diagnóstico.

La Joint British Diabetes Societies (JBDS) (Junta Británica de Sociedades de Diabetes) recomienda un valor de corte para la glucosa >200 mg /dl. El valor de corte más elevado que recomienda la American Diabetes Association (ADA) (>250 mg/dl) puede fallar en la identificación de la cetoacidosis euglucémica.

A poco consenso internacional sobre cómo se debe evaluar el punto de corte de las cetonas, o si las cetonas deben ser monitoreadas para resolver la CAD. La evidencia a favor de un umbral diagnóstico específico para la CAD mediante el uso del 3-hidroxiacetato también es difícil de evaluar.

Los estudios de observación más recientes muestran una variación en los niveles de 3-hidroxiacetato, lo que significa que al utilizar un valor de corte de 17,45 mg/dl aparece el riesgo de perder a los pacientes que tienen valores inferiores. Tomados en conjunto, estos datos significan que un valor de cetona < 17,45 mg/dl no puede excluir siempre el diagnóstico de CAD y deben tomarse en cuenta otras variables y criterios clínicos (37)

Tratamiento o Plan de Intervención:

Dhatariya KK y col (37). El tratamiento tanto de la cetoacidosis diabética incluye líquidos (generalmente administrados por vía intravenosa), manejo de electrolitos y estado acidótico, insulina junto al tratamiento de la causa desencadenante. Es importante identificar la causa de la CAD, pero esto no debería causar ningún retraso en el tratamiento de los demás parámetros. Los pacientes (y sus familiares), especialmente aquellos que presentan síntomas más graves, a menudo describen la ansiedad como parte de su presentación aguda. Una explicación de lo que está sucediendo y el curso de manejo anticipado puede aliviar algunas de estas preocupaciones y abrir discusiones sobre cómo se puede prevenir esto en el futuro (ver la sección de prevención a continuación).

(37) Un manejo protocolizado disminuye el tiempo hasta el cierre del gap aniónico, reduce la duración de la estadía en el hospital y minimiza las complicaciones durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Sin embargo, incluso cuando los protocolos están disponibles y los proveedores de atención médica los conocen, el cumplimiento suele ser deficiente.

Los protocolos de tratamiento deben diseñarse para que los médicos, las enfermeras y otros proveedores de atención médica los utilicen de manera flexible y sencilla, ya que el manejo de la cetoacidosis diabética es complicado y requiere una supervisión y modificación estrictas durante la duración del tratamiento.

Los pacientes que se presentan con cetoacidosis diabética leve que están alertas y pueden tolerar los líquidos orales pueden recibir tratamiento en el departamento de emergencias, potencialmente con líquidos orales e insulina subcutánea, y sin necesidad de ingreso hospitalario. (38) (14)

Los pacientes que presentan grados más graves de trastornos metabólicos deben ser ingresados en una unidad hospitalaria con personal capacitado y recursos para la monitorización intensiva y la administración de líquidos intravenosos, potasio e insulina. (39)

Los objetivos del tratamiento de la cetoacidosis diabética incluyen la restauración del volumen intravascular, la prevención y / o corrección de anomalías electrolíticas, la corrección de la acidosis y la corrección de la hiperglucemia (si está presente).

Terapia con líquidos.

La administración de líquidos es la primera línea de tratamiento. La administración adecuada de líquidos no solo restaura el volumen intravascular, sino que también reduce la glucosa en sangre, aumenta la presión arterial, asegura la perfusión de los tejidos periféricos y facilita la resolución de la acidosis metabólica. (40)

Las directrices actuales de la ADA y del Reino Unido para el tratamiento de la cetoacidosis diabética en adultos recomiendan una solución de cloruro de sodio al 0,9% (solución salina normal) para la reposición inicial de líquidos. Específicamente, la ADA recomienda 1000-1500 ml y la guía del Reino Unido recomienda 1000 ml de solución salina normal durante la primera hora, aunque la solución salina normal contiene una concentración suprafisiológica de cloruro que potencialmente conduce a la acidosis metabólica hiperclorémica. La directriz del Reino Unido reconoce esto e incluye una declaración de que se pueden usar soluciones de electrolitos balanceadas, pero como no están disponibles comercialmente con cloruro de potasio premezclado, deben usarse junto con un reemplazo de potasio adicional. (17)

Después de la hora inicial, la velocidad de administración de líquidos intravenosos debe ajustarse en función del estado hemodinámico y electrolítico del paciente, procurando que la corrección de los déficits de líquidos se realice gradualmente durante 12-24 horas, ya que una corrección demasiado rápida puede provocar que el paciente desarrolle edema cerebral. (40) generalmente deberá mantenerse una infusión entre 250 y 500 ml / h en pacientes adultos sin compromiso cardíaco o renal, enfermedad hepática avanzada u otros estados de sobrecarga de fluido.

A medida que la glucosa se normaliza con el tratamiento, se debe agregar dextrosa al líquido intravenoso para permitir la infusión continua de insulina a una velocidad suficiente para resolver la cetonemia y evitar la hipoglucemia. Las pautas del Reino Unido recomiendan agregar dextrosa al 10% cuando la glucosa en sangre cae por debajo de 13,9 mmol / L (250 mg / dL). La ADA recomienda agregar dextrosa al 5% cuando la glucosa en sangre cae por debajo de 11 mmol / L (200 mg / dL). (17)

En pacientes hiponatremicos: se sugiere iniciar NaCl al 0,9% a 250-500 ml / hora y cuando la glucosa plasmática alcanza 200 mg / dL, se debe cambiar la fluidoterapia a dextrosa al 5% con NaCl al 0,45% a 150-250 ml / hora. Por otra parte, en pacientes hipernatremicos o eunatremicos, se recomienda NaCl al 0,45% a 250-500 ml / hora y

cuando la glucosa plasmática alcanza 200 mg / dL, se debe cambiar a dextrosa al 5% con NaCl al 0,45% a 150-250 ml / hora. (17) (41)

Insulinoterapia.

El propósito principal de la insulina en el manejo de la cetoacidosis diabética es detener la lipólisis y la cetogénesis. La insulina no debe iniciarse hasta después del inicio de la reanimación con líquidos y la corrección de cualquier hipopotasemia para evitar el empeoramiento del volumen o los déficits de potasio con el desplazamiento de potasio, glucosa y agua del compartimento de líquidos extracelular al intracelular. Las directrices del Reino Unido recomiendan comenzar con insulina regular intravenosa a una dosis fija basada en el peso de 0,1 unidades / kg / h. La guía de la ADA recomienda comenzar con insulina regular intravenosa a una dosis fija basada en el peso de 0,14 unidades / kg / h una dosis fija basada en el peso de 0,1 unidades / kg / h después de un bolo de 0,1 unidades / kg de insulina intravenosa.

La infusión de insulina debe detenerse en cualquier momento durante el tratamiento si el potasio cae por debajo de 3.3 mEq/L, para reducir el riesgo de las complicaciones temidas de la hipokalemia como lo son arritmias mortales o ventilación mecánica por depresión de los músculos de la respiración. (17)

Las pautas del Reino Unido recomiendan continuar con la dosis de insulina basal habitual del paciente o comenzar con insulina basal basada en el peso durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética aguda. En pacientes no tratados previamente con insulina, la guía del Reino Unido recomienda comenzar con insulina basal a una dosis de 0,25 unidades / kg. Este enfoque está respaldado por un pequeño ensayo, sin embargo, actualmente existe más evidencia al respecto demostrando reducción del tiempo de la CAD de forma segura sin aumentar la hipoglicemia. (42) (12) (43) (26) (44)

Manejo del potasio.

En todos los pacientes con un nivel de potasio sérico $<5,3$ mEq / L y una producción de orina adecuada de > 50 ml / hora, se deben agregar 20-30 mEq de potasio a cada litro de líquido de perfusión para prevenir la hipopotasemia causada por la terapia con insulina. Si el nivel de potasio es $> 5,3$ mEq / L, no es necesario reemplazarlo, pero el nivel de potasio debe controlarse cada 2 horas. Si el potasio es menor de 3.3 mEq/L no se recomienda iniciar la insulino terapia hasta que se corrija este nivel de potasio, puede aplicarse de 20-30 mEq/h hasta alcanzar más de 3.3 mEq/L e iniciar la insulino terapia. (17)

Manejo con bicarbonato

El uso de bicarbonato en la CAD sigue siendo controvertido, y puede resultar en un mayor riesgo de hipopotasemia, disminución de la captación de oxígeno en los tejidos y edema cerebral. Además, la terapia intensiva sin necesidad de bicarbonato resuelve la CAD incluso con pH de 7,0. Para controlar el tratamiento, el pH venoso es suficiente y debe controlarse al menos cada hora cuando el pH sea ≤ 7 . (45)

En pacientes adultos con un pH en sangre arterial de 6,9 a 7,0, se pueden administrar 50 mmol de bicarbonato de sodio en 200 ml de agua estéril con 10 mEq de cloruro de potasio (KCl) durante 1 hora hasta que el pH sea $> 7,0$. Y cuando sea pH $<6,9$, se recomienda administrar 100 mmol de bicarbonato de sodio en 400 ml de agua estéril (una solución isotónica) con 20 mEq de KCl a una velocidad de 200 ml / hora durante 2 horas hasta un pH $> 7,0$. El tratamiento debe repetirse cada 2 horas hasta pH $> 7,0$. La terapia con bicarbonato y la terapia con insulina reducen el potasio sérico; por lo tanto, se agrega KCl a la infusión de bicarbonato isotónico. (17) (45)

Manejo del fósforo.

no se recomienda la sustitución rutinaria de fosfato; el fosfato sérico a menudo es normal o aumenta en el momento de la presentación de la CAD, pero disminuye con la terapia con insulina. No se ha demostrado ningún efecto beneficioso del reemplazo de fosfato en pacientes con CAD.

Sin embargo, para evitar la disfunción cardíaca, respiratoria y del músculo esquelético, puede estar indicada una terapia cuidadosa con fosfato en pacientes con disfunción cardíaca (p. Ej., Con signos de disfunción ventricular izquierda), anemia sintomática o depresión respiratoria (p. Ej., Disminución de la saturación de oxígeno), y en aquellos con hipofosfatemia severa confirmada (<1.0 mg / dL). (17)

Control, autocontrol.

En muchos casos, los episodios recurrentes de cetoacidosis diabética y HHS se pueden prevenir. Para evitar la readmisión en el hospital y las visitas al servicio de urgencias, se debe proporcionar educación basada en las necesidades de cada paciente antes del alta. Esta educación, a veces denominada educación sobre “habilidades de supervivencia”, puede incluir una revisión de las causas, signos y síntomas de la cetoacidosis diabética inminente, así como qué hacer, a quién y cuándo llamar cuando se presenten los síntomas. Brindar a los pacientes y sus familiares información sobre cómo manejar sus medicamentos para la diabetes durante períodos de enfermedad aguda puede reducir la descompensación metabólica que puede ocurrir con reducciones u omisiones inapropiadas de las dosis de insulina. (46) (47)

Todos los pacientes con diabetes deben recibir educación inicial y continua sobre la diabetes en el entorno comunitario, ya que esto puede ayudar a prevenir los ingresos hospitalarios (y reingresos) relacionados con la diabetes. Esta educación es mejor proporcionada o dirigida por un educador en diabetes capacitado. Se debe alentar a la mayoría de los pacientes que usan regímenes intensivos de insulina (múltiples inyecciones diarias o terapia con bomba de insulina) a evaluar los niveles de glucosa

mediante el autocontrol de la glucosa en sangre (y / o el control continuo de la glucosa) antes de las comidas y refrigerios, a la hora de acostarse, antes del ejercicio. , cuando sospechan niveles bajos de glucosa en sangre, después de tratarlos hasta que estén normoglucémicos, y antes y mientras realizan tareas críticas como conducir. (48)

Durante las últimas tres décadas, se ha acumulado evidencia que respalda un reemplazo de insulina más intensivo, utilizando múltiples inyecciones diarias de insulina o la administración subcutánea continua a través de una bomba de insulina, como la mejor combinación de efectividad y seguridad para las personas con diabetes tipo 1.

Cuando se prescribe como parte de un programa de educación y apoyo para el autocontrol de la diabetes, el autocontrol de la glucosa en sangre puede ayudar a orientar las decisiones de tratamiento y / o el autocontrol de los pacientes que reciben inyecciones de insulina con menos frecuencia.

En la actualidad, el monitoreo continuo de glucosa es una de las herramientas más importantes para el manejo y seguimiento de una persona con diabetes y su impacto en la reducción de hospitalizaciones por CAD se ha hecho evidente Por este motivo, se diseñó el estudio RELIEF, que es el estudio más grande a la fecha para conocer el impacto del monitoreo continuo de glucosa con el sensor *Free Style Libre* en las tasas de hospitalización por cetoacidosis diabética. El sistema *Free Style Libre* genera un monitoreo intermitente de glucosa a través de un sensor de glucosa intersticial que puede usarse hasta 14 días.

La cohorte de más grande hasta el momento estudiada con 74.000 personas con diabetes (tipo 1 o tipo 2) tratados con insulina (33.203 y 40.955, respectivamente) mostró una reducción de las tasas de hospitalización por cetoacidosis diabética de 47% para los pacientes con diabetes de tipo 2 y de 52% para las personas con diabetes de tipo 1 con el uso del sensor *Free Style Libre*. (49)

Rehabilitación:

Dependiendo de la severidad de presentación del cuadro como el apareamiento de las complicaciones determinarán el tipo de secuelas en el paciente. Varios de estos llegan a requerir ventilación mecánica que conduzca a un encamamiento prolongado y con ello neuropatía del paciente crítico. El apoyo psicológico es fundamental para la comprensión de la enfermedad de aquellos que son debutantes, así como el apego al tratamiento de estos y aquellos que por alguna razón tienen mal apego al tratamiento. (17)

Seguimiento.

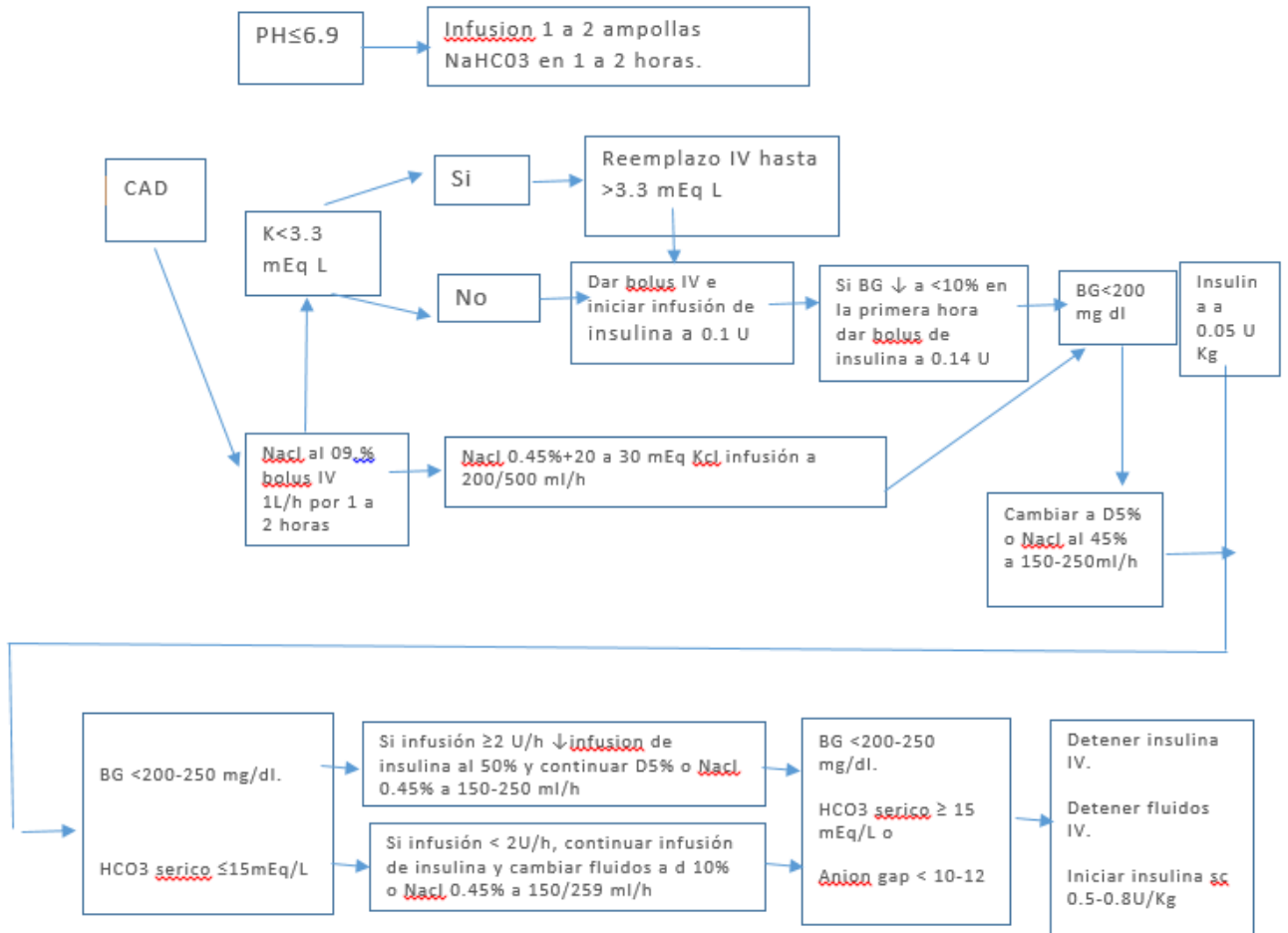
Cuando la CAD ha resuelto y el paciente es capaz de tolerar la ingesta oral, la transición a insulina subcutánea necesita ser iniciada. Al paciente deberían administrársele insulina subcutánea 1-2 horas previo al finalizar la infusión de insulina regular para permitir a la insulina subcutánea el tiempo suficiente para actuar en el preciso momento. (17)

Insulina de acción intermedia y acción larga se recomienda para cubrir el requerimiento basal e insulina corta para el control de la glicemia prandial. Si el paciente utilizo insulina para el tratamiento de su diabetes previo a la CAD; la misma dosis puede ser iniciada; de otra forma, el siguiente régimen es indicado: dosis de insulina diaria total de 0.5 a 0.8 U/kg/día, con 30% a 50% de la dosis diaria total como insulina basal de acción larga, usualmente en la noche como dosis simple y el resto del total de la dosis diaria dadas como dosis divididas como insulinas de acción rápida previo a cada comida. (50)

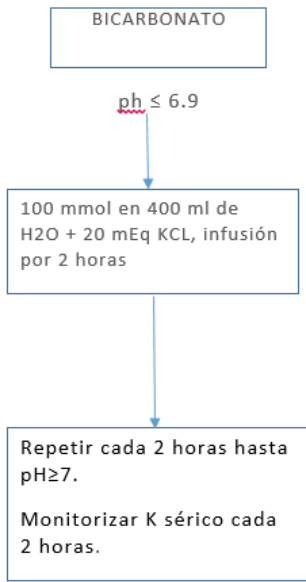
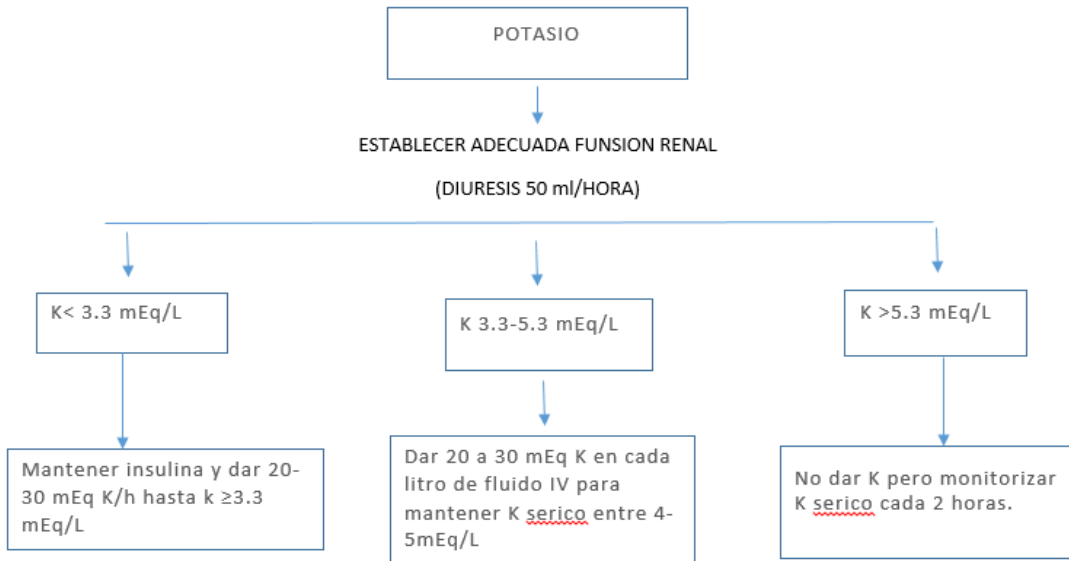
El manejo debería ser supervisado periódicamente con todos los pacientes, y debería serle notificado continuar siempre con la insulina durante la enfermedad y durante el asesoramiento profesional temprano. El manejo dietético debe individualizarse: se deben considerar los hábitos familiares, las preferencias alimentarias, las necesidades religiosas o culturales, las finanzas, los horarios, la actividad física y las habilidades del paciente y la familia en aritmética, alfabetización y autogestión. Las visitas con un nutricionista dietista registrado deben incluir la evaluación de los cambios en las preferencias alimentarias a lo largo del tiempo, el acceso a los alimentos, el crecimiento

y el desarrollo, el estado de peso, el riesgo cardiovascular y la posibilidad de trastornos alimentarios. El cumplimiento de la dieta se asocia con un mejor control glucémico en jóvenes con diabetes tipo 1.

Flujogramas y protocolos



Management of adult DKA. Abbreviations: blood glucose (BG); diabetic ketoacidosis (DKA); hour (h); intravenous (IV); subcutaneous (SC) Image created BMJ Knowledge Centre based on Gosmanov AR, Gosmanova EO, Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2014;7:255-64



*Algorithm for the management of potassium and bicarbonate
Modified from: Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Diabetes Care. 2009,32:1335-43*

Protocolo de CAD. AACE, (2018)

IMPORTANTE: Una vez que se inicia la insulina IV, no detenga la infusión de insulina hasta que se cumplan los siguientes criterios:

- La brecha aniónica debe ser <16 durante al menos 4 horas (según el cálculo de $[\text{Na} + \text{K}] - [\text{Cl} + \text{HCO}_3]$)
- La glucosa en plasma debe ser <200 mg / dL durante al menos 4 horas
- El paciente debe poder tolerar la alimentación por vía oral o por sonda.
- El paciente ha recibido una dosis SUBCUTÁNEA adecuada de insulina de acción prolongada al menos 2 horas antes de suspender la insulina intravenosa.

Líquidos intravenosos

- ✓ Después del tratamiento inicial con cloruro de sodio al 0,9%, cambie a cloruro de sodio al 0,45% a menos que el Na sérico corregido sea bajo
- ✓ Cuando la glucosa plasmática sea ≤ 200 mg / dL, reemplace los fluidos intravenosos actuales con fluidos intravenosos que contengan dextrosa al 5% a la misma velocidad y con las mismas concentraciones de sodio y potasio que los fluidos actuales.
- ✓ Por ejemplo, cloruro de sodio al 0,45% más 20 mEq KCl / L a 150 ml / h se cambiaría a Dextrosa al 5% con cloruro de sodio al 0,45% más 20 mEq KCl / L a 150 ml / h

Tasas sugeridas de infusión y objetivos de los líquidos intravenosos *:			
Fase	Tipo de cristaloides	Tasa	Endpoint/Goal
Aguda-temprana	0.9% NaCl +/- KCl**	>500mL/hr	Presión arterial estable No ortostatismo Taquicardia resuelta
Aguda-tardía	0.45% NaCl +/-KCl**	250mL/hr	Adecuado gasto urinario
Mantenimiento	0.45% NaCl +/-KCl**	100-250mL/hr	Glucosa <250 mg/dL

NaCl = Cloruro de Sodio; KCl = Cloruro de potasio.

Los pacientes con compromiso cardíaco o renal, enfermedad hepática avanzada y otros estados de sobrecarga de líquidos requieren manejo individualizado de la reposición de líquidos

** Si K sérico $\leq 3,3$ mmol / L, agregue 40 mEq / L KCl; Si K 3.4-5.0 mmol / L, agregue 20 mEq / L KCl; Si K > 5 mmol / L, no agregue KCl

Reemplazo de potasio

- ✓ Si K <3.3 mmol / L, reemplace el potasio antes de comenzar con insulina.
- ✓ Solicite el "Protocolo de insulina intravenosa para pacientes con CAD" Inicie la infusión de insulina IV a 0,1 unidades / kg / hora. (Si GS > 300 mg / dL, administre 0.1 unidades / kg de insulina en bolo antes de comenzar)
- ✓ Aumente la velocidad de infusión de insulina cada hora hasta que se logre una disminución constante de la glucosa de 50 a 75 mg / dL / hora o hasta que la glucemia sea <250 mg / dL.

- ✓ Cuando la glucemia desciende por debajo de 200 mg / dL, agregue líquidos intravenosos que contengan dextrosa
- ✓ Si la brecha aniónica no se cierra o si se vuelve a abrir mientras el paciente recibe insulina intravenosa aumente la dosis infusión de insulina IV al doble y aumente D5 o agregue D10 para mantener la Glucosa sérica > 100-180
- ✓ Si la brecha aniónica no se cierra con 5 unidades de insulina por hora y la glucemia es normal (<180), continúe aumentando la dosis de insulina y dextrosa y solicite la opinión de endocrinología.
- ✓ Si GS <70 mg / dL Iniciar el protocolo de tratamiento de hipoglucemia
- ✓ Aumentar la dextrosa en los líquidos intravenosos para mantener la glucosa > 100-180 mg / dL de modo que se pueda continuar la infusión de insulina para facilitar el cierre de la brecha aniónica.
- ✓ Si se cierra la brecha aniónica, considere la transición de insulina IV a insulina SUBCUTÁNEA.
- ✓ Si el paciente está comiendo o con alimentación por sonda.
- ✓ A medida que el paciente mejora, puede ser apropiado comenzar una dieta antes de suspender la insulina intravenosa.
- ✓ Inicie la insulina subcutánea de acción rápida programada (como HumaLOG) con las comidas junto con la infusión de insulina.
- ✓ Se puede usar la dosis de insulina en el hogar antes de las comidas del paciente, si esta dosis funcionó bien para el paciente, o consulte las recomendaciones basadas en el peso a continuación

Reemplazo de fosfato

- ✓ Indicado en presencia de un nivel de fosfato sérico <1,0 mg / dL con una producción de orina adecuada; determinar el nivel de calcio sérico antes de comenzar la terapia con fosfato y volver a verificar en 4 horas

Reemplazo de bicarbonato

- ✓ Indicado para hiperpotasemia potencialmente mortal (cambios en el ECG y / o K > 6,5) o pH <6,9

Transición de insulina IV a SUBCUTÁNEA

- ✓ Consulte el cuadro "IMPORTANTE" al comienzo de este protocolo para conocer los criterios necesarios para la transición de la insulina intravenosa.
- ✓ La insulina de escala móvil sola NO ES APROPIADA para la transición de insulina IV a SUBCUTÁNEA en pacientes con CAD.
- ✓ Elija uno de los siguientes (no sustituye el juicio clínico):
- ✓ Si las dosis en el hogar funcionaron bien para el paciente y hay una razón clara para la CAD que se ha resuelto, reinicie las dosis en el hogar.
- ✓ Si las dosis caseras no funcionaron bien o el paciente no ha recibido insulina, puede utilizar un enfoque basado en el peso:

De 0,2-0,3 unidades / kg de dosis diaria total (pacientes sensibles a la insulina, es decir, delgados, bajo requerimiento de insulina intravenosa, sin condiciones o medicamentos que causen resistencia a la insulina)
De 0,4-0,5 unidades / kg de dosis diaria total (la mayoría de los pacientes)
De 0,6-0,7 unidades / kg de dosis diaria total (pacientes resistentes a la insulina, es decir, obesos, tipo II o Flatbush, que toman glucocorticoides u otros medicamentos que pueden causar resistencia a la insulina, tienen una condición que causa resistencia a la insulina)

NOTA: Estas dosis diarias totales sugeridas deben dividirse de la siguiente manera: 50-60% de insulina basal, 40-50% de insulina de acción rápida dividida en 3 dosis para las comidas.

- Una vez sin insulina intravenosa. suspenda todos los líquidos continuos que contengan dextrosa, a menos que se indique lo contrario. Neha D. AACE, (2018)

Definición de roles por nivel de atención

Atención en el primer nivel. En el primer contacto del paciente con los prestadores de salud sea enfermero o médico quien inicialmente tome los signos vitales del paciente de aquí se obtendrán datos importantes como pueden ser frecuencia respiratoria aumentada característico de cetoacidosis respiratoria, taquicardia, elevación de la temperatura por deshidratación o proceso infecciosos, y datos de presión arterial baja orientaran a depleción de volumen severa u otro tipo de choque según los demás datos que se obtengan en evaluaciones posteriores, también el primer nivel de atención a contar con oxímetros de pulso podrán evidenciar que la taquipnea sin desaturación no es de origen de patología pulmonar sino de una compensación gasométrica-metabólica, también se tiene que evaluar el estado de conciencia utilizando la escala de coma de Glasgow.

Una vez pasado a la evaluación médica, en este nivel atención se puede hacer diagnóstico de la cetoacidosis diabética, el medico deberá ahondar en antecedentes endocrinológicos de diabetes familiares y personales del paciente, omisión o tratamiento irregular farmacológico y no farmacológico si es un pacientes diabético previamente diagnosticado, se deberá ahondar en busca de un factor desencadenante de la CAD, si no se encuentra con las herramientas sanitarias del primer nivel se ahondara en el factor desencadenante en los siguientes niveles de atención.

Si el primer nivel de atención cuenta glucometría capilar y estudios gasométricos estos se deberán tomar a la brevedad, lo gases pueden ser arteriales o venosos para evidenciar acidosis. Se echará mano prontamente del personal de laboratorio clínico para hacer un análisis con tira colorimétrica de una muestra de orina en busca de cuerpos cetónicos y en busca de infección, recordamos aquí que la ausencia de cuerpos cetónicos en orina no excluye el diagnóstico de CAD ya que la tira colorimétrica solo evalúa 2 de los 3 cuerpos cetónicos, esta tira contiene nitroprusiato como reactivo la cual reacciona con acetona y acetoacetato no pudiendo evidenciar la presencia de b-hidroxibutirato (idealmente se deberia de contar con la medicion capilar de b-hidroxibutirato). (51)

También se solicitarán glucosa central y electrolitos con creatinina si están disponibles y que puedan realizarse prontamente de lo contrario estas pruebas pasaran al siguiente nivel de atención.

Una vez realizado el diagnóstico o la alta sospecha diagnóstica de CAD, habrá que tratar al paciente, la hidratación que es uno de los pilares fundamentales en CAD se puede realizar en este nivel, el personal de enfermería canalizará con un catéter de adecuado calibre para una hidratación energética, además de hidratación oral abundante si el paciente tolera bien los líquidos orales, habrá que medicar con antieméticos si el paciente los necesitara. Se deberá cumplir la dosis basal de insulina si el paciente la porta o si se cuenta con insulina en este nivel, si el paciente previamente no es diabético puede aplicarse una dosis de insulina regular subcutánea de 0.3 UI/Kg. Si el primer nivel contara con internista este podrá dar tratamiento a la cetoacidosis diabética leve siempre y cuando la causa desencadenante no amerite otro nivel de atención, de lo contrario la cetoacidosis leve y moderada deberán de referirse prontamente a segundo nivel de atención utilizando el sistema de referencias médicas con el que se cuente; por otro lado, la cetoacidosis severa amerita cuidados más especializados de tercer nivel.

Segundo nivel. Aquí se pueden atender los tres grados de severidad de cetoacidosis diabética, sin embargo, para el caso de cetoacidosis severa solo se iniciará el manejo al igual que el primer nivel y se dará la pronta referencia a tercer nivel, también los CAD leves a moderadas que sus factores desencadenantes sean patologías que ameriten tercer nivel atención también deberán referirse (por ej, síndromes coronarios agudos, infecciones graves etc). Se deberá obtener inicialmente gasometría arterial o venosa, hemograma completo, glicemia sérica, electrolitos completos, creatinina y nitrógeno ureico, electrocardiograma y radiografía de tórax según lo amerite. Entonces los cuadros restantes de CAD que se pueden atender en este nivel deberán iniciar una vez hecho el diagnóstico la hidratación, insulino terapia, corrección de desequilibrios electrolíticos, terapia con bicarbonato de ser necesaria, y tratamiento de la causa desencadenante. Como se analizó previamente la pronta atención es indispensable de lo contrario la severidad de la CAD aumentará, puede haber casos refractarios a la acidosis o pacientes

que progresen rápidamente a CAD severa o depresión respiratoria por alteración electrolítica y acido-base que amerite ventilación mecánica, de Morales (2019), en cuyos escenarios clínicos también el paciente deberá ser referido a tercer nivel de atención médica.

Los cuadros de CAD leves a moderados se pueden atender con análogos de insulina de acción rápida subcutánea si se dispone de esta y hay personal capacitado para aplicar este esquema de tratamiento. (32)

Tercer nivel de atención. Se tratará a todos los cuadros de cetoacidosis diabética severas con una previa estabilización en unidad de emergencias, la hidratación oral si está disponible y la hidratación con cristaloides debe de iniciarse de inmediato una vez hecho el diagnóstico, la insulino terapia en infusión también deberá iniciarse con previa verificación de no haber potasio sérico menor de 3.3, la valoración del potasio en gases arteriales o cambios electrocardiográficos por hipokalemia/hiperkalemia pueden en algunas ocasiones estar disponibles en menor tiempo de el potasio sérico y servir de orientación del estado electrolítico de este ion. Se obtendrán prontamente los estudios de laboratorio descritos en el segundo nivel y se sumara todos aquellos estudios que oriente a causa desencadenante, por ejemplo, pruebas de función pancreática, hepáticas, cardiacas según sea el caso. La cetoacidosis severa deberá ser manejada idealmente en unidad de cuidados críticos por especialistas en cuidados metabólicos críticos en su ausencia por intensivistas generales y endocrinólogos, además de un equipo multidisciplinario por todos los comórbidos que el paciente presente. De lo contrario en unidad de cuidados intermedios y en última instancia por servicios de endocrinología y/o medicina interna. (39)

Cada nivel de atención debería contar con protocolos de atención hospitalaria en cetoacidosis diabética para guiar los elementos diagnósticos y estrategias de tratamiento para obtener mejores resultados terapéuticos. (52) (53) (54)

CONCLUSIONES.

La cetoacidosis diabética es una complicación aguda de la diabetes mellitus que pone en peligro la vida, el conocimiento y uso de protocolos de atención de CAD conlleva a mejores resultados del manejo de esta entidad médica.

Los pilares terapéuticos incluyen tratamiento de la causa desencadenante, hidratación, manejo de los desequilibrios hidroelectrolíticos, control de la acidemia e insulino terapia.

Debido a la morbi-mortalidad y los grandes gastos hospitalarios para la atención de esta patología encontrar estrategias para mejores resultados terapéuticos se vuelve necesario, aquí describimos el análisis de 6 estudios evaluando la eficacia y seguridad del uso de análogos de insulina basales añadidos a la terapia estándar de CAD, encontrando mejoras en cuanto a menor tiempo de resolución de CAD con menor frecuencia de episodios de hiperglicemia de rebote y tendencia a menor estancia hospitalaria, manteniendo la seguridad en no aumentar los riesgos de hipoglicemia e hipokalemia.

El uso de dispositivos tecnológicos en diabetes está evolucionando hacia un mejor control glicémico de los pacientes, dentro de estos, el uso de monitoreo glicémico continuo disminuye significativamente la tasa de hospitalizaciones por cetoacidosis.

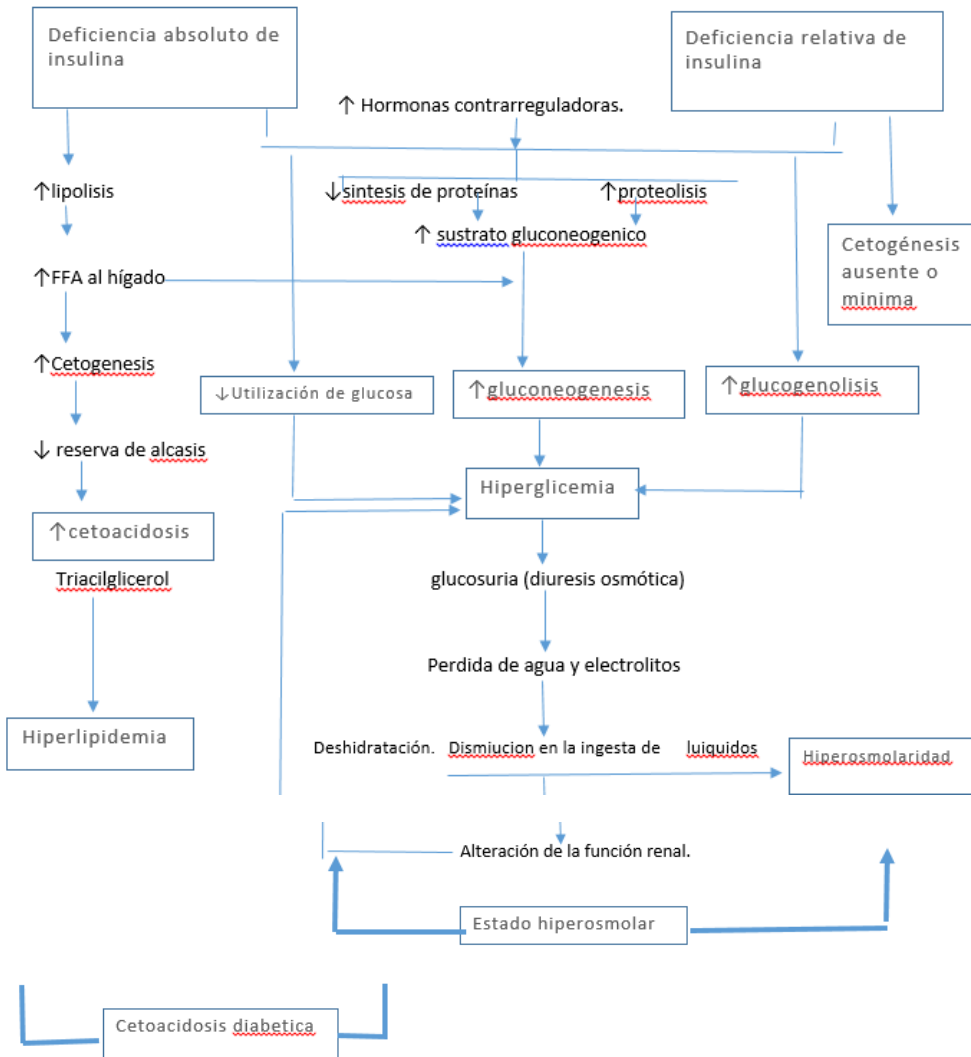
La piedra angular de promoción y prevención de diabetes incluyendo la CAD continúa siendo la educación diabetológica, esto sumado una medicina de precisión.

RECOMENDACIONES.

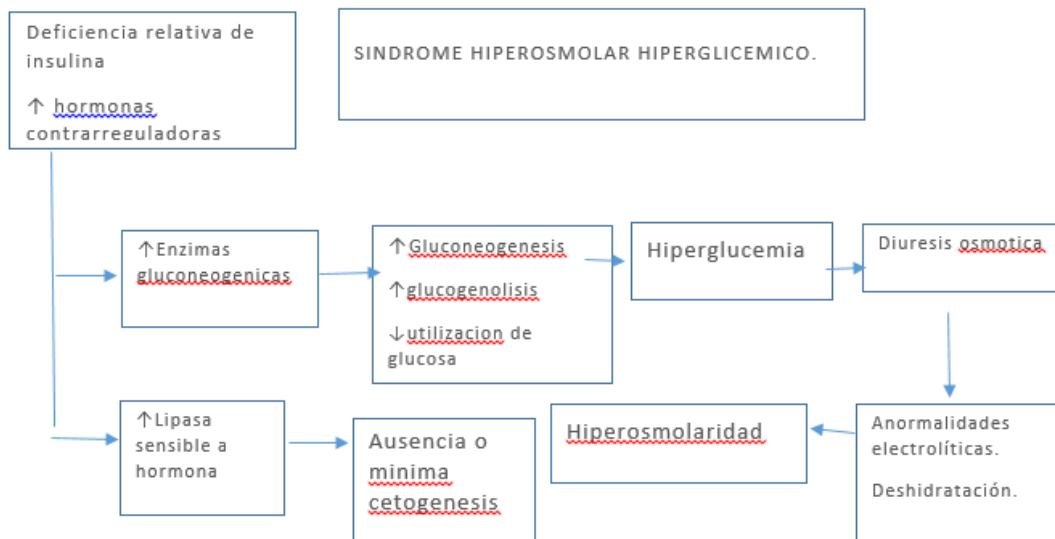
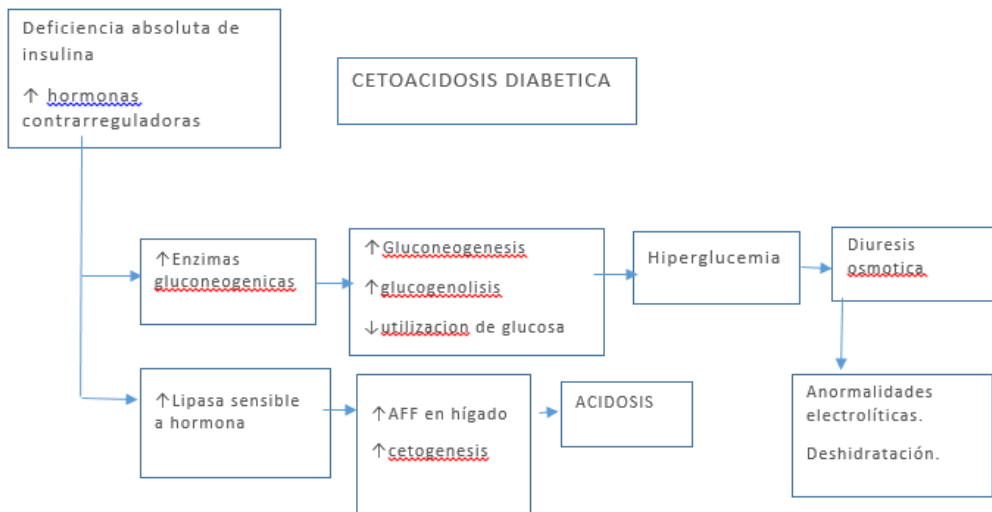
- ✓ Todo médico tratante de pacientes diabéticos debe orientar al paciente para el reconocimiento temprano de Cetoacidosis diabética.
- ✓ Reevaluar en los controles ambulatorios de pacientes diabéticos el conocimiento de sus signos de alarma de una descompensación aguda.
- ✓ Fomentar la educación diabetológica ya que un paciente bien educado se complicará menos que aquellos con nula educación.
- ✓ Para prevenir descompensaciones agudas todo paciente diabético debería contar con su monitoreo capilar de glicemias y beta hidroxibutirato.
- ✓ Para pacientes con diabetes frágil, con recurrencia de cetoacidosis puede ser un buen candidato a monitoreo continuo de glicemia.
- ✓ Todo paciente con recurrencia de cetoacidosis diabética debe ser evaluado su estado psicológico para encontrar asociación de las descompensaciones con alteraciones pisco-sociales.
- ✓ Los pacientes con uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 deben ser alertados del mayor riesgo de cetoacidosis con estos fármacos y su médico prescriptor debe informar en que momento estos medicamentos deben ser suspendidos.
- ✓ Todas las unidades hospitalarias de emergencia o centros de salud en donde se reciban pacientes con Cetoacidosis diabética deben contar con un protocolo y guiar el manejo con esta herramienta sin dejar de individualizar casos especiales.

- ✓ Los pacientes con cetoacidosis diabética sospechada en centros de salud de primer o segundo nivel que no tengan la posibilidad de ingresar al paciente se les debe iniciar la hidratación inmediata y procurar hacer el diagnóstico con las herramientas disponibles.
- ✓ Realizar una clasificación de la severidad del paciente diabético con cetoacidosis y derivar a la unidad de cuidados metabólicos idealmente o unidad de cuidados críticos y ser manejado por un equipo multidisciplinario.
- ✓ Ofertar el tratamiento de análogos de insulina basales durante las primeras horas del cuadro de cetoacidosis diabética y realizar una base de datos para contar con estudios locales y aportar además a la investigación internacional con nuestros casos.

ANEXOS



Pathogenesis of DKA and HHS; triggers include stress, infection, and insufficient insulin. FFA: free fatty acid; HHS: hyperosmolar hyperglycemic state
 From: Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Diabetes Care. 2009;32:1335-43;



Esra Karslioglu French, Amy C Donihi, Mary T Korytkowski. Cetoacidosis diabética y síndrome hiperglicémico hiperosmolar: revisión de la diabetes aguda descompensada en pacientes adultos, BMJ 2019; 365: I1114

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA CETOACIDOSIS DIABETICA EN ADULTOS			
CRITERIO	ADA (ASOCIACION AMERICANA DE DIABETES)	UK	AACE/ACE (ASOCIACION AMERICANA DE ENDOCRINOLOGOS CLINICOS/COLEGIO AMERICANO DE ENDOCRINOLOGIA)
ANO DE PUBLICACION	2009	2013	2016
CONCETRACION PLASMATICA DE GLUCOSA mmol/L	>13.9 (250mg/dl)	>11 (200 mg/dl) o diabetes conocida	No incluido en la guía.
pH	Leve. 7.25-1.30, moderada 7.20-7.24, severa < 7.0	< 7.3 (severa <7.20)	<7.3
CONCENTRACION DE BICARBONATO mmol/L o mEq/L	Leve 15-18, moderada 10-14.9, severa <10	<15 (severa <5)	No incluido en la guía.
ANION GAP Na-(Cl+HCO ₃)	Leve >10, moderado > 12, severo >12	No datos en la guía. (severa >16)	>10
ACETOACETATO URINARIO (REACCION DE NITROPRUSIATO)	positivo	positivo	positivo
B-HIDROXIBUTIRATO SANGUINEO mmol/L	No dato en la guía	≥ 3 (31 mg/dl) (severo >6)	≥ 3.8 (40 mg/dl)
ESTADO MENTAL	Leve. Alerta, moderado. Alerta o somnoliento, Severo. Estupor o coma.	No datos en las guía	Somnoliento, estupor o coma.

Esra Karslioglu French, Amy C Donihi, Mary T Korytkowski. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ* 2019;365:l1114 doi: 10.1136/bmj.l1114

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLICEMICO EN ADULTOS.		
CRITERIO	ADA (ASOCIACION AMERICANA DE DIABETES)	UK
ANO DE PUBLICACION	2009	2015
CONCENTRACION PLASMATICA DE GLUCOSA mmol/L	> 33.3	> 30
pH	> 7.30	>7.30
CONCENTRACION DE BICARBONATO mmo/L	>18	>15
ANION GAP. Na – (Cl + HCO ₃)	No dato en la guia	No dato en la guia
ACETOACETATO URINARIO (REACCION DE NITROPRUSIATO)	Negativo o bajo positivo	No dato en la guia
B HIDROXIBUTIRATO SANGUINEO mmol/L	Negativo o bajo positivo	<3
OSMOLARIDAD mmol/Kg	>320	>320
PRESENTACION	Estuopor o coma	Deshidratación severa y malestar.

Esra Karslioglu French, Amy C Donihi, Mary T Korytkowski. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ* 2019;365:l1114 doi: 10.1136/bmj.l1114

FUENTES DE INFORMACIÓN.

1. [Online].; 2016 [cited 2020 october. Available from: <https://www.ijncd.org/text.asp?2016/1/1/3/184853>.
2. Kamata Y TKKEWMIRSMD. clinical characteristics and therapeutic modalities for diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2017 february; 31(2).
3. Sanzana MGaPD. 2016; 27(2).
4. Gupta RD RRGPASSSSASSAHTN. Clinical characteristics, beta-cell dysfunction and treatment outcomes in patients with A-β+ Ketosis-Prone Diabetes (KPD): The first identified cohort amongst Asian Indians. J Diabetes Complications. 2017 september; 31(9).
5. Lebovitz HE BM. Ketosis-Prone Diabetes (Flatbush Diabetes): an Emerging Worldwide Clinically Important Entity. Curr Diab Rep. 2018 october; 18(11).
6. Pruhova S DPNDHECOLJSZ. Two cases of diabetic ketoacidosis in HNF1A-MODY linked to severe dehydration: is it time to change the diagnostic criteria for MODY? Diabetes Care. 2013 april; 36(9).
7. Egan AM CAJMBDF. Diabetic ketoacidosis in the setting of HNF1A-maturity onset diabetes of the young. BMJ Case Rep. 2015 April; 2.
8. Tang J,TC,WFea. Genetic diagnosis and treatment of a Chinese ketosis-prone MODY 3 family with depression. Diabetol Metab Syndr. 2017; 9(5).
9. Qiu H NAVV. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. Diabetes Metab Res Rev. 2017 july; 33(5).
10. Umpierrez GE JSSDMPKTTASCUDPLCMRG. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. Diabetes Care. 2009 july; 32(7).
11. hankar V,HA,CKBea. Insulin glargine supplementation during early management phase of diabetic ketoacidosis in children. Intensive Care Med. 2017; 33(1173–1178).
12. Houshyar J BAAA. Effectiveness of Insulin Glargine on Recovery of Patients with Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Controlled Trial. J Clin Diagn Res. 2015 may; 9(5).
13. Bunn S HM. Long-Acting Insulin on the Road to Recovery With Diabetic Ketoacidosis. Am J Crit Care. 2016 may; 25(3).
14. Andrade-Castellanos CA CLL. Revisión sistemática con metaanálisis. Coadministración de insulina glargina en el manejo de la cetoacidosis diabética. Gac Med Mex. 2016; 152(6).
15. Gauntt J, Vaidyanathan P, Basu. GLARGINE EARLY IN DKA TREATMENT FOR NEW-ONSET DIABETES SHORTENS THE DURATION OF INSULIN INFUSION. Critical Care Medicine. 2016 december; 44(12).
16. Benoit SR ZYGLGEAA. Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality - United States, 2000-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 march; 30;67(12).

17. Kitabchi AE UGMJFJ. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 july; 32(7).
18. Voss TS VMKUPSNTJMSMJNMN. Substrate metabolism, hormone and cytokine levels and adipose tissue signalling in individuals with type 1 diabetes after insulin withdrawal and subsequent insulin therapy to model the initiating steps of ketoacidosis. *Diabetologia*. 2019 march; 62(3).
19. Umpierrez G KM. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 april; 12(4).
20. Vuk A BMOMFIJNKM. Treatment of Diabetic Ketoacidosis Associated With Antipsychotic Medication: Literature Review. *J Clin Psychopharmacol*. 2017 october; 37(5).
21. Peters AL BEBJCPDJHI. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015 september; 38(9).
22. Danne T GSPABJMCPJACBTABFBCBCKDPDSFEFSGGHSRKMJOTPC. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care*. 2019 june; 42(6).
23. Kitabchi AE UGMJFJ. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 july; 32(7).
24. Kemperman FA WJGJvZAKRAL. The influence of ketoacids on plasma creatinine assays in diabetic ketoacidosis. *J Intern Med*. 2000 december; 248(6).
25. Stentz FB UGCRKA. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes*. 2004 august; 53(8).
26. Harrison VS RSPAFCHC. Glargine co-administration with intravenous insulin in pediatric diabetic ketoacidosis is safe and facilitates transition to a subcutaneous regimen. *Pediatr Diabetes*. 2016 november; 18(8).
27. Skyler JS BGBEDTERGLPHYIRMCMAPJPASDSJWJRR. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017 february; 66(2).
28. Association AD. *Diabetes care*. [Online].; 2020 [cited 2020 october 26. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc20-ad08>.
29. Beck J GDBLBSBMCJCMFPFAFTKLLTJMJMCOEPDPJRARASLWJ. National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Educ*. 2017 october; 43(5).
30. Tang TS FMMmKJ. Apoyo a la autogestión en entornos del “mundo real”: una intervención basada en el empoderamiento. *Patient Educ Couns*. 2010; 79(178 – 184.).
31. Fedewa MV GNEEDR. Exercise and insulin resistance in youth: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014 january; 133(1).

32. Umpierrez G KM. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 april; 12(4).
33. Umpierrez GE HRKMKMMGMVSVJvDBG. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 january; 97(1).
34. DJ. R. Reingreso hospitalario de pacientes con diabetes. *Curr Diab Rep*. 2012; 15(17).
35. Newton CA RP. Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2: diferencias clínicas y bioquímicas. *Arch Intern Med*. 2004; 164(1925 – 1931).
36. Skyler JS BGBEDTERGLPHYIRMCMAPJPASDSJWJRR. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017 february; 66(2).
37. K. D. Blood Ketones: Measurement, Interpretation, Limitations, and Utility in the Management of Diabetic Ketoacidosis. *Rev Diabet Stud*. 2016; 13(4).
38. Umpierrez GE CRKALKFAKA. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care*. 2004 august; 27(8).
39. Mendez Y SSVJ. Diabetic ketoacidosis: Treatment in the intensive care unit or general medical/surgical ward? *World J Diabetes*. 2017 february; 15(2).
40. Hom J SR. Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Is fluid therapy associated with cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg Med*. 2008 july; 52(1).
41. K. H. Fluid resuscitation in diabetic emergencies--a reappraisal. *Intensive Care Med*. 1987; 13(1).
42. Shankar V,HA,CKBea. Insulin glargine supplementation during early management phase of diabetic ketoacidosis in children. *Intensive Care Med*. 2007; 33(1173–1178).
43. Doshi P PADLSDBRDBCY. Prospective randomized trial of insulin glargine in acute management of diabetic ketoacidosis in the emergency department: a pilot study. *Acad Emerg Med*. 2015 june; 22(6).
44. Rappaport SH EJGMFJCRMW. A Retrospective Study of Early vs Delayed Home Dose Basal Insulin in the Acute Management of Diabetic Ketoacidosis. *J Endocr Soc*. 2019 april; 11(5).
45. Patel MP AAGTHS. Use of sodium bicarbonate and blood gas monitoring in diabetic ketoacidosis: A review. *World J Diabetes*. 2018 November; 15(11).
46. Vellanki P UG. Increasing Hospitalizations for DKA: A Need for Prevention Programs. *Diabetes Care*. 2018 september; 41(9).
47. Vellanki P UG. Increasing Hospitalizations for DKA: A Need for Prevention Programs. *Diabetes Care*. 2018 september; 41(9).

48. Auchterlonie A OO. Prevención de la cetoacidosis diabética: ¿los pacientes cumplen con las reglas de los días de enfermedad? Clin Med. 2013.
49. ROUSSEL R&GB&VE&DG&DB&EC&LGF&RJP. Dramatic Drop in Ketoacidosis Rate after FreeStyle Libre System Initiation in Type 1 and Type 2 Diabetes in France, Especially in People with Low Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG): A Nationwide Study. Diabetes. 2020.
50. Umpierrez G KM. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol. 2016 april; 12(4).
51. Pulungan AB JEPARSTI. Diabetic Ketoacidosis in Adolescents and Children: A Prospective Study of Blood versus Urine Ketones in Monitoring Therapeutic Response. Acta Med Indones. 2018 january; 50(1).
52. B. D. Adherence to protocol during the acute management of diabetic ketoacidosis: would specialist involvement lead to better outcomes? Int J Clin Pract. 2010 october; 64(11).
53. Tran TTT PAWAZJMBREE. Review of Evidence for Adult Diabetic Ketoacidosis Management Protocols. Front Endocrinol (Lausanne). 2017 june; 13(8).
54. Karajgikar ND MPARCRRJDASRKM. ADDRESSING PITFALLS IN MANAGEMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS WITH A STANDARDIZED PROTOCOL. Endocr Pract. 2019 may; 25(5).
55. Andrade-Castellanos CA CLL. Revisión sistemática con metaanálisis. Coadministración de insulina glargina en el manejo de la cetoacidosis diabética. Gac Med Mex. 2016; 152(6).