



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN Y CIENCIAS MÉDICAS SALVADOR ZUBIRÁN
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

TITULO DEL PROYECTO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES ADULTOS CON
CETOACIDOSIS DIABÉTICA ADMITIDOS AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

PRESENTA

MARÍA SARAÍ VILLANUEVA MORALES

ASESOR DE TESIS

DRA. PALOMA ALMEDA VALDÉS

PROFESOR TITULAR

DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ

MÈXICO, D.F. AGOSTO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
JEFE DE ENSEÑANZA

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Dra. Paloma Almeda Valdés
MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

ÍNDICE

1. Introducción	4
2. Epidemiología de diabetes	4
3. Epidemiología de la cetoacidosis diabética	5
4. Fisiopatología	6
5. Factores precipitantes	9
6. Presentación clínica	10
7. Diagnóstico	11
8. Tratamiento	13
a. Reemplazo de potasio	14
b. Insulina	15
c. Bicarbonato y acidosis metabólica	16
d. Fosfato	18
9. Complicaciones	18
10. Justificación	19
11. Hipótesis	19
12. Objetivos	19
13. Variables	20
14. Tipo de estudio	20
15. Material y Métodos	20
16. Análisis estadístico	22
17. Resultados	22
18. Discusión	25
19. Conclusiones	28
20. Bibliografía	28
21. Tablas y Anexos	32

INTRODUCCIÓN

Una de las complicaciones agudas más severas de la diabetes mellitus (DM) es la cetoacidosis diabética (CAD), siendo una manifestación clínica y bioquímica de la deficiencia casi absoluta de insulina. La CAD fué descrita en 1886 por Derescheld, se caracteriza por la tríada de hiperglucemia, acidosis metabólica anión gap elevado y cetonemia. La acidosis metabólica es el principal hallazgo mientras que la concentración de glucosa sérica se encuentra por lo general entre 350 a 500 mg/dl, característica que suele diferir con el estado hiperosmolar. Sin embargo, en pacientes con CAD que están en estado de coma, la concentración de glucosa puede exceder 900 mg/dl.¹ Se ha reportado una sobreposición de CAD y estado hiperosmolar (HHS) en más de un tercio de los pacientes.² Hay poca información acerca de las características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas de los pacientes adultos con cetoacidosis en nuestro país.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

La prevalencia global de diabetes está aumentando rápidamente, siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad prematura en todo el mundo. En el año 2012 la Federación Internacional de Diabetes (IDF) estimó que más de 371 millones de personas vivían con dicha enfermedad, 4.8 millones de personas mueren por la misma al año y la mitad de las muertes ocurre en personas menores de 60 años. Cuatro de cada 5 personas con diabetes viven en países de ingresos bajos y medios.³ Además, se estima que para el año 2030 el número de personas con diabetes se incremente a 439 millones, 7.7% de la población adulta (de 20 a 79 años de edad).⁴

Respecto al comportamiento de la enfermedad en México, ocupamos el sexto lugar mundial en número de personas con diabetes. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012), reportó 6.4 millones de personas conocidas con diabetes.

La proporción de adultos con diagnóstico previo es de 9.2% (ENSA 2000 fue de 4.6%; ENSANUT 2006 fue de 7.3%). Específicamente en el 2012 se reportaron 418,797 casos nuevos de diabetes (0.4% de la población mexicana), 59% mujeres. Si la tendencia continúa igual se espera que para el año 2030 aumenten los casos a 37.8% y la tasa de morbilidad a 23.9%.⁵

De acuerdo al INEGI, en el año 2012 la diabetes constituyó la segunda causa de muerte en la población mexicana, con una tasa de mortalidad de 75 defunciones por cada 100 mil habitantes. Además, ésta patología se caracteriza por originar complicaciones crónicas microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía, etc.) y macrovasculares (infarto agudo del miocardio, accidente vascular cerebral y enfermedad vascular periférica), comorbilidades que conducen a una mala calidad de vida, muerte prematura y reducción de la esperanza de vida.⁶

En cuanto a las complicaciones agudas, se dispone de poca información. De acuerdo al sistema único de vigilancia epidemiológica hospitalaria de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en México, la principal causa de egreso de los casos hospitalizados con DM2 fue una descompensación aguda corregida en el 28.1% de los casos.⁷

EPIDEMIOLOGÍA DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA.

La CAD está característicamente asociada con la diabetes tipo 1 (DM1). Sin embargo, también ocurre en la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) en condiciones de estrés extremo como infecciones graves, trauma, emergencias cardiovasculares y, con menos frecuencia como manifestación de la presentación de DM2. CAD es más común en los jóvenes y en adultos

<65 años, presente en 35 a 40% de los niños y adolescentes al momento del diagnóstico de DM1. El Programa Nacional de Vigilancia de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) estimó 140,000 altas hospitalarias por CAD en el 2009 en los Estados Unidos, en comparación con 80,000 de 1988. La tasa de mortalidad de una crisis hiperglucémica ha disminuido desde 1980 al 2009, siendo principalmente atribuida a la enfermedad precipitante subyacente y sólo en raras ocasiones a las complicaciones metabólicas de la hiperglucemia o la cetoacidosis.⁸ En México, la CAD ocupa el cuarto lugar de las causas de ingreso hospitalario entre los pacientes con DM2 con 8.2%, sólo precedida de otras causas no relacionadas con la DM en un 17.5%, necrobiosis en el 10% y estado hiperosmolar en un 9.1%.⁷ Los datos epidemiológicos de cetoacidosis en México frecuentemente son obtenidos en población infantil en la que se ha reportado una incidencia anual de 4.6 a 8 por 1,000 personas y una mortalidad de 4 a 10%.⁹

Sin embargo, en población adulta, pocos centros hospitalarios han descrito las características clínicas y epidemiológicas del comportamiento de las complicaciones agudas de la diabetes, específicamente de la CAD. Se dispone de información acerca del comportamiento clínico y epidemiológico de esta complicación en el Instituto Nacional de Nutrición, centro de referencia de tercer nivel, en el que se pudieron describir 36 pacientes tratados hasta 1987 y 98 casos durante 6.5 años en un periodo de seguimiento de 1987 a 1993, en éste último se describió una mortalidad del 6.5%.^{10,11}

FISIOPATOLOGÍA

La concentración extracelular de glucosa está regulada principalmente por dos hormonas: insulina y glucagón. Cuando la concentración de glucosa sérica aumenta después de una comida, ésta entra en las células beta del páncreas iniciando una secuencia de eventos que conducen a la liberación de insulina. La insulina restaura la normoglucemia mediante

la disminución de la producción hepática de glucosa, a través de reducciones tanto en la glucogenólisis como en la gluconeogénesis, así mismo, aumenta la captación de glucosa por el músculo esquelético y tejido adiposo. La inhibición de la secreción de glucagón inducida por la insulina contribuye a la disminución de la producción hepática de glucosa; este efecto está mediado por la inhibición directa del gen de glucagón en las células alfa pancreáticas.¹² Dos anormalidades hormonales son en gran parte responsables del desarrollo de la CAD: la deficiencia y/o resistencia de insulina, y el exceso de glucagón que puede resultar de la ausencia del efecto supresor normal de insulina.

Además de estos factores primarios, el aumento de la secreción de catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento, que se oponen a las acciones de la insulina, también contribuyen a los aumentos de glucosa y la producción de cetoácidos.¹³

La deficiencia de insulina y/o resistencia promueven y aceleran la gluconeogénesis hepática por varias razones: ^{14,15}

- Aumentan la entrega de los precursores gluconeogénicos (glicerol de las grasas, alanina y otros aminoácidos del músculo) al hígado.
- Activan múltiples enzimas en la vía metabólica de la gluconeogénesis.
- Aumentan la secreción de glucagón por la eliminación del efecto inhibitorio de la insulina sobre la síntesis y la secreción de glucagón.
- La oxidación de los ácidos grasos, que se entregan en grandes cantidades en el hígado debido a la lipólisis de las reservas de grasa, proporciona la energía metabólica necesaria para conducir la gluconeogénesis.¹⁶

La importancia de glucagón en el desarrollo de la hiperglucemia y cetoacidosis en la diabetes no controlada ha sido demostrada debido a que después de interrumpir la insulina en un paciente con diabetes tipo 1, la tasa de aumento de la glucosa en suero se puede atenuar notablemente si se evita la liberación de glucagón mediante la infusión de

somatostatina.¹⁷ Tanto la deficiencia de insulina como el exceso de glucagón contribuyen a la génesis de la CAD. La deficiencia y la resistencia a la insulina (debido a los niveles altos de catecolaminas) harán que la lipólisis de las reservas de grasa periférica, libere ácidos grasos libres y glicerol principalmente por mayor actividad de la lipasa sensible a hormonas. Los ácidos grasos liberados serán transportados, unidos a la albúmina principalmente, al lecho esplácnico y serán tomados por los hepatocitos. En el hígado, la combinación de baja insulina y aumento de la actividad de glucagón en las células del hígado crea condiciones que aceleran la entrada de la acil-CoA a la mitocondria. Este transporte es mediado por un par de reacciones de la carnitina palmitoil transferasa.¹⁸

Dentro de la mitocondria, ésta molécula puede tener uno de tres destinos:

1. El ciclo de Krebs para oxidarse a dióxido de carbono (CO₂) y agua (H₂O), creando así el trifosfato de adenosina (ATP).
2. Ser exportado indirectamente al citoplasma donde se utiliza la acetil-CoA para sintetizar ácidos grasos.
3. Introducirse a la ruta metabólica cetogénica para formar ácido acetoacético.

Cuando la entrega de ácidos grasos a la mitocondria es alta se produce la beta-oxidación de los ácidos grasos y bajo condiciones de deficiencia de insulina y aumento de glucagón, la entrada de la acetil-CoA en el ciclo de Krebs se convierte en la limitante de su velocidad, y la acumulación de acetil-CoA genera la producción de ácido acetoacético. Las cetonas proporcionan una fuente alternativa de energía cuando la disponibilidad de glucosa se reduce. El ácido acetoacético, es el primer "cuerpo cetónico" y puede ser reducido a ácido beta-hidroxibutírico, que también es un ácido orgánico.¹⁹

La condición sine qua non de la CAD es una acidosis metabólica anión gap elevado causada por la producción y acumulación de ácidos beta-hidroxibutírico y acetoacético. El anión gap se calcula restando las concentraciones séricas de los aniones, cloruro y

bicarbonato, a partir de la concentración del catión, sodio. En los pacientes con hiperglucemia, la concentración de sodio absoluta (no la concentración de sodio corregido) se debe utilizar para el cálculo de la brecha de aniones. Anión gap = sodio sérico - (cloruro + bicarbonato).²⁰

La tasa de excreción del anión cetoácido depende del estado volumen del paciente, la función renal y el grado en que se mantiene la filtración glomerular. Los pacientes con líquido extracelular relativamente preservado (ECF) y una función renal normal pueden excretar grandes cantidades de cetoácidos (hasta en un 30% de la carga cetoácido), y de este modo minimizar la elevación de anión gap.²¹

Los estudios han demostrado que una porción de la brecha de aniones en la mayoría de los pacientes con CAD es debido a otro ácido orgánico: ácido D-láctico. Una fracción pequeña pero clínicamente significativa de cetoácidos, acetona y fosfato de dihidroxiacetona (un producto de la glucólisis) puede cada uno ser convertido a D-ácido láctico. El ácido D-láctico puede ser responsable de la elevación del anión gap en 8 a 10 mEq/L y de la reducción de bicarbonato en pacientes con CAD severa.²²

FACTORES PRECIPITANTES

Usualmente se identifica un factor precipitante en el desarrollo de la CAD. Los acontecimientos más comunes son las infecciones (neumonía o infección del tracto urinario) y la interrupción de la terapia con insulina.

Otras condiciones y factores asociados con CAD incluyen: enfermedades agudas como el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, sepsis o pancreatitis. Diagnóstico inicial de diabetes tipo 1. La omisión de la insulina en el contexto de una gastroenteritis cuando el paciente la suspende debido a la ingesta oral reducida. Medicamentos que afectan el metabolismo de hidratos de carbono, incluyendo glucocorticoides, dosis más alta de

diuréticos tiazídicos, agentes simpaticomiméticos (dobutamina y terbutalina) y antipsicóticos "atípicos" de segunda generación.^{23,24}

El consumo de cocaína, que se ha asociado con la recurrencia de CAD. Problemas psicológicos asociados con trastornos de la alimentación y la omisión de insulina, sobre todo en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 como el temor a aumentar de peso, miedo a la hipoglucemia, rebelión a la autoridad y el estrés de la enfermedad crónica²⁵. Mal funcionamiento de los dispositivos de infusión continua de insulina subcutánea (CSII), lo cual es poco común.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La CAD por lo general evoluciona rápidamente, en un período de 24 horas. Los primeros síntomas de la hiperglucemia marcada son poliuria y polidipsia. Se pueden desarrollar síntomas neurológicos como letargo, signos focales y obnubilación, pudiendo progresar a coma en etapas posteriores, sin embargo, estos síntomas ocurren principalmente en pacientes con osmolaridad plasmática efectiva mayor de 320 a 330 mOsmol/kg y son más comunes en el HHS, mientras que la hiperventilación y dolor abdominal se limitan principalmente a pacientes con CAD. Los pacientes pueden presentar náuseas, vómitos y dolor abdominal siendo más común en los niños. En una revisión de 189 episodios consecutivos de CAD, el dolor abdominal se informó en un 46% de los pacientes con CAD y en ninguno de los 11 pacientes con HHS.

El dolor abdominal se asocia con la gravedad de la acidosis metabólica (86% cuando el bicarbonato sérico ≤ 5 y sólo 13% cuando es ≥ 15 mEq/L), aunque no correlaciona con la gravedad de la hiperglucemia o la deshidratación.²⁶

Las posibles causas de dolor abdominal incluyen el vaciado gástrico inducido por la acidosis metabólica y alteraciones electrolíticas asociadas. Sin embargo, deben considerarse otras

causas como la pancreatitis, cuando hay ausencia de acidosis metabólica severa y cuando persiste después de la resolución de la cetoacidosis.

Al examen físico, son comunes los signos de depleción de volumen como disminución de la turgencia de la piel, mucosa oral seca, presión venosa yugular baja, taquicardia y, si es grave, hipotensión.

Los pacientes con CAD pueden tener un olor afrutado debido a la acetona exhalada, (olor similar al quitaesmalte) y respiraciones profundas que reflejan la hiperventilación compensatoria llamada respiración Kussmaul.

DIAGNOSTICO

El abordaje inicial debe incluir la evaluación el estado cardiorrespiratorio, estado de volumen y estado mental con examinación de vía aérea y circulación (ABC), así como investigar posibles eventos precipitantes. La evaluación de exámenes de laboratorio debe incluir glucosa, electrolitos, BUN creatinina, biometría hemática completa con diferencial, urianálisis y detección de cetonas en orina, osmolaridad plasmática, cetonas séricas (si las urinarias están presentes), gasometría de sangre arterial y EKG.

Cultivos deben ser obtenidos ante signos clínicos sugestivos de proceso infeccioso reconociendo que pueden existir en ausencia de fiebre; así mismo, medir hemoglobina glucosilada puede ser útil en determinar si el episodio es la culminación de un proceso previamente no diagnosticado o con pobre control de diabetes, o es un episodio agudo en un paciente con buen control. La concentración de glucosa generalmente se encuentra entre 350-500mg/dl, aunque se ha descrito CAD euglucémica principalmente en pacientes con pobre ingesta de vía oral, mujeres embarazadas o en quienes se ha aplicado insulina previo a su ingreso a urgencias.

Se acumulan tres cuerpos cetónicos en la CAD: el ácido acetoacético el cual es el único cetoácido verdadero, el ácido beta-hidroxibutírico y la acetona. Las cetonas en orina pueden identificarse mediante la prueba con tiras reactivas que contengan nitroprusiato. El cual es un método semicuantitativo que presenta cambio a un color violeta intenso en presencia de ácido acetoacético. El ensayo ideal para CAD debería poder medir las concentraciones tanto de acetoacetato como de beta-hidroxibutírico. La concentración de bicarbonato esta usualmente disminuida y usualmente un anion gap >20mEq/L (normal de 3-10mEq/L).

La osmolaridad plasmática efectiva es generada por la concentración de sodio y glucosa denominándose así porque son los osmoles que no penetran la mayoría de las membranas celulares y que por lo tanto pueden causar movimiento de agua a través de las membranas con fin de establecer un equilibrio osmolar.

Los criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Diabetes se muestran en la tabla que sigue:

	CAD			HHS
	LEVE	MODERADA	SEVERA	
Glucosa (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
pH arterial	7.25-7.3	7-7.24	<7.0	>7.3
Bicarbonato	15-18	10-15	<10	>18
Cetonas orina	Positivas	Positivas	Positivas	+/-
Beta-hidroxibutirato (<0.6mmol/L)	3-4	4-8	>8	<0.6
Osmolaridad sérica efectiva	Variable	Variable	Variable	>320
Anion gap	>10	>12	>12	Variable
Alteración del estado mental	Alerta	Alerta/ somnia	Estupor/ coma	Estupor/ coma

TRATAMIENTO

El primer paso es la infusión de solución salina isotónica para expandir el volumen extracelular y estabilizar el estado cardiovascular. Esto también aumenta la capacidad de respuesta a la insulina mediante la reducción de la osmolalidad del plasma, reduce la vasoconstricción mejorando la perfusión y reduce los niveles de las hormonas relacionadas con el estrés.²⁷

El siguiente paso es la corrección del déficit de potasio. La reposición de potasio afecta la solución salina que se administra, ya que el potasio es tan osmóticamente activo como sodio. Se deben administrar dosis bajas de insulina intravenosa (IV) a todos los pacientes con CAD moderada a severa que tienen un potasio sérico ≥ 3.3 mEq/L. Si el potasio sérico es inferior a 3.3 mEq/L, la terapia con insulina debe retrasarse hasta que haya comenzado la reposición de potasio y la concentración de potasio en suero se haya incrementado. El retraso es necesario porque la insulina empeoraría la hipopotasemia debido al transporte de intracelular de potasio provocando, arritmias cardíacas.

La ADA ha descrito algoritmos para el tratamiento de la CAD (Algoritmo 1).

La hidratación se inicia generalmente con solución salina isotónica (cloruro de sodio 0.9%). En los pacientes sin shock hipovolémico (y sin insuficiencia cardíaca), a una velocidad de 15 a 20 ml/kg de peso corporal por hora (alrededor de 1000 ml/hora), para el primer par de horas, con un máximo de 50 ml/kg en las primeras cuatro horas.²⁸

La solución IV más adecuada se determina por la concentración de sodio "corregido". Si el "sodio corregido" en suero es menor de 135 mEq/L, se debe continuar solución salina isotónica a una velocidad de aproximadamente 250 a 500 ml / hora. Sin embargo, si la concentración de "sodio corregido" es normal o elevada, la solución IV de elección es la solución salina al medio a una velocidad de 250 a 500 ml/hora con el fin de proporcionar agua libre de electrolitos.

El uso de la solución salina al medio también puede estar influenciado por el equilibrio de potasio. La reposición de potasio afecta la solución salina que se da, ya que el potasio es tan osmóticamente activo como sodio. Por lo tanto, la reposición de potasio concurrente puede ser otra indicación para el uso de una solución salina al medio. Se añade dextrosa a la solución salina cuando la glucosa en suero alcanza 200 mg/dl (11.1 mmol/L) en la CAD. El objetivo es corregir el déficit de líquido estimado en las primeras 24 horas. La osmolalidad no debe reducirse demasiado rápido debido a la preocupación de que esto puede causar el desarrollo de edema cerebral.

REEMPLAZO DE POTASIO.

Casi todos los pacientes con CAD tienen un déficit sustancial de potasio, debido principalmente a las pérdidas urinarias relacionadas con la diuresis osmótica por glucosa y el hiperaldosteronismo secundario. A pesar del déficit de potasio corporal total, la concentración de potasio en suero es generalmente normal y en alrededor de un tercio de los casos, está elevado en la presentación debido principalmente a la deficiencia de insulina e hiperosmolaridad, ambos resultantes del movimiento de potasio fuera de las células. El cambio en la distribución de potasio se invierte rápidamente con la administración de insulina, lo que resulta en una caída a menudo dramática en la concentración de potasio en suero, a pesar de la reposición de potasio.²⁹

El reemplazo de potasio se inicia de inmediato si el potasio sérico es <5.3 mEq/L. Por lo general se requiere de 20 a 40 mEq/L añadido a la solución salina en forma de cloruro de potasio (KCl). La reposición de potasio es más urgente en pacientes con déficit de potasio antes de la terapia.³⁰ Si la concentración de potasio en suero es inicialmente superior a 5.3 mEq/L, el reemplazo de potasio debe retrasarse hasta que su concentración se haya reducido por debajo de este nivel.

INSULINA.

Se recomienda el tratamiento con dosis bajas de insulina IV en todos los pacientes con CAD moderada a severa y que tienen un potasio sérico ≥ 3.3 mEq/L. La única indicación para retrasar la terapia de insulina es un potasio sérico por debajo de 3.3 mEq/L, ya que la insulina empeorará la hipopotasemia por la conducción de potasio hacia las células. Los pacientes con un potasio sérico inicial inferior a 3.3 mEq/L deben recibir hidratación agresiva y reposición de potasio antes del tratamiento con insulina para evitar posibles arritmias, paro cardíaco y debilidad de los músculos respiratorios.³¹ La insulina regular IV y los análogos de insulina de acción rápida son igualmente eficaces en el tratamiento de la CAD.³² La terapia con insulina reduce la concentración de glucosa en suero (principalmente disminuyendo la producción hepática de glucosa más que el aumento de la utilización periférica).³³ Disminuye la producción de cetonas (por reducir tanto la lipólisis como la secreción de glucagón), y puede aumentar la utilización de las cetonas. En CAD moderada a severa, el tratamiento se inicia con un bolo IV de insulina regular (0,1 U/kg de peso corporal) siguiendo de una infusión continua de insulina regular de 0.1 U/kg/hora.^{34, 35} Estas dosis de insulina regular por lo general disminuyen la concentración de glucosa en suero aproximadamente 50 a 70 mg /dl por hora. Dosis más altas generalmente no producen un efecto hipoglucémico mayor, posiblemente debido a la saturación de los receptores de insulina.³⁶

Sin embargo, si la glucosa en suero no disminuye al menos 50 a 70 mg/dl a partir del valor inicial en la primera hora, deberá revisarse que la insulina se está entregando y si está de forma correcta la tasa de infusión de insulina deberá duplicarse cada hora hasta que se logra una disminución constante de la glucosa sérica de esta magnitud. Cuando la glucosa en suero alcanza 200 mg/dl en la CAD, la solución salina IV se conecta a la dextrosa, y puede ser posible disminuir la tasa de infusión de insulina a 0,02 a 0,05 U/kg por hora.³⁷ La

reducción abrupta de la glucosa en suero en este momento por debajo de 200 mg/dl puede promover el desarrollo de edema cerebral. El posible papel de otras preparaciones de insulina IV además de la insulina regular se evaluó en un estudio de 74 pacientes con CAD que fueron asignados al azar a insulina regular o insulina glulisina.³⁸ La dosificación inicial fue la misma. Después de la resolución de la CAD, los pacientes tratados con insulina regular recibieron insulina NPH subcutánea y la insulina regular dos veces al día, mientras que los pacientes tratados con insulina glulisina IV recibieron glargina una vez al día y glulisina antes de las comidas. No hubo diferencias entre los dos grupos en la duración media del tratamiento, la cantidad de insulina administrada, o la duración total de la infusión de insulina hasta la resolución de la CAD. Sin embargo, los pacientes tratados con NPH y la insulina regular tuvieron una mayor incidencia de hipoglucemia. Por lo tanto, las insulinas regulares y glulisina fueron igualmente eficaces en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Debido a consideraciones de costo, no hay razones para utilizar análogos de acción rápida en la terapia, ya que la cinética es idéntica y los datos no muestran una ventaja.

BICARBONATO Y ACIDOSIS METABÓLICA.

Las indicaciones para la terapia con bicarbonato en la CAD son controvertidas y la evidencia de beneficio es deficiente.³⁹ En un ensayo aleatorizado de 21 pacientes con pH arterial ingreso entre 6,90 y 7,14 (promedio 7,01), el tratamiento con bicarbonato no cambió la morbilidad o la mortalidad.⁴⁰ Sin embargo, el estudio fue pequeño, limitado a los pacientes con un pH arterial 6,90 y superiores, y no hubo diferencia en la tasa de aumento en el pH arterial y bicarbonato de suero entre los grupos de bicarbonato y de placebo. No se han realizado ensayos prospectivos aleatorizados sobre el uso de bicarbonato en CAD con

valores de pH inferiores a 6.90. La administración de bicarbonato también es controvertido porque además de la falta de evidencia de beneficio, hay varios efectos nocivos potenciales: Si la infusión de bicarbonato aumenta con éxito la concentración de bicarbonato en la sangre, esto puede reducir la hiperventilación, lo que elevará la pCO₂ arterial. El aumento de la tensión arterial de CO₂ se refleja más rápidamente a través de la barrera hematoencefálica que el aumento de HCO₃ arterial y puede causar una caída paradójica en el pH cerebral.⁴¹ La administración de álcali puede reducir la tasa de recuperación de la cetosis.⁴² Los estudios en animales indican que la infusión de bicarbonato puede acelerar la cetogénesis. La acidemia tiene un "efecto de frenado" en la acidosis orgánica y éste freno se reduce por cualquier maniobra que aumenta el pH sistémico.⁴³ Los pacientes que pueden beneficiarse de la terapia con bicarbonato son: Se benefician los pacientes con pH arterial ≤ 6.9 en los que se disminuye la contractilidad cardíaca y la vasodilatación puede deteriorar aún más la perfusión tisular.⁴⁴ A un pH arterial por encima de 7.0, la mayoría de los expertos están de acuerdo en que la terapia de bicarbonato no es necesaria, ya que la terapia con insulina y volumen de expansión revierten en gran medida la acidosis metabólica.⁴⁵ También se benefician los pacientes con hiperpotasemia grave, ya que la administración de bicarbonato puede conducir el potasio hacia dentro de las células, reduciendo la concentración sérica de potasio.⁴⁶ La administración se sugiere con 100 mEq de bicarbonato de sodio en 400 ml de agua estéril, con 20 mEq de cloruro de potasio si el potasio en suero es menor que 5.3 mEq/L, para administrar durante dos horas. El pH venoso y concentración de bicarbonato deben ser medidos cada dos horas, y las dosis de bicarbonato pueden repetirse hasta que el pH se encuentre por encima de 7. Cuando el bicarbonato (HCO₃) aumenta su concentración, el potasio sérico puede requerir una sustitución más agresiva con KCl.

FOSFATO.

No se recomienda la sustitución rutinaria de fosfato en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Sin embargo, se debe considerar si la hipofosfatemia es grave ($<1,0$ mg/dl), especialmente si hay disfunción cardíaca, anemia hemolítica y/o depresión respiratoria.⁴

Aunque el déficit de fosfato de todo el cuerpo es común en la diabetes mellitus no controlada, la concentración de fosfato en suero puede ser inicialmente normal o elevada debido al movimiento de fosfato fuera de las células.

COMPLICACIONES

La hipoglucemia y la hipopotasemia son las complicaciones más comunes del tratamiento de la CAD y se han reducido significativamente con la administración de dosis bajas de insulina y una cuidadosa monitorización del potasio sérico.⁴⁸ La hiperglucemia puede ser consecuencia de la interrupción o suspensión intravenosa (IV) de insulina sin una cobertura adecuada de insulina subcutánea. El edema cerebral en la diabetes mellitus no controlada es principalmente una complicación en los niños con CAD, y casi todos los pacientes afectados son menores de 20 años.⁴⁹ Los síntomas suelen aparecer dentro de 12 a 24 horas después del inicio del tratamiento de la CAD, pero pueden estar presentes antes del inicio de la terapia. El dolor de cabeza es la manifestación clínica más temprana, seguida de letargo. El deterioro neurológico puede ser rápido, con convulsiones, incontinencia de esfínteres, cambios pupilares, bradicardia y paro respiratorio. Estos síntomas progresan si se produce herniación del tronco cerebral, y la tasa de progresión puede ser tan rápida que el papiledema no se ve. El desarrollo de edema cerebral en la CAD tiene una tasa de mortalidad del 20 al 40 %.⁵⁰

JUSTIFICACIÓN

La diabetes es un problema mundial cuya incidencia, prevalencia y mortalidad están incrementándose a un ritmo acelerado. La CAD es una de las complicaciones agudas más severas de la diabetes mellitus, siendo la primera causa de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos en pacientes con diabetes. Se dispone de poca información acerca del comportamiento epidemiológico de esta entidad en nuestro país, descripciones de pocos centros hospitalarios se han realizado con éste fin, por lo que se considera de gran importancia que todos los centros involucrados en la atención del paciente con diabetes reporten de forma regular los casos de cetoacidosis diabética y sus características, a fin de contribuir a mejorar las actividades que se realizan como parte del tratamiento de éstos pacientes.

HIPOTESIS NULA

Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con cetoacidosis diabética en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) no difieren de las reportadas a nivel de otros centros de referencia.

HIPOTESIS ALTERNATIVA.

Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con cetoacidosis diabética en el INCMNSZ son diferentes de las reportadas en otros centros de referencia.

OBJETIVOS

Objetivo general

1. Conocer las características clínicas y bioquímicas de los pacientes diabéticos que han sido hospitalizados por cetoacidosis diabética en el INCMNSZ.

Objetivos específicos

1. Definir el perfil del paciente diabético hospitalizado con cetoacidosis diabética (edad, sexo, edad del diagnóstico)
2. Identificar los principales desencadenantes asociados a cetoacidosis diabética.
3. Conocer la presentación de cetoacidosis diabética en relación al género y edad, así como su evolución, complicaciones y la mortalidad hospitalaria por esta causa.

VARIABLES

CUANTITATIVAS: Edad, tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus, edad al diagnóstico, peso, talla, índice de masa corporal, glucosa, nitrógeno ureico, creatitina, cetonuria, pH, bicarbonato sérico, sodio, potasio, osmolaridad sérica, anion-gap, estado de conciencia, estancia intrahospitalaria, estancia en unidad de terapia intensiva, tiempo de infusión de insulina intravenosa, episodios previos de cetoacidosis.

CUALITATIVAS: sexo, tipo de diabetes mellitus, uso previo de insulina, síntomas principales al diagnóstico, lesión renal aguda al diagnóstico, infección precipitante, transgresión de fármacos, transgresión dietética, hipoglucemia, hipocalcemia, edema pulmonar, hipernatremia, mortalidad.

TIPO DE ESTUDIO: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se consultaron en el sistema de archivo clínico, los expedientes de los pacientes admitidos al servicio de urgencias del INCMNSZ con el diagnóstico de cetoacidosis diabética de

acuerdo a las hojas de registro de egreso hospitalario recibidas por el archivo clínico del hospital, durante el periodo comprendido entre enero del 2011 a marzo del 2015.

La codificación de los diagnósticos de cetoacidosis diabética se realizó de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) utilizada por el sistema de archivo clínico.

Se corroboró en los expedientes seleccionados el diagnóstico de cetoacidosis con la información de las notas de ingreso a urgencias y exámenes de laboratorio. El diagnóstico de cetoacidosis basado en lo siguiente: glucemia >300mg/dl, bicarbonato de sodio (HCO₃) <15mEq/l, pH en sangre <7.3 y cetonuria > ++.

En los expedientes incluidos se buscaron las variables de interés: fecha de hospitalización, edad, sexo, peso, talla, tipo de diabetes, uso previo de insulina, edad al inicio y duración de la enfermedad así como manifestaciones iniciales, factores precipitantes, estado neurológico al ingreso, número de episodios por paciente, duración de la hospitalización, complicaciones del tratamiento y mortalidad. Así como parámetros de laboratorio: glucosa sérica, sodio, potasio, cloro, nitrógeno ureico, creatinina, pH, bicarbonato sérico, cetonuria.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Todos los expedientes de pacientes mayores de 18 años de cualquier sexo que fueron admitidos al servicio de urgencias y/o áreas de estancia corta y egresados en el registro hospitalario con el diagnóstico de cetoacidosis diabética durante el periodo comprendido de enero 2011 a marzo 2015.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Registros de expedientes cuyos datos clínicos no estuvieron disponibles o estaban incompletos al momento de la captura de los datos.
- Registros de expedientes cuyos datos clínicos no cumplían con los criterios diagnósticos de cetoacidosis diabética

- Registros de expedientes que no fueron localizados en el archivo clínico.
- Expedientes de pacientes que fueron diagnosticados en el departamento de urgencias del instituto pero egresados para su tratamiento en otra unidad.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: Ninguno.

ANALISIS ESTADISTICO: Se utilizó el programa SPSS para el análisis de las variables. Se analizó la distribución de las variables con la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables paramétricas se describen con promedio y desviación estándar y las variables con distribución no paramétrica se describen con mediana e intervalo intercuartilar. Las variables categóricas se describen como frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 182 casos registrados en el archivo clínico como CAD. Del total, 65 fueron excluidos por no cumplir los criterios diagnósticos de CAD, por carecer de datos para corroborar el diagnóstico, o por carecer de los datos requeridos para su análisis aun cuando el diagnóstico de CAD había sido corroborado.

Se encontraron 117 episodios de CAD en 87 pacientes de los cuales 50 casos (42.7%) fueron en hombres y 67 (57.3%) en mujeres.

En cuanto a las características de la población la edad promedio del grupo fue de 39 años y la edad promedio a la cual fueron diagnosticados fue de 28 años. El peso promedio fue de 63 Kg y el índice de masa corporal promedio fue de 24.06. La media de la duración de la enfermedad al momento del diagnóstico fue de 8 años.

De acuerdo al tipo de DM, la mayor parte de los casos se presentó en pacientes con DM2 representando un 53.8% de los casos, seguido de los pacientes con DM1 en el 40.2%, 6 casos (5.1%) en pacientes con DM LADA y solamente se reportó un caso de CAD en un paciente con DM tipo MODY.

Diecinueve de los 87 pacientes tuvieron más de 1 episodio y 11 pacientes tuvieron 3 episodios o más en el periodo de observación. El promedio de admisiones por paciente en la población observada fue de 1.34, aunque en los pacientes con CAD recurrente, es decir (>1 episodio) el promedio fue de 2.5 admisiones durante el periodo de observación.

La CAD fue la primera manifestación de la enfermedad en el 6.8% de los casos. En los pacientes con DM1 (47), el episodio de CAD era la primera manifestación de su enfermedad en el 4.3% y en los casos de los pacientes con DM2 (63), el 9.5% correspondió a su primera manifestación de la DM.

Los episodios fueron más frecuentes en pacientes con uso previo de insulina (71.8%), y solo el 28.2% de los casos eran pacientes sin uso de insulina al momento del diagnóstico de CAD.

De los síntomas descritos en la hoja inicial de urgencias el síntoma más frecuentemente referido fue náusea y vómito referido en un 60.1% de los casos seguido del dolor abdominal en un 33.3% de los casos. El 23.9% refirió astenia y adinamia y se identificaron alteraciones del estado de alerta en el 19.6% de los casos. Se reportó también diarrea en el 18.8% y con menor frecuencia fiebre e hiperglucemia en el 5.1% de los casos como síntoma de presentación de la CAD. De la cantidad de síntomas referidos, 18 pacientes refirieron 3 síntomas al ingreso, 69 pacientes 2 síntomas y todos los casos al menos 1 síntoma.

Entre los factores precipitantes se identificó un proceso infeccioso en el 53.8% de los casos. De éstos pacientes, la infección identificada con mayor frecuencia fue la infección de vías urinarias presentándose en el 44.4% de los pacientes, seguida de la infección de vías respiratorias/neumonía en un 28.5% y de la gastroenteritis en 12.6% de los pacientes, en el resto se identificaron infecciones de tejidos blandos en un 4.7% (3 pacientes). Se lograron identificar otros factores precipitantes como pancreatitis en 2 casos, y de forma aislada un caso de tirotoxicosis, crisis de hemoglobinuria paroxística nocturna, consumo de cocaína, apendicitis complicada, absceso hepático, vulvovaginitis y colangitis.

En 30 de los episodios (24.6%) se identificó mal apego a tratamiento como el factor precipitante o como uno de los factores asociados. También se identificó transgresión dietética en 22 de los casos (18.8%). En el 6.8% de los casos no se encontró registrado en el expediente algún factor precipitante.

En 14 pacientes (11.9%) el diagnóstico de CAD se asoció a un estado hiperosmolar con osmolaridad mayor a 320.

Al momento del diagnóstico, el 46.2% presentó datos de lesión renal aguda. En cuanto al estado de alerta al ingreso, 85 pacientes (72.6%) se encontraron alertas, 30 (25.6%) en letargo y 2 (1.7%) en estado de estupor.

La tabla 2 muestra las anormalidades bioquímicas encontradas al momento de admisión a urgencias. La glucosa promedio fue de 481mg/dl mientras que el promedio de anion gap fue de 27.5. Los electrolitos fueron encontrados en el 90% de los casos como siguen: el sodio: 124-142, el cloro: 90-109, el potasio: 3.63-5.96. Siete (5.9%) pacientes con hipokalemia, 28 (23.9%) con hiperkalemia y 82 (70%) con potasio normal. En cuanto al sodio corregido, 55 casos (47%) se encontraron con hiponatremia al ingreso, 16 casos (13.6%) con hipernatremia y solo 46 (39%) con sodio normal. Finalmente el cloro se encontró normal en 58 (49.5%) de los casos, con hipercloremia en 14 casos (11.9%) e hipocloremia en 45 (38.4%).

En cuanto al pH y la clasificación de la CAD, se encontraron al ingreso 35 casos (29.9%) con CAD leve (pH7.25-7.3), 63 casos (53.8%) con CAD moderada (pH7-7.24) y 19 casos (16.2%) con CAD severa (pH <7.0).

Los pacientes fueron manejados casi en su totalidad con infusión de insulina, únicamente en 2 casos sin infusión debido a la presencia de paro cardiorrespiratorio y muerte al ingreso. El promedio de horas de infusión de insulina fue de 26 horas.

Dentro de las complicaciones encontradas como parte del tratamiento la más frecuente fue la hipokalemia la cual se encontró en el 44.4% de los casos y la hipoglucemia en el 24.8% de los casos.

La hipernatremia fue reportada únicamente en 7 casos (6%) y se registraron 5 casos de edema pulmonar. Dos pacientes desarrollaron neumonía durante la estancia hospitalaria que no fue atribuible a un factor precipitante sino como complicación de la hospitalización.

La estancia hospitalaria fue de 6.33 +/-1.38 días, siendo la estancia de 4 días la más frecuentemente observada.

Del total, 21 pacientes (17.9%) requirieron hospitalización en la unidad de cuidados intensivos con una estancia en la misma de 2-6.5 días.

En ésta población, se reportaron 4 muertes, con una mortalidad del 3.4%, una atribuida a choque séptico por neumonía, otra a la presencia de taquicardia ventricular y 2 a broncoaspiración. Cabe mencionar, que no se incluyeron 2 defunciones registradas como CAD como diagnóstico principal de muerte debido a que ingresaron a urgencias prácticamente en paro cardiorrespiratorio y no se alcanzaron a determinar las muestras sanguíneas para su diagnóstico.

DISCUSIÓN

La ausencia notable de datos epidemiológicos, clínico y bioquímicos de CAD en nuestro país es una de las razones por las que se considera de gran importancia que todos los centros hospitalarios involucrados en la atención de CAD cuenten con un reporte regular de los casos nuevos de CAD y sus características. En nuestra institución, los pacientes son exclusivamente adultos por lo que no se incluyen pacientes menores de 15 años. Existe una descripción previa acerca del comportamiento de CAD en nuestro Instituto de pacientes atendidos entre 1987-1993 en la cual se describieron 98 casos en 46 pacientes. En el

presente análisis retrospectivo se confirman algunos de los hallazgos previamente descritos con diferencias en las características de estos pacientes muy puntuales.

Como se puede observar, ha habido un aumento del número de casos/año reportándose en la serie anterior 15 casos/año aproximadamente y en nuestra descripción encontramos un promedio de 26 casos/año. Lo cual coincide con las referencias de grandes centros hospitalarios en los que se ha descrito un aumento del 35%.

Asociado al incremento en el número de personas con obesidad en nuestro país, se puede observar que al comparar el grupo de pacientes de éste mismo instituto publicado en 1996, el IMC promedio de la población con CAD ha aumentado de 18.8 +/-3.84 a 24.06 en el presente grupo.

Llama también la atención, que más de la mitad de los casos de CAD se encontró en el contexto de DM tipo 2, lo cual no muestra gran diferencia respecto a lo publicado en 1996, en donde el mayor número de casos con CAD fué en los pacientes insulín dependientes de inicio tardío, es decir, con previa falla a hipoglucemiantes orales (DM2).

Es interesante encontrar que la mayoría de los episodios (67%) ocurrieron en pacientes que menos de 10 años de diagnóstico.

A diferencia de la serie publicada por Kitabchi en 2006 en la que el dolor abdominal fue reportado en 50-75% de los pacientes con CAD, nuestra serie encontró dolor abdominal como síntoma inicial únicamente en el 33% de los pacientes siendo referido con mayor frecuencia la náusea y el vómito (60%). Sin embargo, los síntomas predominantes se conservan de acuerdo a lo publicado en series posteriores del 2008 y 2009 donde la náusea, el vómito y dolor abdominal difuso en conjunto, son frecuentes en pacientes con CAD presentándose en >50%, similar a lo encontrado en nuestra población.

Así como en otras series publicadas en la literatura, el factor precipitante más frecuentemente encontrado en nuestro grupo fué la infección, específicamente infecciones del tracto urinario.

Donde se encuentra cierta diferencia es en el solapamiento de CAD con HHS dado que las series previas reportan una coexistencia de estas dos entidades hasta en la tercera parte de los pacientes, sin embargo, en nuestra serie, solo se encontró en el 13% de los pacientes.

En cuanto al subgrupo de los pacientes con más de un episodio, la serie publicada por Umpierrez que incluyó 164 pacientes con CAD recurrente en 2011 el número promedio de ingresos fue de $4,5 \pm 7$ por paciente a diferencia del nuestro donde se encontró 2.74 episodios/paciente en el subgrupo de aquellos con más de 1 episodio.

En cuanto a las complicaciones, las complicaciones más comunes de CAD descritas en la literatura incluyen la hipoglucemia y la hipopotasemia, en nuestra serie se encontró de forma más notable la hipopotasemia seguida de la hipoglucemia por lo que habrá que implementar medidas para disminuir esta complicación durante el tratamiento en nuestro centro.

La mortalidad encontrada en nuestra población no difiere de la reportada en otros centros hospitalarios en años previos, las publicadas por Kitabchi y Abbas en 2006 y 2009 reportan una mortalidad del 5% y 1% respectivamente considerando en ésta última que en pacientes ancianos la mortalidad puede llegar a ser hasta del 5%, en el presente trabajo se encontró una mortalidad de 3.5%.

La tasa de mortalidad no ha mostrado un cambio significativo con las series publicadas previamente en otros centros, esto puede explicarse debido a que la mortalidad en pacientes adultos es atribuible a comorbilidades, más que al episodio de CAD en sí o a su tratamiento.

CONCLUSIONES.

En conclusión, la caracterización epidemiológica y los hallazgos clínicos y bioquímicos de los pacientes con CAD proporcionan elementos útiles para evaluar los cambios en morbilidad a través del tiempo e implementar estrategias para su mejora. Aunque la mayor parte de las características descritas en esta población no difieren con otras series, se observan diferencias muy puntuales que proporcionan información acerca del comportamiento de los pacientes mexicanos con DM que se ven involucrados con ésta complicación aguda.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, et al. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1541.
2. Kitabchi AE, Razavi L. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA), And Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS). <http://www.endotext.org/diabetes/diabetes24/diabetesframe24.htm>.
3. International Diabetes Federation. Atlas de Diabetes. 5th edición. Update 2012. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>.
4. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Nota Descriptiva No.312. OMS; 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>.
5. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Franco-Núñez A, Villalpando S, Cuevas-Nasu L, Gutiérrez JP, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012: diseño y cobertura. *Salud Publica Mex* 2013;55 supl 2:S332-S340.
6. Hernández A, Gutiérrez J., Reynoso N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Pública Mex* 2013;55 supl 2:S129-S136.
7. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Base de datos del Sistema de Notificación Semanal (SUAVE) (información preliminar) /DGAE/Secretaría de Salud. 1998-2012.

8. Centers for Disease Control and Prevention, Diabetes Public Health Resource http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/hospitalization_national.htm
9. Tavera HM, Coyote EN. Cetoacidosis diabética. *An Med (Mex)* 2006; 51 (4): 180-187
10. Gómez Díaz RA1, Rivera Moscoso R, Ramos Rodríguez R,. Diabetic Ketoacidosis in Adults: Clinical and Laboratory Features. *Archives of medical. Arch Med Res.* 1996 Summer;27(2):177-81
11. Gómez Pérez FJ, Rull JA. Diabetic Ketoacidosis. *Rev Invest Clin.* 1987 Oct-Dec;39(4):369-77.
12. Unger RH, Orci L. Glucagon and the A cell: physiology and pathophysiology (first two parts). *N Engl J Med* 1981; 304:1518.
13. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1335.
14. Unger RH, Orci L. Glucagon and the A cell: physiology and pathophysiology (first two parts). *N Engl J Med* 1981; 304:1518.
15. Philippe J. Insulin regulation of the glucagon gene is mediated by an insulin-responsive DNA element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:7224.
16. Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, 5th, McGraw-Hill, New York 2001. p.794.
17. Unger RH, Orci L. Glucagon and the A cell: physiology and pathophysiology (first two parts). *N Engl J Med* 1981; 304:1518.
18. Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, 5th, McGraw-Hill, New York 2001. p.794.
19. Owen OE, Trapp VE, Skutches CL, et al. Acetone metabolism during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1982; 31:242.
20. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:38.
21. Adrogué HJ, Eknoyan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int* 1984; 25:591.
22. Latif KA, Freire AX, Kitabchi AE, et al. The use of alkali therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2002; 25:2113.

23. Kitabchi AE, Murphy MB. Consequences of insulin deficiency. In: Atlas of Diabetes, 4th, Skyler J. (Ed), Springer US, New York 2012. p.39.
24. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs. 2005;19 Suppl 1:1.
25. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, et.al. Insulin omission in women with IDDM. Diabetes Care. 1994;17(10):1178
26. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. J Crit Care. 2002;17(1):63.
27. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. In: International Textbook of Diabetes Mellitus, 3rd, DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P (Eds), John Wiley & Sons, Chichester, UK 2004. p.1101.
28. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009; 32:1335.
29. Abramson E, Arky R. Diabetic acidosis with initial hypokalemia. Therapeutic implications. JAMA 1966; 196:401.
30. Murthy K, Harrington JT, Siegel RD. Profound hypokalemia in diabetic ketoacidosis: a therapeutic challenge. Endocr Pract 2005; 11:331.
31. Murthy K, Harrington JT, Siegel RD. Profound hypokalemia in diabetic ketoacidosis: a therapeutic challenge. Endocr Pract 2005; 11:331.
32. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2009; 32:1164.
33. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, et al. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. Diabetes 1988; 37:1470.
34. Brown PM, Tompkins CV, Juul S, Sönksen PH. Mechanism of action of insulin in diabetic patients: a dose-related effect on glucose production and utilisation. Br Med J 1978; 1:1239.
35. Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. In: Joslin's Diabetes Mellitus, 13th, Kahn CR, Weir GC (Eds), Lea & Febiger, Philadelphia 1994. p.738.
36. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, et al. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. Diabetes 1988; 37:1470.

37. Brown PM, Tompkins CV, Juul S, Sönksen PH. Mechanism of action of insulin in diabetic patients: a dose-related effect on glucose production and utilisation. *Br Med J* 1978; 1:1239.
38. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009; 32:1164.
39. Viallon A, Zeni F, Lafond P, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999; 27:2690.
40. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105:836.
41. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Ann Intern Med* 1987; 106:615.
42. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:1035.
43. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105:836.
44. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1972; 1:375.
45. De Fronzo RA, Matzuda M, Barret E. Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic-nephrologic approach to therapy. *Diabetes Rev* 1994; 2:209
46. Fraley DS, Adler S. Correction of hyperkalemia by bicarbonate despite constant blood pH. *Kidney Int* 1977; 12:354.
47. Kreisberg RA. Phosphorus deficiency and hypophosphatemia. *Hosp Pract* 1977; 12:121.
48. Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1976; 84:633.
49. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA, American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29:1150.
50. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1335

TABLAS Y ANEXOS:

TABLA 1 Características clínicas

	Percentiles						
	5	10	25	50	75	90	95
EDAD	18.90	19.00	27.00	39.00	53.00	68.20	79.10
AÑOS DM	.00	.86	2.00	8.00	15.00	26.00	34.00
EDAD AL DX	8.90	12.00	18.00	28.00	41.00	58.00	63.00
PESO (KG)	44.69	48.84	55.25	63.00	70.00	80.20	96.60
IMC	18.529	19.600	21.281	24.064	26.555	30.539	37.358
ESTADO DE CONCIENCIA (GLASGOW)	8.00	13.00	14.00	15.00	15.00	15.00	15.00

TABLA 2 Características bioquímicas

	Percentiles						
	5	10	25	50	75	90	95
GLUCOSA (mg/dl)	256.40	318.40	398.50	481.00	605.50	876.60	1179.5
BUN (mg/dl)	9.920	12.960	16.650	23.400	42.850	73.100	88.230
CREATININA (mg/dl)	.6590	.7360	.9650	1.1900	1.8600	2.9400	4.2580
SODIO (mEq/L)	120.00	124.00	128.00	133.00	137.00	142.00	145.00
COLORO (mEq/L)	84.80	90.00	94.30	99.00	104.00	109.00	112.00
POTASIO (mEq/L)	3.30	3.63	3.97	4.62	5.48	5.96	6.61
OSM	271.93	278.57	283.28	292.78	305.14	320.86	329.54
pH	6.8890	6.9080	7.0450	7.1900	7.2600	7.3000	7.3010
HCO3	1.5000	1.8800	3.0000	5.9000	8.3500	12.620	14.160
Anion GAP	13.62	17.38	20.60	27.60	32.65	36.32	39.30
ESTADO DE CONCIENCIA (GLASGOW)	8.00	13.00	14.00	15.00	15.00	15.00	15.00
CETONURIA	2.00	2.00	3.00	3.00	4.00	4.00	4.00

TABLA 3. SEXO

	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	50	42.7
Mujer	67	57.3
Total	117	100.0

TABLA 4. TIPO DE DIABETES

	Frecuencia	Porcentaje
DM1	47	40.2
DM2	63	53.8
LADA	6	5.1
MODY	1	.9
Total	117	100.0

TABLA 5. CAD COMO MANIFESTACION INICIAL DE LA DM

	Frecuencia	Porcentaje
si	8	6.8
no	109	93.2
Total	117	100.0

TABLA 6. USO PREVIO DE INSULINA.

	Frecuencia	Porcentaje
SI	84	71.8
NO	33	28.2

TABLA 7. SINTOMAS AL INGRESO

	Frecuencia	Porcentaje
Náusea/vómito	64	60.1
Dolor abdominal	39	33.3
Fiebre	6	5.1
Taquipnea/dificultad respiratoria	14	11.9
Diarrea	22	18.8
Astenia/adinamia	28	23.9
Hiperglucemia	6	5.1
Alteración del estado de alerta	23	19.6
Síntomas urinarios	2	1.7

TABLA 8. LESION RENAL AGUDA

	Frecuencia	Porcentaje
SI	54	46.2
NO	63	53.8

TABLA 9. TIPO DE INFECCION

	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	54	46.2
IVU	28	23.9
Respiratoria/neumonía	18	15.4
Tejidos blandos	3	2.6
GEPI	8	6.8
Otras	6	5.1
Total	117	100.0

TABLA 10. TRANSGRESION A LOS FARMACOS.

	Frecuencia	Porcentaje
SI	30	25.6
NO	87	74.4
Total	117	100.0

TABLA 11. HIPOGLUCEMIA

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos si	29	24.8
no	88	75.2
Total	117	100.0

TABLA 12. HIPOCALEMIA

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos si	52	44.4
no	65	55.6
Total	117	100.0

TABLA 13. MORTALIDAD

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	si	4	3.4
	no	113	96.6
	Total	117	100.0

TABLA 14. ES LA MANIFESTACION INICIAL EN DM1

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	si	2	4.3
	no	45	95.7
	Total	47	100.0

TABLA 15. ES LA MANIFESTACION INICIAL EN DM2

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	si	6	9.5
	no	57	90.5
	Total	63	100.0

TABLA 16. TRANSGRESION DIETETICA

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	si	22	18.8
	no	95	81.2
	Total	117	100.0

TABLA 17. EDEMA PULMONAR

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	si	5	4.3
	no	112	95.7
	Total	117	100.0

TABLA 18. ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA.

	Estadístico
Media	6.33
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior
	4.95 7.72
Media recortada al 5%	5.12
Mediana	4.00
Varianza	57.103
Desv. típ.	7.557
Mínimo	1
Máximo	49
Rango	48
Amplitud intercuartil	4
Asimetría	3.690
Curtosis	16.296

TABLA 19. INFUSION DE INSULINA RECIBIDA (HRS)

Percentiles						
5	10	25	50	75	90	95
5.70	11.00	18.00	26.00	36.50	46.60	64.30

TABLA 20. UTI (DÍAS)

Percentiles						
5	10	25	50	75	90	95
1.00	1.00	2.00	3.00	6.50	16.40	21.50

ALGORITMO 1. PROTOCOLO DE MANEJO PARA PACIENTES ADULTOS CON CAD.

