



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

“EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES PREDICTIVOS DE
MORTALIDAD EN PACIENTES CON CETOACIDOSIS
DIABÉTICA Y ESTADO HIPEROSMOLAR
HIPERGLUCÉMICO”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. ANGÉLICA ARREDONDO MARTÍNEZ

PROFESOR TITULAR:

DR. FRANCISCO RUIZ MAZA

ASESOR:

DR. ALEJANDRO CAÑIZARES MACIAS



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

2010



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.



HOSPITAL ESPAÑOL

**“EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD
EN PACIENTES CON CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y ESTADO
HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO”**

Dirigida por:
Dr. Alejandro Cañizares Macías

Profesor Titular de Curso de Medicina Interna
Dr. Francisco Ruiz Maza

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Dr. Alfredo Sierra Unzueta

Dr. Alfredo Felipe Sierra Unzueta
Jefe de Enseñanza Hospital Español de México
Jefe de Servicio de Terapia Intensiva
Hospital Español de México

Dr. Francisco Miguel Marcos Ruiz Maza
Profesor Titular de Curso de Medicina Interna
Jefe de Servicio de Nefrología
Hospital Español de México

Dr. Raymundo Rodríguez Sandoval
Profesor de Curso de Medicina Interna
Jefe de Servicio de Infectología
Hospital Español de México

Dr. Eduardo Edmundo Reynoso Gómez
Profesor de Curso de Medicina Interna
Jefe de Servicio de Hematología
Hospital Español de México

Dr. Manuel Fernández Valiñas
Profesor de Curso de Medicina Interna
Jefe de Servicio de Medicina Interna
Hospital Español de México

Dr. Alejandro Cañizares Macías
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
Hospital Español de México
Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología
Hospital Español de México

Dra. Angélica Arredondo Martínez
Médico Residente de Cuarto año de Medicina Interna
Hospital Español de México

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer principalmente a Carlos, mi esposo, por su incondicional apoyo, cariño, cuidado, dedicación y paciencia.

A mis papás, Oscar e Isabel, también por su dedicación, constante preocupación y por siempre dar un excelente ejemplo de vida, a mi hermana Lorena por su comprensión, por hacerme reír y por su siempre bien recibida honestidad.

A mis mejores amigos, Rodrigo, Chivis, Ana, Vero y Cristina por sus consejos y por la amistad que ha complementado mi vida.

A mis maestros, Dr. Ruiz Maza, Dr. Cañizares, Dr. Shiraishi, Dra. Carrillo, Dr. Rodríguez, Dr. Reynoso, Dr. Fernández Valiñas y Dra. Troitiño por dar un gran ejemplo en nuestra profesión, por la enseñanza de 4 años y no todas las veces sólo académica.

ÍNDICE

I.	ANTECEDENTES	
	1. Diabetes Mellitus en México y en el mundo	1
II.	MARCO TEÓRICO	
	1. Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar	4
	2. Factores precipitantes en crisis hiperglucémicas	7
	3. Epidemiología de Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar	10
	4. Factores predictivos de mortalidad en Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar Hiperglucémico	14
III.	JUSTIFICACIÓN	18
IV.	HIPÓTESIS	19
V.	OBJETIVOS	
	1. Objetivos Principales	20
	2. Objetivo Secundario	20
VI.	MÉTODO Y SELECCIÓN DE PACIENTES	
	1. Tipo de Estudio	21
	2. Población de Estudio.	21
	3. Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación.	21
	4. Metodología.	22
VII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
	1. Variables.	23
	2. Análisis Estadístico Epidemiológico.	23
	3. Análisis Estadístico de Correlación de Variables.	23
VIII.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	
	1. Descripción y análisis de resultados por edad y sexo.	24
	2. Descripción y análisis de resultados por tipo de crisis hiperglucémica.	26
	3. Descripción de resultados por tipo de DM y tiempo de evolución	26
	4. Descripción de comorbilidades previas al ingreso.	28
	5. Descripción de factores precipitantes de crisis hiperglucémicas	29
	6. Mortalidad en la población estudiada.	31
	7. Correlación de variables: pH, Osmolaridad, HCO ₃ y edad contra mortalidad.	32
IX.	DISCUSIÓN.	33
X.	CONCLUSIONES.	42
XI.	BIBLIOGRAFÍA.	43

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO

Dra. Angélica Arredondo Martínez (*), Dr. Alejandro Cañizares Macías (**)

* Residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna.

** Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna y Endocrinología del Hospital Español de México.

I. ANTECEDENTES

1. DIABETES MELLITUS EN MÉXICO Y EN EL MUNDO

Diabetes Mellitus (DM) se refiere a un grupo de desórdenes metabólicos que comparten un fenotipo de hiperglucemia. Existen distintos tipos de DM y son causados por una interacción compleja de genética y factores ambientales. Dependiendo de la etiología de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia incluyen; secreción disminuida de insulina, utilización disminuida de glucosa y una producción aumentada de glucosa. Las consecuencias metabólicas asociadas a la DM causan cambios patofisiológicos secundarios en múltiples órganos y sistemas que se convierten en una carga para el paciente y para el sistema de salud.

La DM es actualmente una de las enfermedades crónicas no transmisibles más comunes en las sociedades contemporáneas, la cuarta causa muerte en la mayoría de los países desarrollados ⁽¹⁴⁾ y epidemia en muchas naciones en desarrollo o recientemente industrializadas.

En 1985 la OMS estimó la existencia de 30 millones de personas con diabetes. Diez años después el número alcanzó 135 millones. Actualmente existen más de 171 millones de diabéticos en el mundo y se esperan alrededor de 366 millones para el año 2030. La prevalencia de DM en el mundo se encuentra entre el 2 y 6% de la población. Entre 1995 y 2025 se ha estimado un incremento de 35% en la prevalencia. Predomina el sexo femenino y es más frecuente en el grupo de edad de 45 a 64 años ^(7,20,26,29).

Las prevalencias más altas del mundo se observan en el Medio Oriente, principalmente en Chipre (13%) y Líbano (13.7%), el incremento global esperado en éstos países para el 2025 es de 38%. El incremento mayor en la prevalencia se observa en China (68%) e India (59%). En Fiji (10.1%) se observó la prevalencia más alta en el grupo de islas y otros países asiáticos. Los países africanos cuentan con prevalencias entre 9% y 1.6% se espera un incremento de 3 a 8 millones de casos para 2025. En Latinoamérica y el Caribe la prevalencia global es de 5.7%; para el año 2025 se espera en 8.1%. La prevalencia más alta se encuentra en Uruguay 8.1%. El país latinoamericano con mayor incremento en la prevalencia es México (7.7% - 12.3%) y en el mundo es India. ⁽⁷⁾ En éste año 2010, los cinco países con el mayor número de habitantes con DM son: India (50.8 millones), China (43.2 millones), Estados Unidos (26.8 millones), Rusia (9.6 millones) y Brasil (7.6 millones). ⁽¹⁴⁾

En México, desde 1940 la diabetes ya se encontraba dentro de las primeras 20 causas de mortalidad, con una tasa de 4.2 por 100 000 habitantes. Pese a ello, se la consideraba una enfermedad poco frecuente (1% de la población adulta). Las consecuencias de la enfermedad crecieron a partir de 1970, cuando la diabetes ocupó el 15° lugar como causa de muerte. Diez años después ocupó el noveno lugar y para 1990 alcanzó el cuarto lugar como causa de mortalidad general.

A partir de 2000, la diabetes es la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres (después de la cardiopatía isquémica, enfermedad resultante muchas veces de la diabetes). Contrario a lo observado con otras afecciones (como la cirrosis hepática), la tasa de mortalidad por DM aumentó desde el año 2000 al 2003. Por ejemplo, en las mujeres, la tasa se incrementó 17.1% (de 51.2 a 61.8 por 100,000 habitantes) y en los hombres el ascenso fue de 22.2% (de 42.2 a 51.6 por 100,000 habitantes). En 2003, la diabetes representó 12.6% de todas las muertes ocurridas en el país, y la edad promedio al morir fue de 66 años. ⁽¹⁵⁾

De acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA), la prevalencia de DM en hombres y mujeres adultos de más de 20 a 103 años fue de 7.5%, lo que representa que poco más de 3.6 millones de adultos padecen ésta enfermedad. La frecuencia fue apenas mayor en mujeres (7.8%) que en los hombres (7.2%). La prevalencia aumentó en relación directa con la edad; de hecho; en México, la diabetes afecta a uno de cada cuatro individuos mayores de 60 años. De conformidad con la información de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT), la prevalencia aumentó a 14%, lo que representa un total de 8 millones de personas con diabetes. (7,14,15)

En la población urbana la prevalencia fue significativamente mayor (8.1%) que en la población rural (6.5%). La frecuencia de DM es mayor en la población con menor índice de escolaridad (9.9% contra 4.4% respecto del grupo de mayor escolaridad) y en la de menor ingreso (8.1% contra 6.9 a 7.1% en grupos con ingresos mayores).

Los costos indirectos y directos de la enfermedad son de 330 y 100 millones de dólares anuales. La mayor parte de los costos asociados a la atención de pacientes diabéticos corresponden a los gastos por hospitalización, que representan entre 30 y 65% del total. Sólo una pequeña fracción de los afectados acude regularmente a los servicios de salud y de éstos entre 25 y 40% tienen un control metabólico adecuado de la enfermedad.

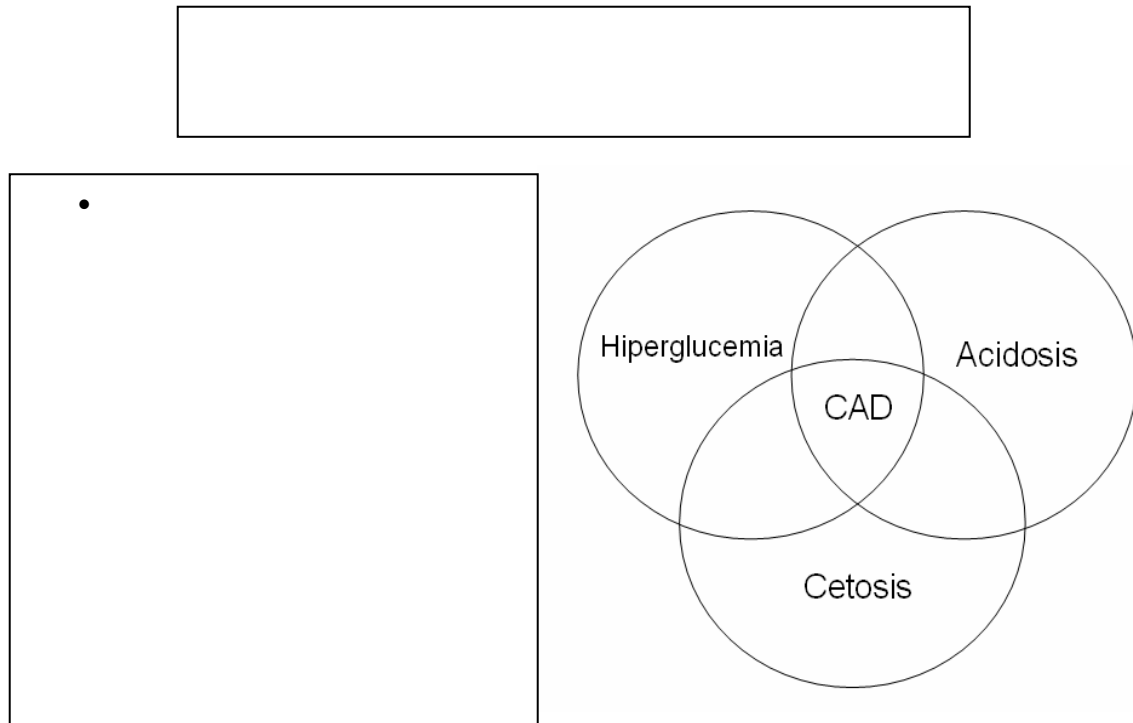
II. MARCO TEÓRICO

1. CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y ESTADO HIPEROSMOLAR.

La Cetoacidosis Diabética (CAD) y el Estado Hiperosmolar Hiperglicémico (EHH) son las dos complicaciones agudas más serias de la Diabetes Mellitus; aparecen en el extremo de la descompensación diabética. Estas emergencias hiperglicémicas son importantes causas de morbilidad y mortalidad en pacientes diabéticos a pesar de los avances médicos; del mejor entendimiento de su patogénesis y del acuerdo general en cuanto a su diagnóstico y tratamiento. La mayoría de los pacientes que desarrollan CAD padecen DM tipo 1; sin embargo los pacientes con DM tipo 2 están también en riesgo de presentarla durante periodos de estrés catabólico como trauma, cirugía o infección. (3, 12) El EHH se presenta principalmente en individuos con DM tipo 2.

Aunque hay diferencias importantes entre la patogénesis de CAD y EHH, los mecanismos básicos subyacentes son un relativo o absoluto déficit de insulina; aumento de la concentración sérica de hormonas contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento); depleción de volumen y anomalías en el equilibrio electrolítico y ácido-base. Estas alteraciones conllevan a un aumento en la producción hepática y renal de glucosa (gluconeogénesis y glucogenólisis) y a una pobre utilización de glucosa en los tejidos periféricos; lo que resulta en hiperglicemia y en cambios paralelos de la osmolaridad sérica. La combinación de deficiencia de insulina y del aumento de la concentración de las hormonas contrarreguladoras lleva a la liberación de ácidos grasos libres a la circulación desde el tejido adiposo (lipólisis) y a una incontrolada oxidación hepática de ácidos grasos hacia la producción de cuerpos cetónicos (β -hidroxibutirato, acetona, y acetoacetato), lo que resulta en cetonemia y acidosis metabólica. (2, 3, 10, 12). La hiperglicemia y la cetonemia están asociados con glucosuria y cetonuria; ambas producen diuresis osmótica e hipovolemia; con una disminución consecuente del filtrado glomerular, además hay pérdida de sodio, potasio, fósforo y otros electrolitos.

La cetoacidosis diabética consiste en una triada bioquímica; hiperglicemia, cetonemia y acidosis metabólica. Ver Figura 1. Como se observa en la figura, cada una de estas características por sí solas pueden ser causadas por otras condiciones metabólicas. (3)



El Estado Hiperosmolar Hiperglucémico (antes llamado Coma hiperglucémico hiperosmolar o estado hiperglucémico hiperosmolar no cetósico), refleja: alteraciones en el sensorio que puede incluir coma; cierto grado de cetosis que se puede determinar mediante la prueba de nitroprusiato sódico¹; (el concepto que se tenía antes de que la cetosis es rara en el EHH es incorrecta) (3), hiperglucemia e hiperosmolaridad. El grado de osmolaridad correlaciona significativamente con el grado de conciencia del paciente (3, 17). CAD y EHH difieren en la magnitud de la deshidratación, del grado de cetosis y de acidosis.

¹ **Prueba de Duncan o de Nitroprusiato sódico.** Consiste en mezclar polvo de nitroprusiato sódico con suero del paciente; en busca de cetosis. Los cuerpos cetónicos que identifica ésta prueba son acetoacetato y cetonas únicamente (no identifica β -hidroxibutirato). La prueba se hace con 4 diluciones; es positiva si el nitroprusiato mezclado con el suero del paciente se torna morado.

Las características clínicas y de laboratorio, así como los criterios diagnósticos de la Cetoacidosis Diabética y del Estado Hiperosmolar hiperglucémico se resumen en la Tabla 1.

La cetoacidosis diabética es un estado proinflamatorio que produce radicales libres de oxígeno que son indicativas de estrés oxidativo. Se ha demostrado que existen niveles elevados de citocinas proinflamatorias y de marcadores de peroxidación lipídica, así como de factores de riesgo cardiovascular (inhibidor del activador de plasminógeno) y Proteína C Reactiva, que regresan a sus valores normales con el tratamiento con insulina y con la remisión de la hiperglucemia. (1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos y Déficit totales de agua y electrolitos en Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar Hiperglucémico.				
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN	CETOACIDOSIS DIABETICA			ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCEMICO
	Leve	Moderada	Severa	
Glucosa plasmática mg/dl	> 250	> 250	> 250	> 600
pH arterial	7.25 – 7.30	7.0 - < 7.24	< 7.00	> 7.30
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15 -18	10 - <15	< 10	> 15
Cetonas urinarias ¹	Positivas	Positivas	Positivas	Escasas
Cetonas séricas ¹	Positivas	Positivas	Positivas	Escasas
Osmolaridad sérica efectiva ²	Variable	Variable	Variable	> 320
Anion Gap ³	> 10	> 12	>12	Variable
Estado de conciencia	Alerta	Alerta o Somnoliento	Estupor/Coma	Variable
Déficits de agua y electrolitos				
Agua Total (L)	6			9
Agua (mL/kg) *	100			100 – 200
Na + (mEq/kg)	7 – 10			5 – 13
Cl - (mEq/kg)	3 – 5			5 – 15
K + (mEq/kg)	3 – 5			4 – 6
PO4 (mmol/kg)	5 – 7			3 – 7
Mg ++ (mEq/kg)	1 – 2			1 – 2
Ca ++ (mEq/kg)	1 – 2			1 – 2

¹ Prueba de Nitroprusiato de Sodio (Prueba de Duncan).

² Cálculo de Osmolaridad sérica: $2(\text{Na}^+ \text{ medido (mEq/L)} + \text{glucosa (mg/dl)})/18 = \text{mOsm/kg}$.

³ Cálculo de Anion Gap: $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- \text{ (mEq/L)}) \text{ Normal} = 12 \pm 2$.

* por kg de peso corporal.



2. FACTORES PRECIPITANTES EN CRISIS HIPERGLUCÉMICAS.

El factor precipitante de crisis hiperglucémicas más frecuente es la infección, aunque estudios recientes resaltan que la suspensión del tratamiento, o las dosis inadecuadas del mismo son también factores que se están identificando como precipitantes frecuentes. En un 20-25% de los casos, las infecciones son la primera manifestación de DM no diagnosticada.

Hasta un 20% o 30% de los individuos que llegan a un hospital con una crisis hiperglucémica no tienen el diagnóstico previo de Diabetes Mellitus. (3) (20), y alrededor del 30% de los pacientes geriátricos de 65 años o más que se presentan con EHH tampoco se conocen diabéticos (4).

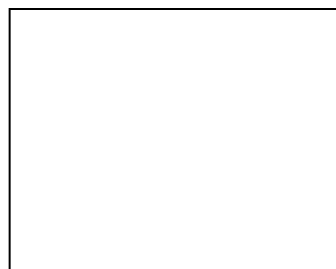
La cetoacidosis diabética es la manifestación inicial de diabetes mellitus en el 20% de los pacientes adultos, y el EHH del 7 al 17%. En pacientes con diagnóstico previo de DM, los factores precipitantes de CAD incluyen: infecciones, enfermedades previas agudizadas, estrés psicológico, y pobre adherencia terapéutica. La Tabla 2 resume los factores precipitantes de CAD en varios estudios (3,19). Las infecciones son el factor precipitante más frecuente en CAD y EHH, CAD con un 30 a 50% de los casos (12, 4, 3), y EHH con un 30 a 60% (12, 8), de éstas las infecciones de vías urinarias y la neumonía son las de mayor prevalencia (3) en ambas. Otras condiciones agudas que precipitan CAD y EHH incluyen; evento vascular cerebral, abuso de alcohol o drogas, inadecuada adherencia terapéutica, pancreatitis, tromboembolia pulmonar, infarto al miocardio y trauma; anomalías endócrinas, el uso de algunos medicamentos (que afectan el metabolismo de los carbohidratos) como esteroides, tiazidas, fenitonina, bloqueadores de canales de calcio, agonistas adrenérgicos, α y β - bloqueadores y pentamidina. Ver Tabla 3. Ocurre que en los pacientes geriátricos diabéticos las crisis se precipitan por que el cuidador ignora los signos de descompensación, el paciente es incapaz de hidratarse por sí mismo de la manera adecuada; (mecanismo de la sed afectado, inmovilización, etc.) y por abuso de diuréticos. (3, 4).

Tabla 2. Factores Precipitantes en Cetoacidosis Diabética							
Lugar de estudio. Fechas.	Número de Casos	Infección	Enfermedad Cardiovascular	Mal apego al tratamiento	Debut	Otras condiciones	Desconocido
Frankfurt, Alemania. Petzold et al, 1971	472	19	6	38	+ ¹	+	+
Birmingham, UK Soler et al, 1968 - 1972	258	28	3	23	+	+	+
Erfurt, Alemania Panzram, 1970-71	133	35	4	21	+	+	+
Basel, Switzerland Berger et al, 1968-78	163	56	5	31	+	+	+
Rhode Island, Faich et al, 1975-79	153	43	-	26	+	+	+
Memphis, TN. Kitabchi et al, 1974-85	202	38	-	28	22	10	4
Atlanta, GA Umpierrez et al, 1993-1994	144	28	-	41	17	10	4
Bronx, NY Nyenwe et al, 2001-2004	219	25	3	44	25	12	15
La información está dada en porcentajes a excepción del trabajo de Nyenwe et al, en donde la enfermedad por debut no estuvo incluida como porcentaje.							
¹ + Indica que no hubo información para éste rubro; por lo tanto, el total es menor a 100%.							
<i>Tomado de: Kitabchi, Abbas E. et.al. Management hyperglycemic crises in patients with diabetes, Technical Review. Diabetes Care. 2001; 24 No 1, 130-153.</i>							

Álvarez Torrecilla y cols., establecen en su estudio realizado en el Distrito Federal que la etiología infecciosa es el factor precipitante más frecuente en la población mexicana en un 43%, seguida de la intoxicación alcohólica en un 22.6%. La etiología infecciosa incluyó en orden de importancia a la infección de vías urinarias, posteriormente a las infecciones respiratorias, y posteriormente a las infecciones de tejidos blandos. (36).

El reciente inicio de uso de bombas de infusión de insulina (de acción corta), se ha asociado con una mayor frecuencia de eventos de CAD; dos veces más frecuente que con el tratamiento tradicional de inyección de insulina varias veces al día. (18). En pacientes jóvenes con DM tipo 1 y problemas psicológicos complicados con desórdenes de la alimentación es un factor contribuyente para las Cetoacidosis Diabéticas de repetición 20%. Del 2 al 10% de los casos de CAD permanece sin factor predisponente identificado. Siempre debe investigarse el factor desencadenante de la crisis hiperglucémicas, ya que la corrección de los mismos contribuye a una mejor evolución clínica.

Tabla 3. Factores Precipitantes para Estado Hiperosmolar Hiperglucémico
ENFERMEDADES
Infección (32 a 60%)
Neumonía
Infección de Vías Urinarias
Sepsis
Evento Vascular Cerebral
Infarto al Miocardio
Pancreatitis Aguda
Tromboembolia Pulmonar Aguda
Obstrucción Intestinal
Diálisis peritoneal
Trombosis Mesentérica
Insuficiencia renal
Golpe de Calor
Hipotermia
Hematoma Subdural
Quemaduras
Endocrinopatías: Acromegalia, Tirotoxicosis, Síndrome de Cushing y Diabetes previamente no diagnosticada
FARMACOS
Bloqueadores β -Adrenérgicos
Bloqueadores de canales de calcio
Clorpromazina
Clortalidona
Cimetidina
Diazóxido
Diuréticos
Acido Etacrínico
Agentes inmunosupresores
Loxapina
Fenitoína
Propranolol
Esteroides
Nutrición paraenteral total



3. EPIDEMIOLOGÍA DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO.

La cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglucémico son dos causas importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus, éstas condiciones son prevenibles si se informa correctamente al paciente y si se tiene rápido acceso a la atención médica.

La descripción documentada más antigua de diabetes se encontró en un papiro egipcio en el año de 1552 d.c. En 1886, Dreshfeld escribió la primera descripción de cetoacidosis diabética en la literatura médica moderna. En 1971, Roger Unger describió a la cetoacidosis diabética como un desorden bihormonal en la que coexistía deficiencia de insulina y un exceso de glucágon. Antes del descubrimiento de la insulina por el Dr. Frederick Banting en 1921, la mortalidad de la CAD era del 100% (10). Después de éste gran descubrimiento y la institución del tratamiento con insulina, la mortalidad empezó a descender significativamente; hasta menos del 50%; y después bajó hasta menos del 20% con la incorporación de antibióticos y la hidratación agresiva al tratamiento. En la década de 1950, la mortalidad de los pacientes con CAD tratados con altas dosis de insulina bajó hasta menos del 10% (23).

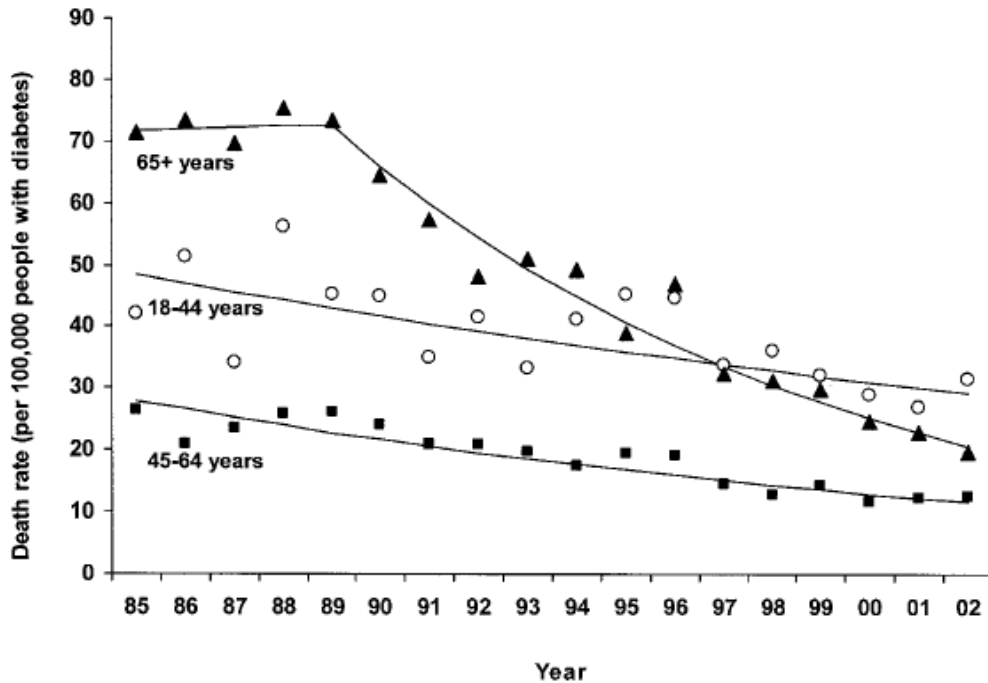
La incidencia actual estimada para CAD en estudios poblacionales en Estados Unidos es de 4.6 a 8 episodios por año por cada 1000 pacientes con diabetes (3,18,20,21). Se estima que en los pasados dos años, las hospitalizaciones por CAD han aumentado significativamente. Actualmente, la cetoacidosis diabética es el diagnóstico de alta en el 4 a 9% de los pacientes diabéticos. Según el estudio de Álvarez Torrecillas y cols en el Servicio de Medicina Interna de los hospitales del Distrito Federal; Hospital General de Ticomán, Hospital General Balbuena y Hospital General Xoco, establecen en su investigación “Causas principales para desarrollo de crisis hiperglucémicas en pacientes con diabetes mellitus en la Secretaría de Salud del Distrito Federal” que la cetoacidosis diabética se presenta en un 10.3 a 14.6 de cada 1,000 diabéticos hospitalizados por año, y se presenta más frecuentemente en el sexo masculino (36).

La incidencia del Estado Hiperosmolar Hiperglucémico es difícil de determinar ya que no existen estudios poblacionales y por las múltiples patologías previas que se encuentran en los pacientes con éste diagnóstico. En general se estima que la tasa de hospitalizaciones por EHH es menor que para CAD y es menor al 1% de los internamientos de los pacientes diabéticos, con una incidencia de 17.5 episodios por 100,000 personas por año. (12,16, 3, 21.).

De acuerdo con el Dr. Jing Wang en Estados Unidos (25), que estudió la mortalidad en pacientes con CAD y EHO en un periodo de 17 años, establece en su investigación que la tasa de mortalidad ha disminuido substancialmente entre 1985 y 2002; de 42.4 a 23.8 por 100,000 personas con diabetes; una disminución de 4.4% por año. Esta disminución en la tasa de mortalidad incluye a todos los grupos de edad y a todas las razas. Ver Figura 2.

De acuerdo con Kitabchi y cols (1) en Estados Unidos, actualmente la tasa de mortalidad en pacientes con cetoacidosis diabética es menor al 5% en centros hospitalarios con experiencia en el tratamiento de crisis hiperglucémicas, mientras que la mortalidad para estado hiperosmolar hiperglucémico permanece alrededor del 11%. Otros autores, como Chiasson Jean Louis y cols (24) de Canadá establecen la tasa de mortalidad para CAD del 4 al 10%, mientras que para EHH varía entre el 10% y el 50%.

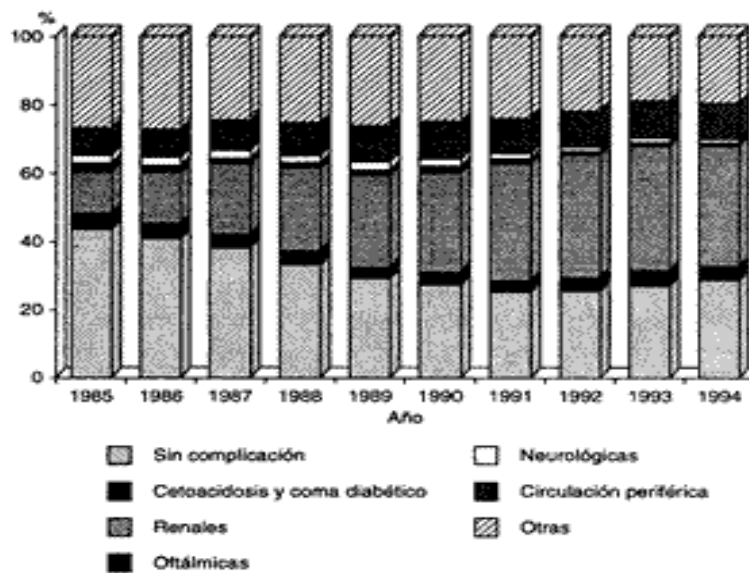
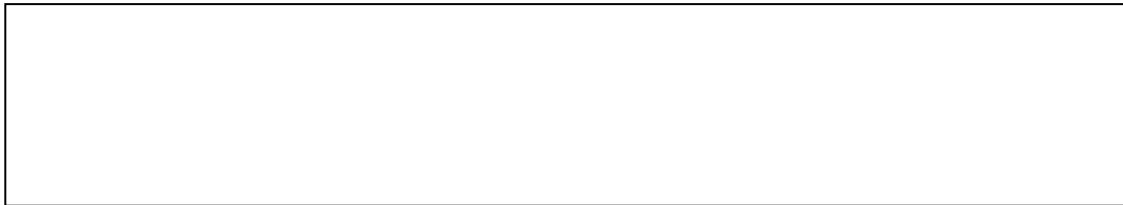
La mayor mortalidad para EHH que para CAD puede ser explicada por la mayor prevalencia de EHH en pacientes ancianos. Sin embargo, cuando la mortalidad se estratifica por edad, no hay diferencia significativa en el tipo de crisis hiperglucémica (4); ya que la tasa de mortalidad para EHH en pacientes menores de 75 años es de alrededor 10%, como ya se había mencionado, de 19% en pacientes de entre 75 y 84 años y del 35% en pacientes mayores de 85 años. En cuanto a CAD, la mortalidad es de 8% en pacientes de 60 a 69 años, de 27% en pacientes de 70 a 79 años y del 33% en pacientes mayores de 80 años (26). Por lo tanto, a mayor edad; mayor mortalidad.



Desgraciadamente en México no se han realizado grandes estudios poblacionales actuales en cuanto a la incidencia y mortalidad de las crisis hiperglucémicas, los únicos estudios encontrados son el del Lic. Jorge Escobedo de la Peña, publicado en Salud Pública en 1996, de la División de Epidemiología del Instituto Mexicano del Seguro Social ⁽¹⁶⁾ y el de Álvarez Torrecilla en el Distrito Federal ⁽³⁶⁾, los resultados de incidencia del segundo autor ya fueron expuestos anteriormente.

De acuerdo con la publicación de Escobedo de la Peña, la mortalidad por Diabetes Mellitus ha mostrado una tendencia ascendente en la segunda mitad de éste siglo, probablemente como consecuencia de una mayor ocurrencia del padecimiento. En este estudio se analizó la información disponible para el IMSS en el periodo de 1985 a 1994. En la figura 3 se señala la tasa de incidencia de

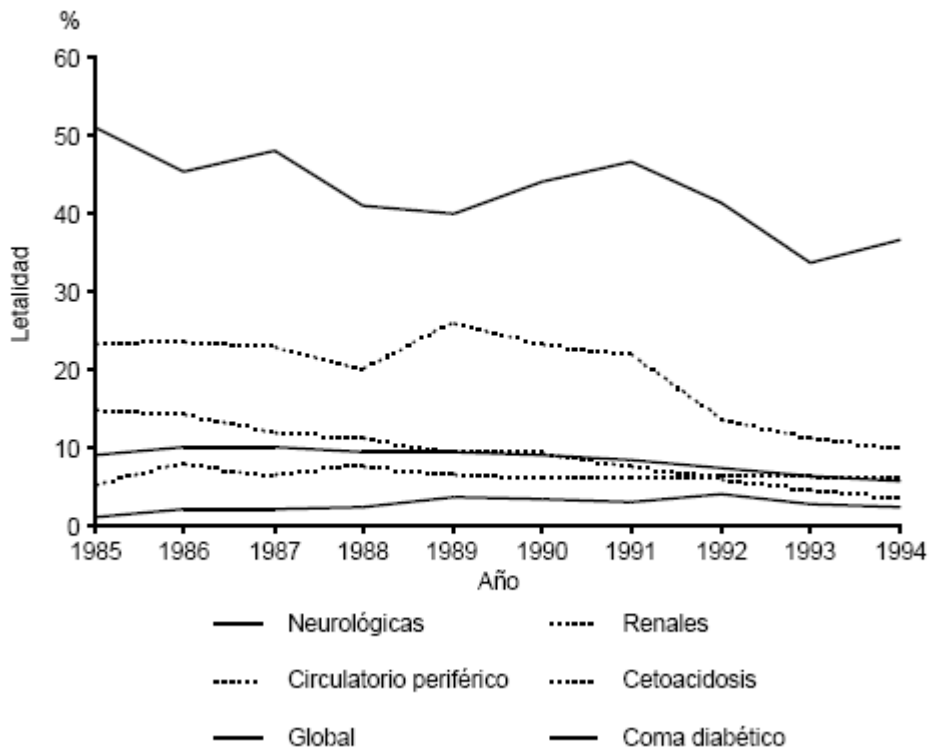
Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar en la población derechohabiente del IMSS, con una tasa de 43% en 1985, mostrando un decremento hasta del 23% en 1990, y un 30% en 1994.



La mortalidad por complicaciones de DM disminuyó notablemente durante el periodo de estudio, independientemente del tipo de complicación; ver figura 4. El descenso más importante se observó en la mortalidad por Estado Hiperosmolar (“Coma Diabético”), al pasar de poco más del 50% en el primer año de observación a cerca del 36% al final del periodo. La letalidad por Cetoacidosis también descendió ostensiblemente, ya que en el último año es de menos de la mitad de la que se observaba al inicio.

El Dr. Sansores y cols, del Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, de la Universidad Autónoma de Yucatán, menciona en su publicación Características clínico-epidemiológicas de las complicaciones agudas de la

diabetes mellitus, en el 2005 que se estima que en los hospitales generales de México, el 10% de los pacientes que ingresan con descontrol glucémico manifiestan crisis hiperglucémicas (28).



4. FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD EN CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO.

Hay muchos estudios que relatan su experiencia en cuanto a características clínicas, descripciones epidemiológicas, factores precipitantes, tratamiento, etc de las crisis hiperglucémicas; sin embargo hay poca información en cuanto a factores predictivos de mortalidad en Estado Hiperosmolar Hiperglucémico y Cetoacidosis Diabética, a continuación mencionaré algunos de los estudios en donde se menciona éste tema.

Gregg D. Stoner del Colegio de Medicina de la Universidad de Illinois, menciona en su publicación que la edad, el grado de deshidratación, la inestabilidad hemodinámica, la gravedad de los factores precipitantes y el grado del estado de conciencia son poderosos factores predictivos de mortalidad. (8)

Kitabchi E. Abbas y cols, de la American Diabetes Association también establecen que la deshidratación severa, junto con edad (> 50 años) y la presencia de las comorbilidades que ésta conlleva son factores pronósticos de mortalidad; mencionan también que la hipotermia, cuando está presente es un factor adverso para la supervivencia. (2, 3, 29)

Antonia O Ogbera y cols, del Hospital Universitario de Nigeria mencionan que una evolución corta de Diabetes Mellitus se asocia con altas tasas de mortalidad en pacientes que se presentan con una crisis hiperglucémica, comparados con aquéllos que tienen una evolución larga del padecimiento; esto es probablemente secundario a que los pacientes que tienen una “evolución corta”, en realidad son pacientes diabéticos de más tiempo que no tenían hecho el diagnóstico, que no llevaban tratamiento y que ya tienen complicaciones crónicas al momento del ingreso. En su estudio “Clinical features, predictive factors and outcome of hyperglycaemic emergencies in a developing country”, encontró que el pie diabético, la edad avanzada y que la concurrencia con hipertensión son factores estadísticamente significativos para mortalidad en crisis hiperglucémicas. (9)

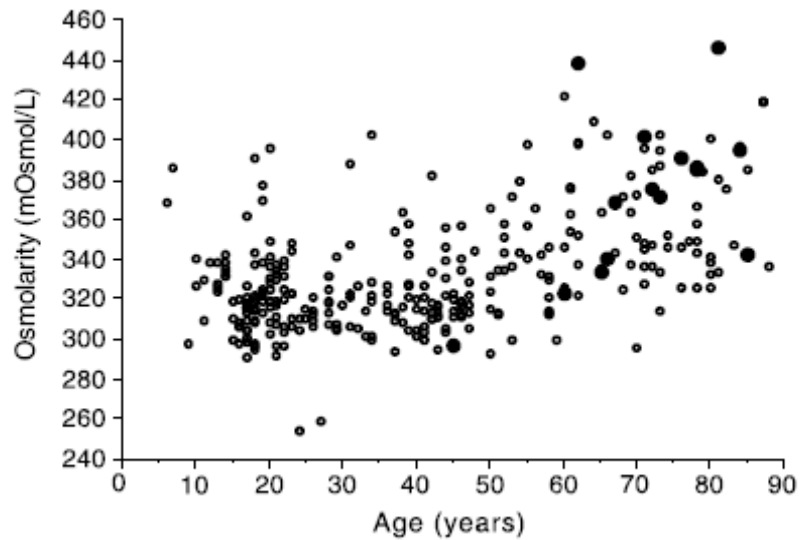
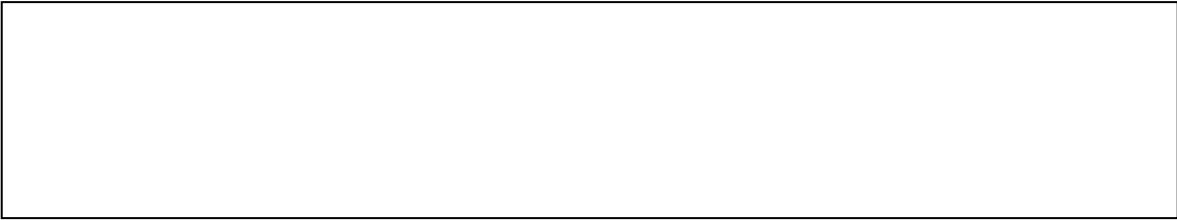
Segado Soriano y cols, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, establecen en su trabajo “Cetoacidosis diabética en un departamento de urgencias” que hay tres factores de mal pronósticos relacionados de forma significativa con la mortalidad: edad > 80 años, pH < 7.30 y glucemia > 700 mg/dl. (6).

Uno de los trabajos que más información aporta sobre los factores predictivos de mortalidad en cuanto a edad y parámetros bioquímicos es el estudio que realizaron Maclsaac R.J. y cols en el Centro Médico Austin en Melbourne, Australia; titulado “Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and

hiperosmolar diabetic emergencies” (26). Es un estudio retrospectivo en un hospital de referencia de tercer nivel en Australia, en donde analizaron 312 admisiones a hospitalización con crisis hiperglucémicas, en el periodo comprendido entre 1986 y 1999. Utilizaron análisis multivariable (regresión logística) para analizar la asociación entre entidades clínicas y bioquímicas (factores predictivos) con mortalidad. Los factores predictivos analizados fueron edad, tipo de crisis hiperglucémica, pH arterial, osmolaridad sérica, glucosa y electrolitos séricos. De éstos solo la edad y la osmolaridad fueron estadísticamente significativos como predictivos de mortalidad; en particular en aquellos pacientes con > 65 años y con osmolaridad > 375 mOsmol/L. Ver Figura 5. Las otras variables bioquímicas no alcanzaron significancia estadística.

Otro estudio que aporta información en cuanto a los factores predictivos de mortalidad es el realizado por Stephanie T. Chung y cols en el Hospital Universitario de las Indias del Oeste, en Mona, Jamaica, titulado “Predictors of hyperglycaemic crisis and their associated mortality in Jamaica” (20). Se trata también de un estudio retrospectivo, en donde analizaron a 180 pacientes que cumplían criterios según la ADA² para CAD y EHH, en el periodo comprendido de 1998 a 2002. Para el análisis estadístico utilizaron la prueba de Chi cuadrada, y la prueba de correlación de Spearman. Las variables analizadas fueron edad, edad avanzada al momento del diagnóstico de DM, presencia de infección, la presencia de comorbilidades, y estado de conciencia alterado. Los resultados que obtuvieron revelaron que la mortalidad aumentaba significativamente con la edad avanzada, en especial con pacientes > 50 años. En el análisis multivariado únicamente el estado de conciencia alterado fue significativo como factor predictivo de mortalidad en CAD y EHH. La presencia de infección, las comorbilidades subyacentes y la edad avanzada al momento del diagnóstico de DM no tuvieron significancia estadística.

² American Diabetes Association.



Todos los trabajos antes citados, establecen a la edad avanzada es un factor predictivo de mortalidad. Los otros factores, como la osmolaridad sérica, pH, nivel de glucosa, de electrolitos séricos, el estado de conciencia alterado, comorbilidades asociadas, factores precipitantes, etc., han tenido resultados diversos en cada estudio. Se exponen en las siguientes hojas los resultados del estudio que da lugar al presente trabajo.

III. JUSTIFICACIÓN

La Cetoacidosis Diabética y el Estado Hiperosmolar Hiperglucémico son dos complicaciones agudas y graves de la Diabetes Mellitus.

Diversos estudios realizados principalmente en Estados Unidos, demuestran que a mayor edad de presentación de la crisis hiperglucémica existe una mayor mortalidad; como ya se había mencionado, la tasa de mortalidad para EHH en pacientes menores de 75 años es de alrededor 10%, de 19% en pacientes de entre 75 y 84 años y del 35% en pacientes mayores de 85 años. En cuanto a CAD, la mortalidad es de 8% en pacientes de 60 a 69 años, de 27% en pacientes de 70 a 79 años y del 33% en pacientes mayores de 80 años.

Sin embargo hay pocos estudios concluyentes que demuestran que existen otros factores predictivos de mortalidad además de la edad; entre los que más se han mencionado se encuentran:

- Grado de deshidratación,
- Inestabilidad hemodinámica,
- Estado de alerta alterado
- Gravedad de la causa precipitante,
- Hipotermia,
- pH arterial menor a 7.30,
- Glucosa mayor de 700 mg/dl
- Osmolaridad sérica mayor de 375mOsm/L, y
- Grado de alteración electrolítica

Establecer si la edad de presentación en la población del Hospital Español o si ciertos factores bioquímicos al momento del diagnóstico de una emergencia hiperglucémica son predictivos de mortalidad, permitirá un mejor pronóstico para los pacientes que las presentan.

Se ha establecido en estudios poblacionales en Estados Unidos que la incidencia de la Cetoacidosis Diabética es de 4.6 a 8 episodios por año por cada 1000 pacientes con diabetes; y la incidencia de Estado Hiperosmolar Hiperglucémico es de 17.5 episodios por cada 100,000 personas por año. Desgraciadamente, en México no existen estudios que establezcan la incidencia de éstas complicaciones; tampoco hay estudios que describan la edad de presentación, los factores precipitantes, y las comorbilidades más frecuentes en los individuos que las padecen.

IV. HIPÓTESIS

El presente estudio pretende demostrar la relación entre la edad del paciente al momento de presentar una emergencia hiperglucémica con la variable mortalidad, estableciendo la edad como un factor predictivo de mortalidad.

- A mayor edad del paciente al momento de la presentación de la emergencia hiperglucémica mayor riesgo de mortalidad.

Además pretende establecer la misma relación con los siguientes factores bioquímicos al momento de la presentación: pH arterial, bicarbonato sérico, y osmolaridad calculada; estableciendo éstos parámetros como predictivos de mortalidad.

- A menor pH sérico mayor riesgo de mortalidad.
- A menor bicarbonato sérico mayor riesgo de mortalidad.
- A mayor osmolaridad calculada mayor riesgo de mortalidad.

V. OBJETIVOS

1. OBJETIVOS PRINCIPALES:

- Demostrar que la edad avanzada al momento de la presentación es el principal factor predictivo de mortalidad en Cetoacidosis Diabética y en Estado Hiperosmolar Hiperglucémico en la población estudiada del Hospital Español de México.
- Determinar si el pH arterial, el bicarbonato sérico o la osmolaridad calculada son factores predictivos de mortalidad en Cetoacidosis Diabética y en Estado Hiperosmolar Hiperglucémico en la población estudiada del Hospital Español de México.

2. OBJETIVO SECUNDARIO:

- Describir la prevalencia, los datos epidemiológicos, las comorbilidades, el tipo de Diabetes Mellitus y su tiempo de evolución al momento de la presentación, así como los factores precipitantes en la población con Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar Hiperglucémico del Hospital Español de México.

VI. MÉTODO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

1. TIPO DE ESTUDIO.

La presente investigación es un estudio de tipo observacional, transversal y retrospectivo.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se estudiaron todas las hojas de ingreso de urgencias y los expedientes de los pacientes que se hospitalizaron a través del Servicio de Urgencias del Hospital Español de México con diagnóstico de Estado Hiperosmolar Hiperglucémico y Cetoacidosis Diabética en un periodo de cinco años, comprendidos del 2005 al 2009.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes que hayan ingresado a hospitalización a través del Servicio de Urgencias con diagnósticos de Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar Hiperglucémico.
- Ambos sexos.
- Rango de edad de entre 17 y 100 años
- Expediente completo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que se hospitalizaron a través del Servicio de Urgencias, cuyo diagnóstico no cumplió con los criterios de Cetoacidosis Diabética o Estado Hiperosmolar Hiperglucémico de la Asociación Americana de Diabetes.
- Parámetros de laboratorio incompletos.
- Pacientes que no hayan aceptado la hospitalización.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Expediente clínico incompleto o depurado.

4. METODOLOGÍA

Con la autorización de las autoridades correspondientes se tomaron los datos de los pacientes evaluados en el Servicio de Urgencias con diagnósticos de CAD y EHH. Posteriormente se consultó el expediente clínico de cada paciente para obtener los datos necesarios; epidemiológicos, y de laboratorio.

Se utilizó una tabla para la concentración de datos que incluye expediente, edad, sexo, tipo de crisis hiperglicémica, tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus, comorbilidades previas, factor precipitante de la crisis, glucosa sérica, pH arterial, bicarbonato sérico, electrolitos séricos completos, nitrógeno de urea, examen general de orina, el resultado de la prueba de nitroprusiato sódico, estado de conciencia y defunción si es que la hubo. Con estos datos se aplicaron las fórmulas correspondientes para obtener la Osmolaridad Calculada y el Anion Gap, dichas fórmulas se citan posteriormente.

Una vez obtenidos dichos datos, se corroboró el diagnóstico de Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar Hiperglucémico según los criterios dictados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) anteriormente citados en el presente trabajo. Aquéllos pacientes que no cumplieron con los criterios, o cuyo expediente no contaba con todos los datos de laboratorio necesarios fueron excluidos.

- Osmolaridad Calculada: $2(\text{Na}) + \text{glucosa sérica}/18 + \text{BUN}/2.8$
Valor normal: 285 +/- 5 mOsm/L
- Sodio Corregido (Nac): Agregar 1.6 mEq de Sodio por cada 100mg de glucosa sérica por arriba de 100 mg/dl al valor de Sodio medido.
- Anion Gap: $[\text{Na} - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^+)]$
Valor normal: 8-10 mEq/L

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

VARIABLES

Se utilizaron las variables edad, pH, Bicarbonato sérico (HCO_3) y Osmolaridad Calculada como variables independientes y Mortalidad como variable dependiente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO EPIDEMIOLÓGICO

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para establecer la información epidemiológica de la población estudiada. Las variables analizadas son: edad, sexo, tipo de Diabetes Mellitus, tiempo de evolución de la misma, las comorbilidades al momento de la presentación y el factor precipitante de la crisis hiperglucémica.

Para realizar éste análisis se utilizó una tabla de datos, hoja de cálculo de Excel como fuente de recolección de datos. Los datos fueron graficados con el programa de cómputo Excel para Windows Vista.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE CORRELACIÓN DE VARIABLES

Se utilizó la prueba Análisis Multivariado (regresión por pasos) de las variables independientes contra la variable dependiente para comprobar la hipótesis y se corroboró su correlación en Análisis Univariado (correlación lineal simple). Se tomó una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Se utilizó para el cálculo y análisis de correlación de variables de ésta investigación el Software Estadístico Minitab 13.1.

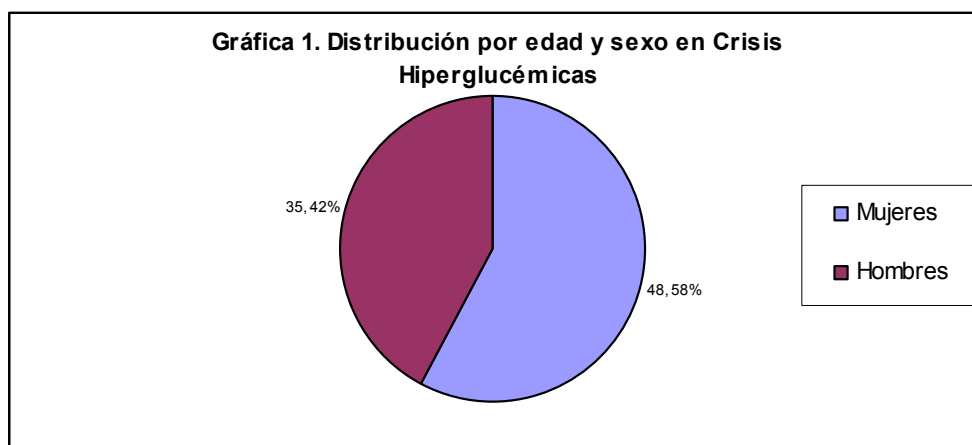
VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el período de 5 años comprendido entre 2005 y 2009 ingresaron a hospitalización a través del Servicio de Urgencias un total de 24,082 pacientes. Del total de éstos pacientes, únicamente 123 fueron diagnosticados con crisis hiperglucémicas. Se revisaron los 123 expedientes, de éstos 40 fueron excluidos ya que; 19 de ellos no cumplieron criterios para CAD y EHH según la ADA; 13 porque no se contaban con estudios de laboratorio completos; y finalmente 8 expedientes fueron depurados. Por lo tanto, el número total de pacientes estudiados fue de 83.

La prevalencia de las crisis hiperglucémicas en el Hospital Español es del 0.005, es decir el 0.5% o 5 de cada 1,000 pacientes que se hospitalizan por urgencias lo presentan.

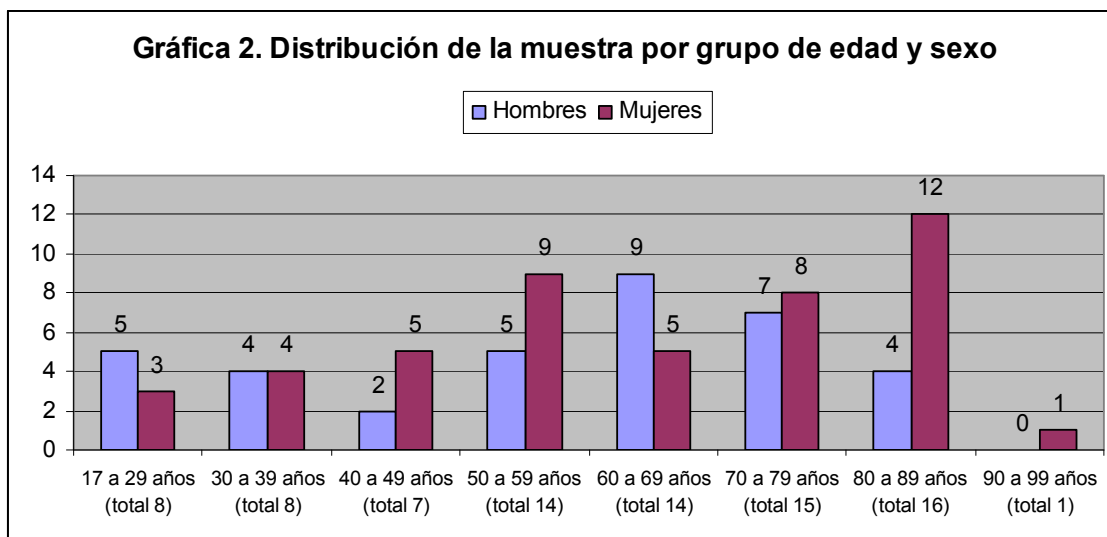
1. DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS POR EDAD Y SEXO

De los 83 pacientes de la muestra, 48 fueron mujeres y 35 hombres. Se encontró entonces, que los eventos hiperglucémicas fueron más frecuentes en mujeres en comparación a los hombres, con una relación masculino – femenino de 0.72 : 1. Ver Gráfica 1.



Para describir a la población según la edad, se clasificó a los pacientes en los siguientes grupos: (Ver Gráfica 2).

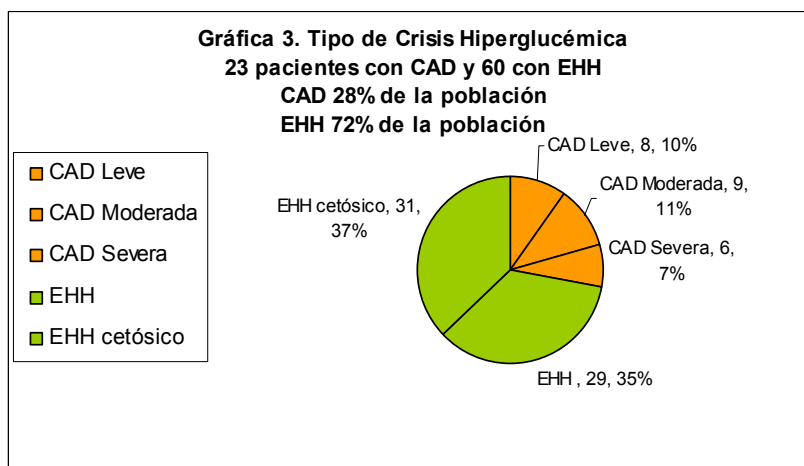
TABLA 4. GRUPO DE EDAD	NÚMERO DE PACIENTES
17 a 29 años	8
30 a 39 años	8
40 a 49 años	7
50 a 59 años	14
60 a 69 años	14
70 a 79 años	15
80 a 89 años	16
90 a 99 años	1



Encontrando que el grupo de edad más frecuente de presentación con crisis hiperglucémicas en la población estudiada fue de 80 a 89 años, en segundo lugar el grupo de pacientes entre 70 a 79 años, y en tercer lugar a los pacientes entre 50 y 69 años. El promedio de edad en ésta población fue de 60.12 años +/- 20.23; con un rango de edad de 17 a 98 años. En Cetoacidosis Diabética la edad promedio fue de 50 +/- 23 años y en Estado Hiperosmolar Hiperglucémico fue de 63.8 +/- 17 años.

2. DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS POR TIPO DE CRISIS HIPERGLUCÉMICA

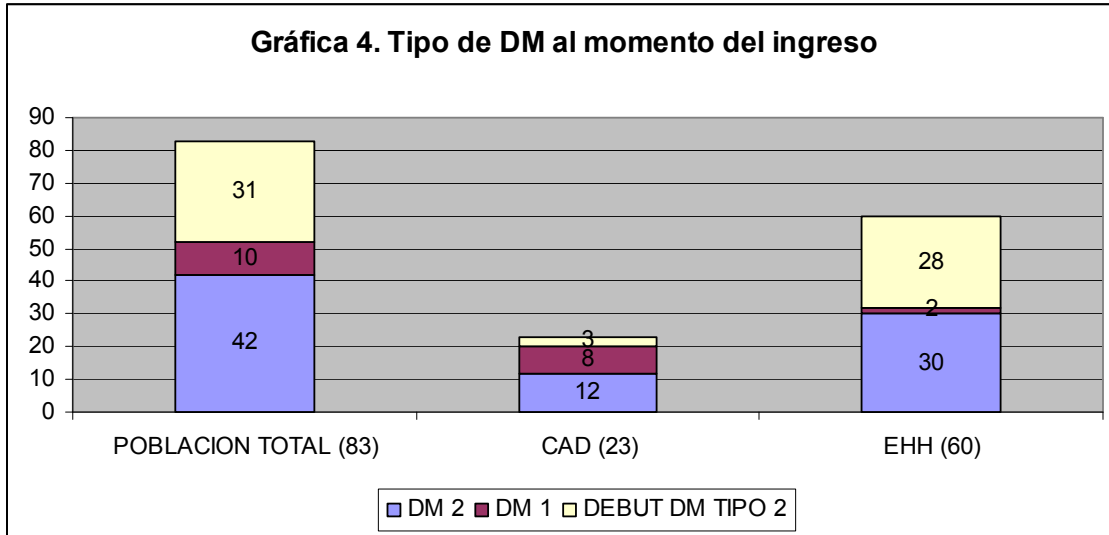
Se clasificó a los pacientes según el tipo de Emergencia Hiperglucémica al momento de la presentación como Cetoacidosis Diabética o como Estado Hiperosmolar Hiperglucémico. De los 83 pacientes analizados, 23 cumplieron criterios para CAD y 60 para EHH. De los 23 pacientes con CAD, 8 presentaron CAD Leve, 9 CAD Moderada y 6 CAD Severa. De los 60 pacientes con EHH, 31 se presentaron con cierto grado de cetosis. (Gráfica 3).



La prevalencia para Cetoacidosis Diabética en nuestro hospital es de 0.00095, es decir que lo presentan 9.5 pacientes de cada 10,000 que ingresan a hospitalización a través de urgencias. La prevalencia para Estado Hiperosmolar Hiperglucémico es de 0.0024, es decir, que lo presentan 2.4 pacientes de cada 1,000 que se hospitalizan después de una valoración en urgencias.

3. DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS POR TIPO DE DIABETES MELLITUS Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN

De los 83 pacientes analizados, 42 se conocían con Diabetes Mellitus Tipo 2, 10 con Diabetes Mellitus tipo 1 y 31 se presentaron como Debut de DM. De los 23 pacientes con CAD, 12 tenían diagnóstico de DM tipo 2, 8 de DM tipo 1 y 3 fueron debut. Ninguno de los 3 pacientes que debutaron con CAD fue diagnosticado con DM tipo 1. De los 60 pacientes con EHH, 30 se conocían con DM tipo 2, 2 con DM tipo 1 y 28 de los pacientes debutaron con DM tipo 2. Ver Gráfica 4.



De los 3 pacientes que debutaron como diabéticos con el diagnóstico de CAD, el promedio de edad de presentación fue de 50 años (34, 51 y 65 años respectivamente). De los 28 pacientes que debutaron con DM con EHH, el promedio de edad fue de 58.6 años (rango de edad entre 19 y 98 años).

Para analizar el tiempo de evolución de la DM, se clasificó a los pacientes según la siguiente tabla:

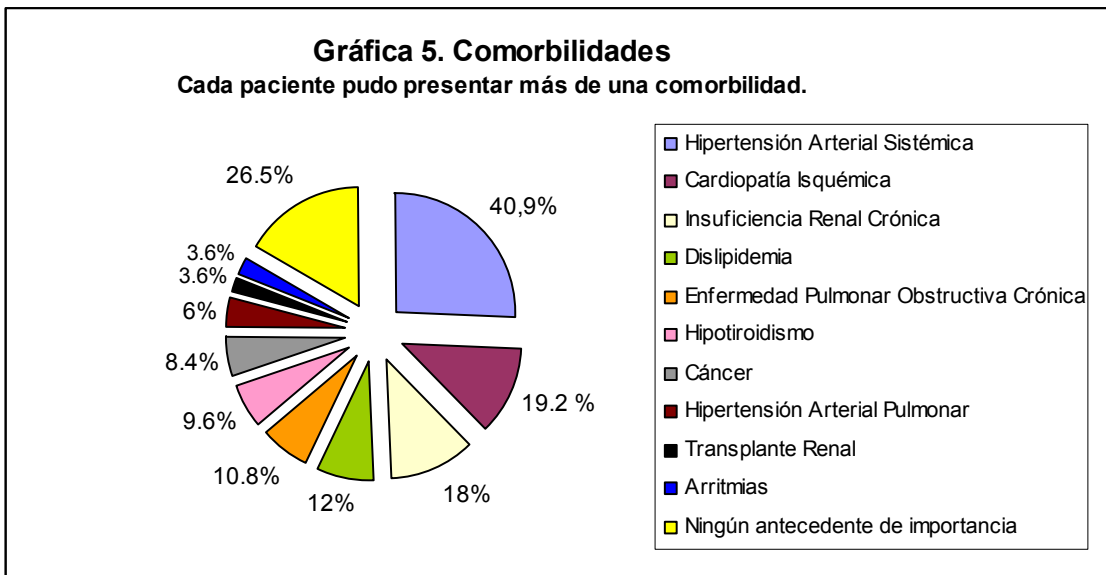
TABLA 5.

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DM	23 PACIENTES CON CAD	60 PACIENTES CON EHH	TOTAL DE PACIENTES
Debut	3	28	31
0 a 5 años	5	6	11
6 a 10 años	3	5	8
11 a 15 años	2	7	9
16 a 20 años	4	5	9
21 a 25 años	2	4	6
26 a 30 años	1	2	3
Más de 30 años	3	3	6

4. DESCRIPCIÓN DE COMORBILIDADES PREVIAS AL INGRESO

Se analizaron las comorbilidades previas más frecuentes que presentaban los pacientes al momento del ingreso, evidentemente cada paciente pudo presentar más de una enfermedad previa. Se describen en la siguiente tabla y en la Gráfica 5:

TABLA 6. COMORBILIDADES	NÚMERO DE PACIENTES QUE LAS PRESENTARON	PORCENTAJE
Hipertensión Arterial Sistémica	34	40.9%
Cardiopatía Isquémica	16	19.2%
Insuficiencia Renal Crónica	15	18%
Dislipidemia	10	12%
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	9	10.8%
Hipotiroidismo	8	9.6%
Cáncer	7	8.4%
Hipertensión Arterial Pulmonar	5	6%
Transplante Renal	3	3.6%
Arritmias	3	3.6%
Ningún antecedente de importancia	22	26.5%

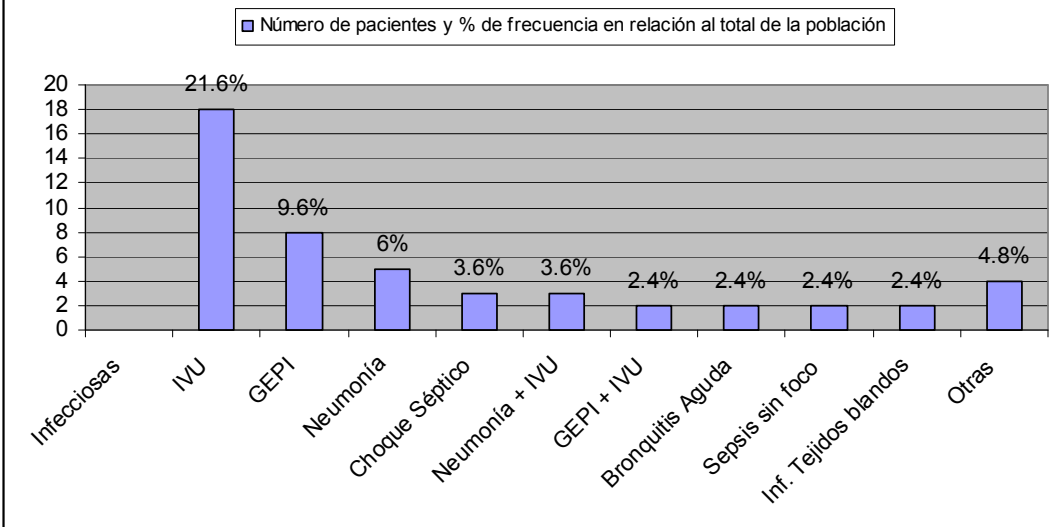


5. DESCRIPCIÓN DE FACTORES PRECIPITANTES DE CRISIS HIPERGLUCÉMICAS

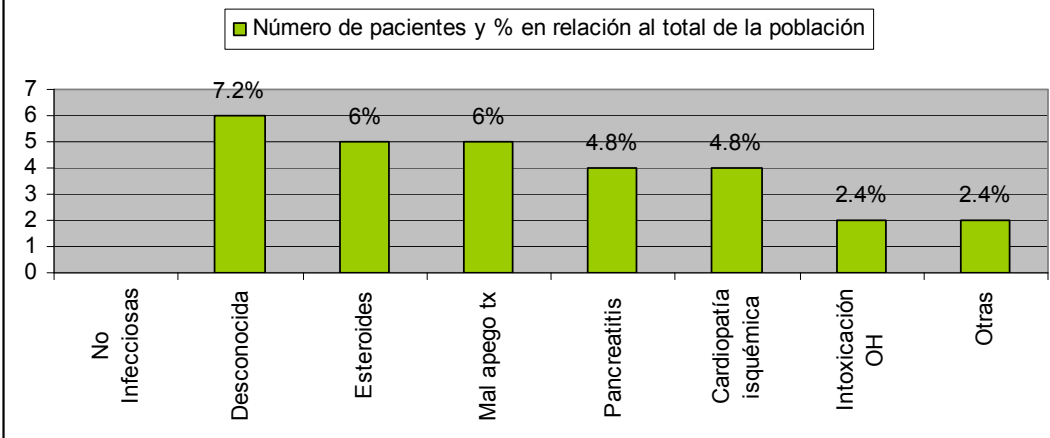
Se analizaron los factores precipitantes de las crisis hiperglucémicas para cada grupo (CAD y EHH); se dividieron en: causas infecciosas, causas no infecciosas y en causas infecciosas asociadas a no infecciosas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla (ver Gráficas 5.1, 5.2 y 5.3):

TABLA 7. FACTOR PRECIPITANTE	NÚMERO DE CASOS EN EHH	NÚMERO DE CASOS EN CAD	TOTAL DE NÚMERO DE CASOS	% TOTAL
CAUSAS INFECCIOSAS				
Infección de Vías Urinarias	13	5	18	21.6%
Gastroenteritis Infecciosa	3	5	8	9.6%
Neumonía	5	0	5	6.0%
Choque Séptico	2	1	3	3.6%
Neumonía + Infección de Vías Urinarias	3	0	3	3.6%
Gastroenteritis + Infección de Vías Urinarias	2	0	2	2.4%
Bronquitis Aguda	2	0	2	2.4%
Sepsis sin foco	2	0	2	2.4%
Infección de tejidos blandos	2	0	2	2.4%
Otras causas infecciosas	2	2	4	4.8%
CAUSAS NO INFECCIOSAS				
No se encontró causa	6	0	6	7.2%
Uso de esteroides	5	0	5	6.0%
Suspensión o mal apego al tratamiento	3	2	5	6.0%
Pancreatitis Aguda	3	1	4	4.8%
Cardiopatía Isquémica	2	2	4	4.8%
Intoxicación Etílica	2	0	2	2.4%
Otras no infecciosas	1	1	2	2.4%
CAUSAS INFECCIOSAS ASOCIADAS A CAUSAS NO INFECCIOSAS				
Infección de Vías Urinarias + Sangrado de Tubo Digestivo	1	1	2	2.4%
Infección de Vías Urinarias + Cardiopatía Isquémica	0	1	1	1.2%
Neumonía + Insuficiencia Cardíaca Congestiva	0	1	1	1.2%
Neumonía + Trombosis Mesentérica	0	1	1	1.2%
Neumonía + Sangrado de Tubo Digestivo	1	0	1	1.2%
	Total: 60	Total: 23	Total: 83	99.6%

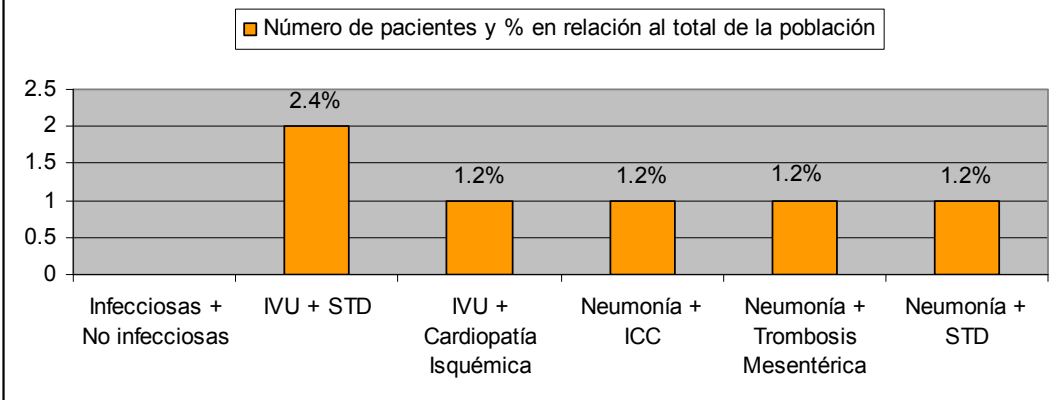
Gráfica 5.1. Factores precipitantes: CAUSAS INFECCIOSAS



Gráfica 5.2. Factores precipitantes: CAUSAS NO INFECCIOSAS

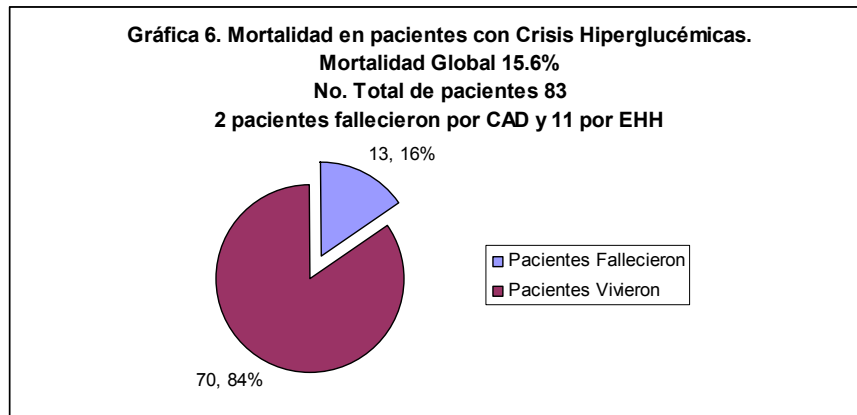


Gráfica 5.3. Factores precipitantes: CAUSAS NO INFECCIOSAS ASOCIADAS A CAUSAS INFECCIOSAS

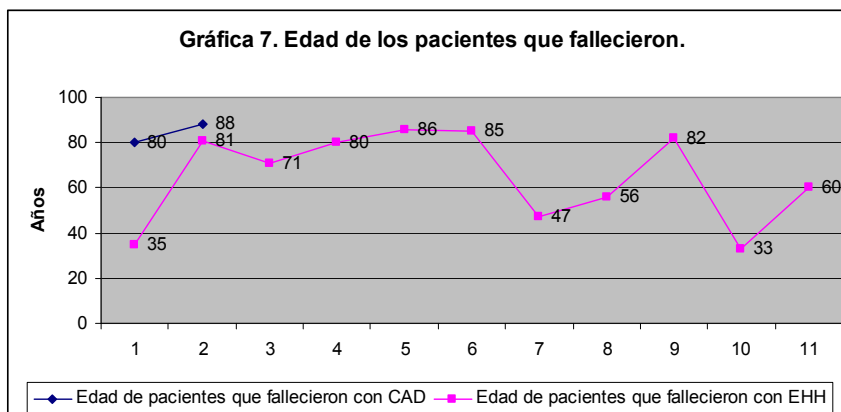


6. MORTALIDAD EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Se encontró que 13 pacientes de los 83 pacientes estudiados fallecieron; 3 durante las primeras 24 horas de la hospitalización y 8 durante la primera semana desde el ingreso. Obtuvimos una mortalidad global del 15.6%. La mortalidad en los pacientes con EHH fue del 18.33% (11 de 60 pacientes), y para CAD fue del 8.6% (2 de 23 pacientes).



11 de los 83 pacientes que fallecieron fueron diagnosticados con EHH, con una edad promedio de 65.09 años, con rango de edad de entre 35 a 86 años, 7 de los 11 pacientes fueron mayores de 60 años, y 5 de ellos mayores de 80 años. Este grupo de pacientes obtuvo un promedio de osmolaridad calculada de 389 mOsm/L, con rango de 320 a 449 mOsm/L. Únicamente 2 de los 23 pacientes con CAD fallecieron, ambos mayores de 80 años, con una edad promedio de 84 años, osmolaridad promedio de 316.5mOsm/L, pH promedio de 7.29 y HCO₃ promedio de 16.



7. CORRELACIÓN DE VARIABLES: pH, OSMOLARIDAD CALCULADA, HCO₃ Y EDAD CONTRA MORTALIDAD

Se clasificó a la población según el tipo de crisis hiperglucémica en 2 grupos: CAD y EHH; una vez hecho esto se utilizó la prueba de Análisis Multivariado (regresión por pasos) para analizar la correlación de las variables independientes (pH arterial, HCO₃ y osmolaridad calculada) con la variable dependiente (mortalidad) en los pacientes con CAD y posteriormente se hizo lo mismo para los pacientes con EHH.

Para los pacientes con EHH, se observó una correlación de la variable independiente Osmolaridad Calculada con la variable dependiente mortalidad y se encontró con significancia estadística; con un valor de p 0.030; en el resto de las variables independientes no encontramos correlación estadísticamente significativa. No hay correlación significativa entre edad y mortalidad para EHH.

Para los pacientes con CAD, se observó la mejor correlación de la variable independiente edad con la variable dependiente mortalidad y se encontró con significancia estadística; con valor de p 0.033. La correlación para el resto de las variables independientes no se encontró una significancia estadística.

Se realizó también el análisis de regresión por pasos a los dos grupos de pacientes juntos (EHH y CAD), y encontramos que la única variable con correlación significativa es Osmolaridad Calculada (p 0.013), seguido de la variable pH con una p de 0.37 (no significativa), y la edad con una p de 0.64 (no significativa).

IX. DISCUSIÓN

La Diabetes Mellitus es la enfermedad endócrina más frecuente y una de las enfermedades crónicas no transmisibles que más mortalidad y morbilidad causa en la sociedad contemporánea constituyéndose actualmente en un problema de salud pública en todo el mundo al extremo de ser caracterizada como una epidemia. La prevalencia mundial de DM alcanza entre el 2 y 6% de la población (29). En México la prevalencia de DM en adultos de más de 20 años alcanza un 7.5%, la frecuencia es mayor en mujeres con 7.8% que en hombres, 7.2%. La prevalencia aumenta en relación directa con la edad (7,14,15,20,26,29). Esta investigación analiza como ya se expuso anteriormente varios puntos en relación a las crisis hiperglucémicas en pacientes con DM.

Se encontró en ésta investigación, que la prevalencia de las crisis hiperglucémicas es de 0.005, es decir, 5 de cada 1,000 pacientes que se hospitalizan a través del servicio de urgencias las presentan. La incidencia actual descrita para CAD es de 4.6 a 8 episodios al año por cada 1000 pacientes con DM y para EHH la incidencia es de 17.5% por 100,000 personas al año (3,12,16,18,20,21). En éste trabajo encontramos una prevalencia para CAD de 9.5 pacientes por cada 10,000 pacientes, sensiblemente menor a la reportada, y para EHH encontramos que la prevalencia es mayor que la descrita en la literatura mundial con 2.4 pacientes por cada 1,000 hospitalizados.

Encontramos que las crisis hiperglucémicas se presentan con mayor frecuencia en mujeres; 58% (48 de 83 pacientes) que en hombres con un 42% (35 de 83 pacientes), esto difiere con lo reportado por Alvarez Torrecillas y cols en México, ya que ellos encontraron que las crisis son más frecuentes en el sexo masculino, con un 52.7% (36). Sin embargo nuestros resultados coinciden con lo mencionado en otras series, como la reportada por Segado Soriano en España en donde menciona que las crisis hiperglucémicas predominan en mujeres en un 73% (6). Chung y cols en Jamaica encontraron que la relación mujer/hombre fue de 1.1:1.0. (20)

En cuanto a la edad de presentación, encontramos que el grupo de edad que más presenta crisis hiperglucémicas es el de 80 a 89 años con un 19.2%, sin embargo, el grupo de entre 70 a 79 años tuvo un 18% y los de 50 a 59 y 60 a 69 años un 16.8%, porcentajes muy similares. Se concluye entonces que los grupos con mayor incidencia van de los 50 a los 89 años, con un pico de los 80 a los 89 años. Esto concuerda con lo reportado en otras series, en donde se establece que a mayor edad mayor riesgo de presentación de las crisis hiperglucémicas, específicamente a mayor edad, mayor riesgo de presentación de EHH. (4,11,34)

El promedio de edad de presentación en ésta serie es de 60.12 años +/- 20.23 años. La información reportada en otras series en cuanto a la edad promedio de presentación es similar a lo que se encontró en nuestra investigación. Segado Soriano en España reporta una edad promedio de 69 +/- 5 años (6), Chung y cols, reportaron una edad promedio de 53.6 años (20), y la reportada por Ogbera y cols fue de 53.9 +/- 14.4 años (9).

Cuando se analiza por separado la edad promedio de CAD y de EHH, encontramos que para CAD es menor con 50 +/- 23 años y para EHH es de 63.8 +/- 17 años. Lo anterior coincide con algunas series, ya que hablan de 63 años como edad promedio de presentación para EHH, y en general el promedio de edad de presentación de CAD es menor en comparación con EHH. (4,11, 34).

El Estado Hiperosmolar Hiperglucémico fue la crisis hiperglucémica más frecuentemente observada en la población del Hospital Español con un 72.2%; es decir con 60 de los 83 pacientes incluidos en ésta serie. Únicamente 27.7%; 23 de los 83 pacientes, se presentaron con Cetoacidosis Diabética, esto es diferente a lo reportado en muchas series mundiales, en donde la CAD es la crisis hiperglucémica más frecuente (12,16, 3, 21.).

La población de nuestro hospital es predominantemente geriátrica, lo que los predispone a más comorbilidades, mayor riesgo de no detección a tiempo de un descontrol, lo que conlleva a un mayor grado de deshidratación e hiperglucemia (1,2,5,8,26). De hecho, de los 60 pacientes con diagnóstico de EHH, 31 se presentaron con cetosis no acidótica; Mac Isaac menciona en sus investigaciones, que hasta el 30% de los pacientes con crisis hiperglucémicas se presentan con un estado mixto. (26)

Del total de pacientes analizados, 62.6% (52 pacientes) se conocían con DM, 42 (50%) diagnosticados con DM tipo 2 y 10 (12%) con DM tipo 1, sin embargo 31 pacientes, es decir el 37.3% debutaron o ignoraban el diagnóstico de DM al momento del ingreso a urgencias. Chung y cols así como Wilks y cols., establecen que alrededor de la tercera parte de los pacientes que acuden a un servicio de urgencias con una crisis hiperglucémica no tienen diagnóstico previo de DM; por lo tanto, lo encontrado en éste estudio correlaciona con lo mencionado con otros autores (20,33). Esto es particularmente evidente para el grupo de EHH, ya que de los 60 pacientes, 30 (50%) se conocían con DM 2, únicamente 2 con DM tipo 1 y 28 no refirieron antecedente de la enfermedad. Todos los pacientes que debutaron con EHH fueron diagnosticados como diabéticos tipo 2. Para el grupo con CAD únicamente 3 debutaron con DM al momento del ingreso; y los 3 fueron diagnosticados con DM tipo 2, dos de los pacientes fueron mayores de 50 años y uno con 34 años.

El porcentaje más alto de pacientes, el 13.2%, refirieron una evolución de DM de entre 1 mes a 5 años, 10.8% de los pacientes una evolución de entre 11 y 15 años y otro 10.8% de 16 a 20 años. 7.2% de los pacientes mencionaron una evolución de más de 30 años. Algunos autores mencionan que a menor tiempo de evolución de la DM, mayor número de crisis hiperglucémicas, en particular de EHH, y que a mayor evolución de DM menor frecuencia de hospitalizaciones y de mortalidad (9).

Se analizaron también las comorbilidades más frecuentes que presentaron los pacientes con diagnóstico de crisis hiperglucémicas. Cada paciente pudo presentar más de una, y la más frecuente fue Hipertensión Arterial Sistémica con un 40.9%, lo que coincide con la información descrita en la literatura, posteriormente la Cardiopatía Isquémica con un 19.2% y la Insuficiencia Renal Crónica con un 18%. Es importante mencionar que el 26.5% de los pacientes analizados no tenían ninguna comorbilidad de importancia al momento del ingreso. O Ogbera y cols reportan a la Hipertensión Arterial Sistémica como la comorbilidad más frecuente en los pacientes con crisis hiperglucémicas con un 30.6% (9).

Las infecciones son la causa precipitante más frecuente de crisis hiperglucémicas analizadas en ésta investigación; encontramos que en el 59.03% del total de la población se identificó una infección como factor precipitante. En el 56% de los pacientes diagnosticados con CAD (13 pacientes) el factor precipitante fue infeccioso y en el 60% (36 pacientes) de los que tuvieron EHH. Lo anterior concuerda con lo descrito en numerosas series mundiales, (como se menciona en la Tabla 2); en general se ha descrito que en CAD de un 30 a un 50% de los casos el factor precipitante es infeccioso y en EHH de un 30 a un 60% (1,2,3,4,6,8,9,10,12,19,20,26,36).

La causa infecciosa más frecuente que encontramos en éste estudio para EHH fue la infección de vías urinarias con 13 pacientes; 21.6% del total de los pacientes con EHH, y el 36.1% de aquéllos diagnosticados con causa infecciosa. La neumonía también resultó ser un factor precipitante relativamente frecuente entre los pacientes con EHH, con un total de 5 pacientes; un 8.3% del total de pacientes con EHH y representando el 13.8% de los pacientes EHH con causa infecciosa asociada.

Las causas más frecuentes para CAD fueron infección de vías urinarias y gastroenteritis infecciosa, ambas con 5 pacientes cada una, es decir un 21.7% del total de los pacientes con CAD y el 38.4% de los pacientes cuyo factor precipitante fue infeccioso.

Según lo descrito en la literatura, los factores precipitantes infecciosos más frecuentes son la infección de vías urinarias y la neumonía para ambos tipos de crisis hiperglucémicas. Otras series describen la gastroenteritis infecciosa como primera causa desencadenante en CAD. (1,3,4,8,12,19,20,26,36). Alvarez Torrecilla y cols., establecen en su estudio realizado en el Distrito Federal que la etiología infecciosa es el factor precipitante más frecuente en la población mexicana en un 43%, seguida de la intoxicación alcohólica en un 22.6%. La etiología infecciosa incluyó en orden de importancia a la infección de vías urinarias, posteriormente a las infecciones respiratorias, y finalmente a las infecciones de tejidos blandos. (36). Los resultados de nuestra serie coinciden con lo reportado en los múltiples estudios citados; las infecciones más frecuentemente observadas en nuestra población fueron; infección de vías urinarias, neumonía y gastroenteritis infecciosa.

Otras condiciones que precipitan CAD y EHH mencionados en numerosas series son diversas causas no infecciosas; mal apego al tratamiento; evento vascular cerebral, abuso de alcohol, pancreatitis, cardiopatía isquémica, pancreatitis aguda y uso de ciertos medicamentos (ya antes mencionados) (1,2,3,4,8,12,24). En ésta investigación se encontró que el 33.7% del total de pacientes estudiados se presentó con una causa no infecciosa como factor precipitante (28 pacientes).

Los factores precipitantes no infecciosos más frecuentes para los pacientes con CAD fueron; mal apego al tratamiento y cardiopatía isquémica con un 33.33% cada uno (2 pacientes cada uno de un total de 6 con factor precipitante no infeccioso), pancreatitis aguda con 16.6% e insuficiencia cardíaca congestiva también con 16.6%. Para EHH fue el uso crónico de esteroides con un 22.7%, mal apego terapéutico y pancreatitis aguda con un 13.6% cada una, y finalmente cardiopatía isquémica e intoxicación etílica, ambas con un 9%.

Algunos autores mencionan que de un 20 a un 40% de los pacientes que se presentan con crisis hiperglucémicas son causadas por un tratamiento inadecuado o por pobre adherencia terapéutica, porcentajes muy por arriba de lo reportado en ésta investigación (4). Los esteroides fueron los medicamentos que más precipitaron crisis en nuestra población, diferente a lo reportado en la literatura, en donde los diuréticos son los más asociados; hasta en un 19% (4). Alvarez Torrecilla (36), menciona a la intoxicación alcohólica como el factor precipitante no infeccioso más frecuente en la población mexicana, causa que observamos poco en éste estudio.

En los pacientes EHH no se identificó un factor precipitante en el 27.2%, es un porcentaje alto; las distintas series mundiales no reportan una cifra tan alta; lo que nos lleva a concluir que se debe realizar un mejor esfuerzo diagnóstico de la causa precipitante en nuestro hospital.

En ésta serie se encontró una mortalidad global del 15.6% que representa a un total de 13 pacientes. La mortalidad entre los pacientes con CAD fue de 8.6% (2 de 23 pacientes) y para los pacientes con EHH fue de 18.33% (11 de 60 pacientes). La edad promedio de los fallecidos por EHH fue de 65.09 años, 5 de éstos pacientes fueron mayores de 80 años. Los dos pacientes que fallecieron por CAD eran mayores de 80 años. Kitabchi y cols en Estados Unidos (1,2,3) reportan una tasa de mortalidad global para CAD menor al 5% y para EHH del 11%, sin embargo, otros autores como Chiasson y cols (24) de Canadá establecen una tasa de mortalidad para CAD del 4 al 10% y para EHH de entre el 10 y el 50%. A primera vista parecería que nuestros porcentajes de mortalidad están muy por arriba de lo descrito por centros especializados en tratamiento de crisis hiperglucémicas. Sin embargo, también se ha descrito por otros autores como Jason L. y cols en Estados Unidos (4) que cuando la mortalidad se estratifica por edad, la tasa de mortalidad varía; ya que la tasa de mortalidad para EHH en pacientes menores de 75 años es de alrededor 10%, de 19% en pacientes de entre 75 y 84 años y del 35% en pacientes mayores de 85 años, estableciendo así

que a mayor edad mayor riesgo de mortalidad. En cuanto a CAD, la mortalidad es de 8% en pacientes de 60 a 69 años, de 27% en pacientes de 70 a 79 años y del 33% en pacientes mayores de 80 años. De ésta manera, y tomando en cuenta que 5 de los 11 pacientes que fallecieron por EHH en nuestra población fueron mayores de 80 años corresponde con el 19% reportado en la literatura. La mortalidad de nuestra población entre los pacientes con CAD fue de 8.6%, muy por debajo del 33% de lo reportado por Jason L. y cols.

Como ya se mencionó anteriormente en éste trabajo, el objetivo principal de ésta investigación es demostrar que la edad avanzada al momento presentación de la crisis hiperglucémica es el principal factor predictivo de mortalidad en CAD y EHH; además pretendo determinar si el pH arterial, el bicarbonato sérico o la osmolaridad calculada son también factores predictivos de mortalidad para CAD y EHH. Para esto se clasificó a la población según el tipo de crisis hiperglucémica y se aplicó la prueba de análisis de regresión por pasos para analizar la correlación de las variables independientes (pH arterial, HCO_3 y osmolaridad calculada) con la variable dependiente (mortalidad), se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

- Para los pacientes EHH, se observó una correlación estadísticamente significativa con un valor de p 0.030 entre las variables osmolaridad calculada y mortalidad. Es decir, **a mayor Osmolaridad Calculada existe un mayor riesgo de mortalidad.**

El análisis multivariado descartó a la edad, al pH arterial y al bicarbonato como factores predictivos de mortalidad para pacientes con Estado Hiperosmolar Hiperglucémico en ésta investigación, ya que se obtuvieron valores de $p > 0.05$.

Se observó que la cifra de osmolaridad a partir de la cual la mortalidad aumenta es de 380mOsm/L.

- Para los pacientes con CAD, se observó una correlación estadísticamente significativa con un valor de $p = 0.033$ entre las variables edad y mortalidad. Es decir, **a mayor edad al momento de la presentación de CAD existe un mayor riesgo de mortalidad.**

El análisis multivariado descartó al pH arterial, al bicarbonato sérico y a la osmolaridad calculada como factores predictivos de mortalidad para pacientes con Cetoacidosis Diabética en éste estudio, ya que se obtuvieron valores de $p > 0.05$.

Se observó que los pacientes con 80 años o más, son los que correlacionan con una mayor mortalidad.

Con lo anterior, se establece que la hipótesis principal planteada en ésta investigación; “*A mayor edad del paciente al momento de la presentación de la emergencia hiperglucémica mayor riesgo de mortalidad*”; es únicamente cierta para los pacientes con Cetoacidosis Diabética. De ésta manera se establece a la edad avanzada al momento del diagnóstico de una CAD como un factor predictivo de mortalidad.

Por otro lado, de las hipótesis secundarias planteadas: “*1. A menor pH sérico mayor riesgo de mortalidad; 2. A menor bicarbonato sérico mayor riesgo de mortalidad; y 3. A mayor osmolaridad calculada mayor riesgo de mortalidad*”, es únicamente cierta la tercera y sólo para los pacientes con Estado Hiperosmolar Hiperglucémico según los resultados del análisis de regresión por pasos. Por lo tanto se descarta al pH arterial, y al bicarbonato sérico al momento del ingreso como factores predictivos de mortalidad.

Hay relativamente escasa información publicada en cuanto a factores predictivos de mortalidad en Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar. Sin embargo, autores como Kitabchi E. Abbas y cols de la ADA (1,3,19), y Stephanie T. Chung en Jamaica (20), establecen en sus investigaciones que la edad avanzada,

específicamente mayores de 50 años es un factor que predispone a mayor mortalidad en pacientes con crisis hiperglucémicas. Otros autores, como Segado Soriano y cols, en Madrid ⁽⁶⁾ establece que hay 3 factores de mal pronóstico relacionados con la mortalidad; edad > 80 años, pH arterial < 7.30 y glucemia > 700 mg/dl. Los resultados que obtuvimos de éste trabajo concuerdan con lo mencionado por éstos autores únicamente con la variable edad.

El trabajo realizado por Maclsaac R.J. y cols ⁽²⁶⁾ en el Centro Médico Austin en Melbourne, Australia, concluye que la edad avanzada > 65 años y una osmolaridad de > 375 mOsm/L son variables que correlacionan con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con crisis hiperglucémicas. También descarta en su investigación, al igual que en nuestro trabajo, al pH arterial como factor predictivo de mortalidad.

El valor de osmolaridad sérica que se correlacionó con una mayor mortalidad en el presente trabajo; ≥ 380 mOsm/L es prácticamente igual a lo que encontraron Maclsaac y cols ⁽²⁶⁾.

Aunque se cuente con escasa información escrita a nivel mundial, los resultados de nuestra investigación, concuerdan con algunos resultados de investigación realizadas en otros hospitales del mundo.

X. CONCLUSIONES

Las crisis hiperglucémicas representan una mortalidad significativa en la población de nuestro hospital; se debe tomar en cuenta que la mayoría de los pacientes son geriátricos; pacientes con gran número de comorbilidades que ensombrecen el pronóstico. Lo antes mencionado justifica al Estado Hiperosmolar como la crisis hiperglucémica más frecuentemente diagnosticada. Los diversos factores precipitantes deben alertar a los médicos al pronto diagnóstico y un adecuado tratamiento. Se identificaron a la osmolaridad calculada elevada y a la edad avanzada como factores predictivos de mortalidad para Estado Hiperosmolar Hiperglucémico y para Cetoacidosis Diabética respectivamente.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Kitabchi, Abbas E. et.al. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. Dic 2006; Vol 29, No 12. 2730-2748.
2. Position Statement, American Diabetes Association. Hyperglycemic Crises in Diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27 (Supl 1): S94-102.
3. Kitabchi, Abbas E. et.al. Management hyperglycemic crises in patients with diabetes, Technical Review. *Diabetes Care*. 2001; 24 No 1, 130-153.
4. Jason L. Acute Hyperglycemic crises in the elderly. *Med Clin N Am*. 2004; 88; 1063-1084.
5. Wagner Arnd, et.al. Therapy of Severe Diabetic Ketoacidosis, Zero-mortality under very-low dose insuline application. *Diabetes Care*. 1999; 22, No 5, 674-677.
6. Soriano A. Segado, et.al. Cetoacidosis diabética en un departamento de urgencias. *An Med Interna (Madrid)*. 2001; 18; 411-414.
7. Moreno A. Laura. Epidemiología y Diabetes. *Rev Fac Med UNAM*. 2001; 44. No. 1; 35-37.
8. Stoner Gregg D. Hyperosmolar Hyperglycemic State. *American Family Physician*. 2005;71, no 9; 1724-1730.
9. Ogbera Anthonia O, et al. Clinical features, predictive factors and outcome of hyperglycaemic emergencies in a developing country. *BMC Endocrine Disorders*. 2009.
10. Charfen Michelle A. Diabetic Ketoacidosis. *Emerg Med Clin N Am*. 2005; 23. 609-628.
11. Manrique-Hurtado Hédard, et.al. Características epidemiológicas de las crisis hiperglicémicas. Lima 2001
12. Umpierrez Guillermo E. Et.al. Diabetic Ketoacidosis and hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome. *Diabetes Spectrum*. 2002; 15 No 1; 28-36.
13. Datos de Federación Mexicana de Diabetes.
14. Website de la Organización Mundial de la Salud. Federación Internacional de Diabetes.

15. Olaiz-Fernández, Gustavo et al. Diabetes mellitus en adultos mexicanos: resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Salud Pública Mex* 2007, vol 49, suppl. 3, pp s331-s337. ISSN 0036-3634.
16. De la Peña Jorge E., et al. Incidencia y letalidad de las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes mellitus en México. *Salud Pública Méx* 1996; Vol. 38 (4): 236-242.
17. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Cassals MMC, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med.* 1997. 157: 669-675.
18. The DCCT Research Group: Implementation of treatment protocols in de Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 1995. 18:361-376.
19. Abbas E. Kitabchi, Ebenezer A. Hyperglycemic Crises in Diabetes Mellitus: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2006 35: 725-751.
20. Chung T. Stephanie, Gordon P. Gillian. Predictors of hyperglycaemic crises and their associated mortality in Jamaica. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2006, 73, 184-190.
21. G.A. Faich, H.A Fischbein S.E. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 1983. 117 551-558.
22. Graves EJ, Gillium BS. Detailed diagnosis and procedures: National Discharge Survey. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* .1995. 13 (133).
23. Kitabchi E. Abbas, Umpierrez E. Guillermo, Fisher N Joseph, Murphy Mary B., Stentz Frankie B. Trhirty Years of Personal Experience in Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. 93 (5); 1541-1552.
24. Chiasson Jean Louis, Aris-Jilwan Nahla, Belanger Raphaël, Bertralnd Sylvie, Beauregard Jean-Marie, Fournier Héléme, Havrankova Jana. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Canadian Medical Association Journal.* 2003. 168 (7); 859-866.
25. Wang Jing, Williams E. Desmond, Narayan K.M. Venkat, Geiss S. Linda. Declining Death Rates From Hyperglycemic Crisis Among Adults With Diabetes, U.S., 1985-2002. *Diabetes Care* 29 (9); 2018-2022, Sept 2006.
26. Maclsaac R.J., Lee L.Y, Mc Neil K.J., Tsalamandris C., Jerums G. Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. *Internal Medicine Journal.* 2002; 32; 379-385.

27. Hamblin PS, Topliss DJ, Lording DW, Stockigt JR. Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma 1973-88. Aug 1999. 151; 439-44.
28. Castro Sansores Carlos J., Cimé Aké Orlando, Pérez Herrera Sergio, González Losa María del R. Características clínico.epidemiológicas de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus. Med Int Mex. 2005. 21; 259-265.
29. Matz R., Hypotermia in diabetic acidosis. Hormones. 1972. 3:36-41.
30. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS, Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus. J Gen Intern Med 1991; 6:495-502.
31. May M.E, Young D, King K. Resource utilization in treatment of Diabetic Ketoacidosis in Adults. Am J Med Sci; 1993; 306 (5); 287-294.
32. Snorgaard O, Eskildsen P.C, Vadstrup S, et.al. Diabetic Ketoacidosis in Denmark: Epidemiology incidence rates, precipitating factors and mortality rates. J Intern Med 1989; 226: 223-228.
33. R. Wilks, C. Rotimi, F. Benedett, N. McFarlane-Anderson, J.S. Kaufman, S.G. Anderson, et. Al., Diabetes in the Caribbean: results of a population survey form Spanish Town, Jamaica. Diab Med. 16 (1999) 875-883.
34. Lorber D. Nonketotic hypertonicity in diabetes mellitus. Med Clin North Am. 1995; 72 (1); 39.
35. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus. J Gen Intern Med 1991; 6; 495-502.
36. Álvarez Torrecilla Luis Carlos, Lozano Nuevo José Juan, Vargas Ayala Germán, Rubio Guerra Alberto. Causas principales para desarrollo de crisis hiperglucémicas en pacientes con diabetes mellitus en la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Rev. Fac. Med UNAM Vol. 51. No 6. Nov 2008.