



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO  
ESTADO DE MEXICO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E  
INVESTIGACIÓN**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA INTERNA

"FRECUENCIA DE ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA EN PACIENTES CON  
CETOACIDOSIS DIABÉTICA TRATADOS CON SOLUCIÓN SALINA NORMAL  
COMPARADA CON SOLUCIÓN HARTMANN"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR:  
DRA. VANESSA BALDERAS REYES

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. EDUARDO FEDERICO HAMMEKEN LARRONDO

**CIUDAD DE MÉXICO - 2021 -**



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.

“FRECUENCIA DE ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA EN PACIENTES CON CETOACIDOSIS DIABÉTICA  
TRATADOS CON SOLUCIÓN SALINA NORMAL. COMPARADA CON SOLUCIÓN HARTMANN”

AUTOR: DRA. VANESSA BALDERAS REYES


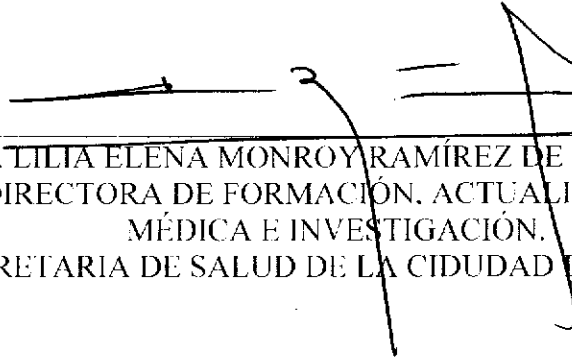
Vo. Bo.



---

DRA. GABRIELA OLGUIN CONTRERAS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

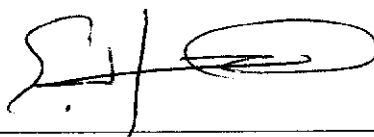
Vo. Bo.



SECRETARÍA DE SALUD DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO  
DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ DE ABELLANO  
DIRECTORA DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN  
MÉDICA E INVESTIGACIÓN.  
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

**“FRECUENCIA DE ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA EN PACIENTES CON CETOACIDOSIS DIABÉTICA  
TRATADOS CON SOLUCIÓN SALINA NORMAL COMPARADA CON SOLUCIÓN  
HARTMANN”**

Vo. Bo.



---

**DR. EDUARDO FEDERICO HAMMEKEN LARRONDO  
DIRECTOR DE TESIS**

**MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGÍA  
ADSCRITO AL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
“DR. BELISARIO DOMINGUEZ”**

## DEDICATORIAS

**A Dios, por ser mi camino.**

**A mis padres, por ser mi impulso.**

**A mi director de tesis, por ser mi guía y apoyo.**

## ÍNDICE

<b>1. Antecedentes .....</b>	<b>1</b>
<b>a. Marco de referencia.....</b>	<b>1</b>
<b>b. Marco teórico.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Planteamiento del problema.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Pregunta de investigación.....</b>	<b>13</b>
<b>4. Justificación.....</b>	<b>13</b>
<b>5. Hipótesis .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Objetivos .....</b>	<b>14</b>
<b>7. Metodología .....</b>	<b>14</b>
<b>a. Tipo de estudio.....</b>	<b>14</b>
<b>b. Población de estudio.....</b>	<b>14</b>
<b>c. Muestra.....</b>	<b>15</b>
<b>d. Tipo de muestreo.....</b>	<b>16</b>
<b>e. Operalización de variables.....</b>	<b>17</b>
<b>f. Instrumentos de medición.....</b>	<b>18</b>
<b>g. Análisis estadístico.....</b>	<b>19</b>
<b>8. Consideraciones éticas y de bioseguridad.....</b>	<b>19</b>
<b>9. Resultados.....</b>	<b>20</b>
<b>10. Discusión .....</b>	<b>31</b>
<b>11. Conclusiones .....</b>	<b>33</b>
<b>12. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>34</b>

## **ANTECEDENTES**

### ***Marco de referencia***

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define diabetes como una enfermedad crónica progresiva, multifactorial, caracterizada por mantener cifras elevadas de glucemia, secundaria a deficiencia total o parcial de insulina y/o resistencia a la insulina.<sup>1</sup>

De acuerdo con estadísticas de la OMS, reportadas en el 2014, existen 422 millones de personas mayores de 18 años con diabetes, y las estimaciones más altas del número de estos pacientes correspondieron a las regiones del Asia Sudoriental y del Pacífico Occidental, donde se encuentran alrededor de la mitad de los casos de diabetes en el mundo. La prevalencia de diabetes en el mundo ha aumentado del 4.7% en 1980 al 8.5% en 2014.<sup>1</sup> La situación en México es muy similar a la del resto del mundo, así lo muestran los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENSa) 2000 y 2006, de las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición 2006 y 2012 (ENSaNut 2006 y 2012), y ENSaNut Medio Camino (MC) 2016, reportando que la diabetes por diagnóstico médico previo aumentó de 5.8% en la ENSa 2000 a 7.0% en la ENSaNut 2006 y a 9.4% en la ENSaNut MC 2016 (lo que representa un incremento casi al doble en un periodo de 16 años), esta última prevalencia representa a poco más de 6.4 millones de personas que se sabían afectadas por la enfermedad en México.<sup>2</sup> Previamente, la prevalencia de diabetes en localidades urbanas fue superior que en localidades rurales: 6.2% vs 4.1% en 2000, sin embargo, se ha observado una disminución de esta diferencia a lo largo del tiempo, siendo de 9.5% vs 9.2%, respectivamente, en 2016.<sup>2</sup>

Existen 3 principales tipos: Diabetes Tipo 1 (DT1), Diabetes Tipo 2 (DT2) y Diabetes Gestacional (DG); de éstas, la más frecuente es la tipo 2, misma que se ha diagnosticado históricamente principalmente en adultos de 40 años o más, pero ha sido progresivamente más común en niños y jóvenes con una prevalencia que aumentó en un 30,5% entre 2001 y 2009, y ahora constituye casi el 50% de toda la diabetes infantil.<sup>3</sup>

Con respecto a la DT1, existen resultados aportados en menores de 15 años por el DIAMOND Project Group, el grupo EURODIAB, la IDF quienes indican una variación de más de 350 veces en la incidencia entre las distintas poblaciones en distintas latitudes según la procedencia de los datos, a pesar de esta gran diferencia se ha concluido que, desde 1980 hasta la actualidad, la incidencia ha aumentado paulatinamente alrededor de un 3% en países de ingresos altos, pero no de forma lineal ni con igual intensidad en los distintos países y parece haberse estabilizado en la última década.<sup>1</sup>

<sup>4</sup> En adultos, la incidencia es menor que en niños, pero el descenso en la incidencia a medida que avanza la edad, es progresivo, mientras que, en los trabajos más antiguos, se observan diversos picos a lo largo de la vida.<sup>4</sup>

En el año 2012, se reportó una mortalidad de 1.5 millones de personas, de los cuales, el 43% ocurrieron antes de los 70 años de edad, 7% correspondieron a hombres de 20 a 69 años de edad y 8% a mujeres del mismo grupo etario<sup>1</sup>, convirtiéndose en la octava causa de muerte y se estima que para el año 2035, morirán 592 millones de personas con diabetes.<sup>5</sup>



La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH) son emergencias hiperglucémicas que ponen en riesgo la vida de los pacientes con diabetes.<sup>6</sup> la prevalencia reportada muestra que la CAD se desarrolla en 25-30% de los pacientes con DT1 y 4-29% en DT2 jóvenes (menores de 60 años)<sup>7</sup>; sobre EHH hay datos limitados de la prevalencia, sin embargo existe relación con la edad avanzada, y se ha determinado menor incidencia estimada en menos del 1% de las admisiones hospitalarias relacionadas con diabetes, además se ha visto que la frecuencia de CAD ha incrementado en 30% durante la última década, con más de 140,000 admisiones hospitalarias por año en Estados Unidos<sup>6</sup>, aumentando a más de 160,000 en el año 2017.<sup>8</sup>

Así mismo, en Reino Unido se ha encontrado mayor número de hospitalizaciones por CAD tanto en pacientes con DT1 como con DT2<sup>8</sup>, además se ha percibido que la tasa de aumento de la CAD es más rápida en comparación con el aumento general de la diabetes.<sup>7</sup>

Esta distribución inclinada hacia la CAD también se ha observado empíricamente en el Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez”; debido a esta tendencia, se profundizará más sobre dicha enfermedad.

La CAD fue una enfermedad mortal antes del descubrimiento de la insulina en 1921. Con casi 100 años de disponibilidad de insulina, la mortalidad relacionada con la CAD en la población adulta ha disminuido progresivamente a menos del 1%, sin embargo, esta cifra puede incrementar hasta el 5% en pacientes con comorbilidades importantes y de edad avanzada.<sup>8</sup>

En Estados Unidos, la CAD causa un gasto médico estimado de 2.4 billones de dólares por año. En el Reino Unido, el costo promedio de un episodio de CAD se estima en £ 2064 (equivalente a 2682 dólares) por paciente.<sup>8</sup>

Dado que la presencia de CAD es una emergencia, debe recibir tratamiento de forma inmediata y uno de los pilares del tratamiento es la administración de soluciones cristaloides, siendo de elección, para terapia inicial, la solución salina normal (al 0.9%).<sup>6</sup> En Estados Unidos, la administración de solución salina al 0.9% es la solución cristaloides más comúnmente usada, con más de 200 millones de litros administrados anualmente.<sup>6,7</sup>

El tratamiento con solución salina 0.9% tiene el potencial de causar acidosis hiperclorémica debido a la concentración supra fisiológica de cloro (154mmol/l)<sup>9,10</sup>, por lo que se ha estudiado la prevención de esta complicación con el uso de soluciones cristaloides balanceadas, obteniendo, hasta el momento, poca evidencia que valide dicha hipótesis.<sup>8</sup>

Un estudio abierto ambispectivo, mostró que la estrategia de restricción de cloro usando soluciones balanceadas redujo la incidencia de hipercloremia de 6.2% a 2.3%, y la incidencia de acidosis hiperclorémica de 6% a 4.9% en pacientes de UCI; este impacto se demostró en pacientes postquirúrgicos, con daño cerebral, trauma o CAD.<sup>11</sup>

La importancia de reducir la incidencia de acidosis hiperclorémica radica en disminuir los efectos tóxicos del cloro en diversos órganos y sistemas. El principal órgano afectado es el riñón (se presenta lesión renal aguda severa que culmina en terapia de

reemplazo renal); además se altera el sistema hematológico (mayor requerimiento de transfusiones sanguíneas y coagulopatía) principalmente en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores.<sup>11</sup>

### **Marco teórico y conceptual**

La CAD se define y clasifica de acuerdo con los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés), establecidos y vigentes desde 2009<sup>12</sup> hasta la última revisión del 2019<sup>8</sup> (tabla 1). La CAD se considera remitida cuando cumpla los criterios establecidos por la ADA, misma que requiere el cumplimiento de 3 de los 4 criterios<sup>8,12</sup> (tabla 2), requiriendo que se mantengan durante al menos 4 horas.<sup>13</sup>

<b>TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA CETOACIDOSIS DIABÉTICA ADA 2009.<sup>8,12</sup></b>			
<b>Severidad</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Severa</b>
Glucosa (mg/dl) *	250	250	250
pH	7.25 a 7.30	7.00 a <7.24	<7.00
Bicarbonato (mEq/l)	15 a 8	10 a <15	<10
Cetonas urinarias o plasmáticas **	Positivas	Positivas	Positivas
Anión Gap (mEq/l) ***	>10	>12	>12
Estado mental	Alerta	Alerta / somnoliento	Estupor o coma
<p><i>*La guía ADA de 2019 proporciona actualizaciones de esta guía de 2009 y ahora dice: " Existe una variabilidad considerable ... que va desde la euglucemia o la hiperglucemia leve y la acidosis hasta la hiperglucemia grave, la deshidratación y el coma." <sup>14</sup></i></p> <p><i>**Test de nitroprusiato</i></p> <p><i>*** Anión Gap = Na<sup>+</sup> - [(Cl<sup>-</sup> + HCO<sup>3-</sup>)]</i></p>			
Fuente: BMJ 2019;365:l1114 y Diabetes Care, 2009;32:7			

<b>TABLA 2. CRITERIOS DE RESOLUCIÓN DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA ADA 2009.<sup>9,12</sup></b>	
Glucosa (mg/dl)	<200
Estado acido base*:	
pH	>7.3
Bicarbonato (mEq/l)	≥15
Anión Gap (mEq/l) *	≤12
* Se debe cumplir al menos 1 de los 2	
** Anión Gap = Na <sup>+</sup> - [(Cl <sup>-</sup> + HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )]	
Fuente: BMJ 2019;365:l1114 y Diabetes Care, 2009;32:7	

Debido a que la CAD es una emergencia médica, requiere tratamiento inmediato, el cual se basa en la reanimación hídrica, administración de insulina, reposición de electrolitos y el manejo de la causa precipitante. Para el manejo de la CAD se emplean las pautas marcadas en la guía de la ADA (tabla 3).<sup>8</sup>

**TABLA 3. TRATAMIENTO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA ADA (modificado por BMJ 2019).<sup>8</sup>**

<b>SOLUCIONES IV</b>	
<b>Solución salina 0.9%</b>	
1° hora	1000-1500ml
Seguimiento *	250-500ml/hr
<b>Solución glucosada 5%</b>	
Glucosa sérica <200mg/dl	Adicionar a solución salina
* Cambiar a solución salina al 0.45% en caso de evidenciar un valor de sodio corregido normal o alto.	
Fuente: BMJ 2019;365:l1114	

Los cristaloides son soluciones de iones que determinan la tonicidad del fluido. Una forma de clasificarlos es en isotónicas y las balanceadas.<sup>15</sup> El ejemplo clásico de soluciones cristaloides isotónicas es la solución salina al 0.9% o también llamada solución salina normal por tener una osmolaridad igual a la del espacio extracelular, pero actualmente se conoce que la osmolaridad plasmática es de 275 a 295mOsm/L y la de dicha solución es de 308 mOsm/L (ligera­mente superior). La solución salina contiene 154 mEq/L de sodio y 154mEq/L de cloro lo que sobrepasa las concentraciones plasmáticas, siendo el límite superior de la normalidad de 145mEq/L y 110mEq/L respectivamente, por esos motivos, actualmente se considera que el nombre de “normal” está mal aplicado, sin embargo, sigue siendo vigente.<sup>15,16</sup>

Las soluciones balanceadas difieren de las isotónicas en la concentración de sodio y cloro, siendo de 131 mEq/L y 111 mEq/L respectivamente, cuya osmolaridad es 278 mOsm/L, siendo evidente que sus características son, por mucho, más similares al plasma, por ello el nombre adecuadamente empleado, y uno de sus representantes es la solución Hartmann cuyo contenido se caracteriza por tener una concentración de sodio, cloro y osmolaridad similar a la del plasma, con la particularidad de contener potasio y lactato.<sup>16</sup>

Desde el 2009 la ADA<sup>12</sup> marcó la pauta de reanimación hídrica la cual ha sido ligeramente modificada a lo largo del tiempo, la última actualización se realizó por la Revista Médica Británica (BMJ por sus siglas en inglés) en mayo 2019<sup>8</sup>; donde refieren que la administración de líquido inicial debe ser de 1000-1500 ml en la primer hora y posteriormente la velocidad de infusión debe ajustarse en función del estado

hemodinámico y electrolítico del paciente con un requerimiento de entre 250 y 500 ml/hr en pacientes adultos sin compromiso cardíaco o renal, enfermedad hepática avanzada u otros estados de sobrecarga de líquidos, dicha velocidad de infusión será ajustada de acuerdo con el restablecimiento del volumen intravascular, incremento en la presión arterial y mantenimiento de la perfusión tisular.<sup>8</sup> Una vez alcanzados los criterios de resolución, la velocidad de infusión puede disminuir al grado de solo conseguir el mantenimiento.

Se debe considerar el nivel de sodio sérico después de la primera hora de reanimación hídrica y modificar la concentración de la solución salina al 0.45% en caso de evidenciar un valor de sodio corregido normal o alto.<sup>8</sup>

La guía ADA recomienda adicionar solución glucosas al 5% cuando la glucosa sérica se encuentre <200mg/dl, esto permitirá continuar con la infusión de insulina a un nivel que permita resolver la cetoacidosis sin provocar hipoglucemia.<sup>8</sup>

De acuerdo con las fases de reanimación, las primeras 2 fases (reanimación y optimización) son las más importantes para restaurar el volumen plasmática; la fase de reanimación consta de la administración de soluciones cristaloides en los primeros minutos de tratamiento, con el objetivo de disminuir la mortalidad por hipovolemia; en la fase de optimización se administran soluciones cristaloides en las primeras 24 horas para mantener la perfusión de los órganos vitales; ambas fases tienen el riesgo de desarrollar sobrecarga hídrica en pacientes con mala capacidad para manejar líquidos (cardiópatas y nefrópatas crónicos y adultos mayores).<sup>17</sup>

La acidosis hiperclorémica es un estado patológico de enfermedad metabólica en el que se desarrolla la acidosis (pH inferior a 7,35) con un aumento de cloruro sérico. Se considera acidosis hiperclorémica secundaria a soluciones intravenosas como la presencia de anión gap normal (a su vez definida como delta ratio  $<0.4$  a  $0.9$ ), gap urinario con valor negativo en presencia de hipercloremia.<sup>18</sup>

En 1994, se realizó un estudio prospectivo aleatorizado en el que compararon el uso de solución salina contra solución balanceada (Plasma-Lyte 148), en un grupo de pacientes quirúrgicos, y encontraron que hubo un incremento significativo en la concentración plasmática de cloro y exceso de base junto con una disminución significativa de la concentración de bicarbonato ( $p < 0.01$ ), reportado mediante desviaciones estándar (DE); en el grupo de solución salina la concentración de cloro tuvo 2.3 DE más que Plasma-Lyte 148 con 1.2 DE, el bicarbonato aumentó 2 DE contra 1 DE respectivamente, y por último la amplitud del exceso de base se redujo 2.1 DE contra 1.1 DE, respectivamente (tabla 4).<sup>19</sup>

Existe una revisión sistemática de la evidencia publicada desde 1973 el 2017, en el que concluyeron que hay evidencia insuficiente para la superioridad entre cristaloides, con muy débil evidencia para sugerir que las soluciones balanceadas pueden disminuir el riesgo de acidosis metabólica hiperclorémica.<sup>20</sup>

De la poca evidencia disponible, contamos con un estudio doble ciego aleatorizado prospectivo que comparó la reanimación con soluciones balanceadas y solución salina normal en pacientes con CAD, en el que incluyeron 45 pacientes de los cuales 22 correspondieron al grupo de soluciones balanceadas y 23 al grupo de solución

salina, la solución balanceada empleada fue Plasma-Lyte, y encontraron una diferencia estadísticamente significativa para la diferencia ( $\Delta$ ) entre el cloro plasmático de ingreso y de control ( $p \leq 0.001$ ) siendo menor en el grupo de soluciones balanceadas, así como mayor  $\Delta$  en la concentración de bicarbonato en el mismo grupo ( $p 0.023$ ) (tabla 4).<sup>21</sup>

En el 2012 se realice un análisis retrospectivo, multicéntrico, en el que compararon Plasma-Lyte con solución salina normal, con una muestra (n) de 9 y 14 pacientes respectivamente, con cetoacidosis diabética, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en el  $\Delta$  de cloro y bicarbonato sérico al ingreso y 12 horas posterior al tratamiento.<sup>22</sup>

En el 2018, se publicó un ensayo multicéntrico que incluyó a 15,802 pacientes, para comparar la incidencia de efectos adversos mayores a nivel renal y la mortalidad asociada con el uso de soluciones balanceadas (Plasma-Lyte o Ringer lactato) y solución salina normal, reportando que hay menor incidencia de efecto adverso en los pacientes tratados con soluciones balanceadas ( $p 0.04$ ), sin diferencias en la mortalidad ( $p 0.06$ ), y como resultados secundarios encontraron mayor incidencia de hipercloremia ( $>110\text{mEq/l}$ ) y menor concentración de  $\text{HCO}_3^-$  ( $<20\text{mEq/l}$ ) en los tratados con solución salina normal.<sup>10</sup>



**TABLA 4. RESUMEN DE ESTUDIOS QUE COMPARARON SOLUCIONES CRISTALOIDES EN CETOACIDOSIS DIABÉTICA**

ESTUDIO/ AUTOR	MUESTRA	SOLUCIONES	RESULTADO		
1994 McFarlane , C., et. al. <sup>19</sup>	30 pacientes	SSN vs PL	> Δ CLORO < Δ BICARBONATO  CON SSN		
2011 Mahler, S. A., et. al. <sup>21</sup>	52 pacientes	SSN vs PL			
2012 Horng- Ruey Chua, et. al. <sup>22</sup>	55 pacientes	SSN vs PL			
2018 Semler, MW.; et. al. <sup>10</sup>	15,802 pacientes	SSN vs PL/RL		<b>SSN (n=7860)</b>	<b>PL/RL (n=7942)</b>
			Efecto adverso mayor renal p 0.04	15.4%	14.3%
			Mortalidad hospitalariap0,06	11.1%	10.3%
			↑Cl 110 p<0.001	35.6%	24.5%
			HCO3<20 p<0.001	42.1%	35.2%
2017 Camargo Franco S., et. al. <sup>23</sup>	15 pacientes	SSN	ACIDOSIS HIPEPRCLORÉMICA	SI 67%	NO 33%
			DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	8.8	4.6

*Fuente: Elaboración propia*

Por último, existe una tesis del 2017, en la que se reportó la incidencia de acidosis hiperclorémica en pacientes con CAD tratados con solución salina normal, los resultados fueron los siguientes: la muestra fue de 15 pacientes, de los cuales el 67% presentó acidosis hiperclorémica y, con ello, incrementó el número de días de estancia hospitalaria.<sup>23</sup>

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se ha establecido que el uso de solución salina normal favorece la presencia de hipercloremia y la persistencia de concentraciones bajas de bicarbonato, con lo que se deduce la persistencia de acidosis secundaria a hipercloremia. También se ha reportado que con el uso de soluciones balanceadas se previene dicha complicación; sin embargo, las investigaciones tienen ciertas limitantes incluyendo, el tamaño de muestra reducido, la distribución de grupos heterogéneos, falta de la determinación específica de acidosis hiperclorémica, la administración de 2 soluciones balanceadas en un solo grupo, así como la combinación de solución salina normal y solución balanceada en un solo paciente.

En el Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez” (HEBD) existe un alto número de hospitalizaciones por CAD y su tratamiento se lleva a cabo de acuerdo a la guía de la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) que basa la terapia hídrica en la administración de solución salina normal, con lo cual se incrementa la posibilidad de desarrollar acidosis hiperclorémica y sus consecuencias potenciales: la prolongación del tiempo de hospitalización y el incremento de la

frecuencia de desarrollo de lesión renal aguda con requerimiento de terapia de reemplazo renal.

Se ha observado empíricamente que el empleo de solución Hartmann como terapia alternativa, induce una remisión más rápida de la acidosis, lo que se traduce en menos días de hospitalización. Sin embargo, no existen registros del número de pacientes que han sido tratados con dichas soluciones, ni tampoco se ha reportado la frecuencia de acidosis hiperclorémica asociada al uso de soluciones.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de acidosis hiperclorémica en pacientes tratados con solución salina normal comparados con solución Hartmann?

### **JUSTIFICACIÓN**

El presente estudio podría aportar conocimiento para establecer una nueva estrategia terapéutica en la cetoacidosis diabética. Dado la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2, resulta factible la realización del presente estudio. Los potenciales beneficios sobre la disminución de complicaciones y costos de hospitalización prolongada, podrían ser una importante aportación de esta investigación

### **HIPÓTESIS**

La frecuencia de acidosis hiperclorémica será menor en los pacientes tratados con solución Hartmann al ser comparados con pacientes tratados con solución salina normal.

## **OBJETIVOS**

### ***Objetivo general***

Determinar la frecuencia de presentación de acidosis hiperclorémica en pacientes con cetoacidosis diabética tratados con solución salina normal comparada con solución Hartmann.

### ***Objetivos específicos***

- Determinar frecuencia de acidosis hiperclorémica después de recibir tratamiento con solución salina normal o solución Hartmann.
- Comparar el tiempo de hospitalización de pacientes con acidosis hiperclorémica tratados con solución salina normal y solución Hartmann.
- Identificar el volumen de infusión promedio utilizado según el tipo de solución cristaloides en los pacientes que desarrollen acidosis hiperclorémica.

## **METODOLOGÍA**

### ***Tipo de estudio y población de estudio***

El diseño de este estudio fue observacional, descriptivo y transversal, en un universo de estudio infinito, correspondiendo a pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del HEBD, cuyos criterios de selección fueron los siguientes:

### ***Criterios de selección***

#### ***Criterios de inclusión:***

- Mayores de 18 años de edad
- Diagnóstico de cetoacidosis diabética
- Infecciones como precipitante

- Trasgresión dietética como precipitante
- Mal apego al tratamiento médico como precipitante

***Criterios de exclusión:***

- Enfermedad renal crónica
- Insuficiencia hepática
- Cardiopatía isquémica, pancreatitis, ingesta de alcohol como precipitante
- Sepsis
- Falla orgánica múltiple
- Acidosis hiperclorémica antes de administrar soluciones
- Hipocloremia al ingreso

***Criterios de eliminación:***

- Traslado a otra unidad medica

***Muestra***

El tamaño de la muestra fue calculado usando la fórmula para el cálculo del número de sujetos necesarios para la realización de un estudio cuyo objetivo es la estimación de una proporción en una variable cualitativa; resultnado en una muestra de 87 pacientes.

El desarrollo de la formula fue el siguiente:

$$n = Z_{\alpha}^2 P(1-P) / i^2$$

$$n = (1.960^2) (0.06) (1-0.06) / 0.05^2$$

$$n = (3.8416) (0.06) (0.94) / 0.0025$$

$$n = 87$$

***Tipo de muestreo***

No probabilístico de tipo intencional.

### Operalización de Variables

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala</b>	<b>Calificación</b>
Sexo	De contexto	Características genotípicas de un individuo en relación a su función reproductiva	<b>Cualitativa nominal</b>	<b>Femenino Masculino</b>
Edad	De contexto	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento del estudio	<b>Cuantitativa continua</b>	<b>Años cumplidos</b>
Uso de solución salina normal	Independiente	Administración de solución salina al 0.9% vía intravenosa	<b>Cualitativa nominal</b>	<b>Si No</b>
Uso de solución Hartmann	Independiente	Administración de solución Hartmann vía intravenosa	<b>Cualitativa nominal</b>	<b>Si No</b>
Acidosis hiperclorémica	Dependiente	Presencia de anión gap normal definido entre 8 y 12 meq/l en el contexto de acidosis metabólica, con gap urinario negativo en presencia de hipercloremia	<b>Cualitativa nominal</b>	<b>Si No</b>
Tiempo de hospitalización	Independiente	Número de días que el paciente permanece hospitalizado en el HEBD	<b>Cuantitativa continua</b>	<b>Número de días</b>
Volumen de líquido infundido	Independiente	Cantidad administrada vía intravenosa durante la fase de reanimación	<b>Cuantitativa continua</b>	<b>Litros</b>

*Fuente: Elaboración propia.*

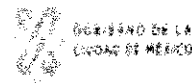
### **Instrumentos de medición**

La recolección de datos se hizo mediante observación directa participante, utilizando

la siguiente hoja de recolección como instrumento:



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ"  
LICENCIA SANITARIA: 95 AAF 08 029 024. CLAVE CIEES: 0955A004265  
AV. TLAHUAC NO. 4866 ESQ. ZACATLAN COL. SAN LORENZO TEZOMACO C.P. 09790 IZTAPALAPA  
TEL. 01 55 58540000



### **HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

#### **FICHA DE IDENTIFICACIÓN:**

**NOMBRE:**

**TIPO DE DIABETES:**

**EDAD:**

**TIEMPO DE DIANÓSTICO:**

**SEXO:**

**FACTOR DESENCADENANTE:**

**EXPEDIENTE:**

#### **VARIABLES:**

##### **SOLUCIÓN ADMINISTRADA:**

- Cantidad total:
- Velocidad de infusión:
- Balance global:

##### **SEVERIDAD:**

##### **LABORATORIO:**

Parámetro:	0hr	12hrs	24hrs	48hrs
pH:				
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> :				
Exceso de base:				
Cloro:				
Potasio:				
Anión gap:				
Delta ratio:				
Déficit de líquido:				

##### **ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA:**

- Osmolaridad urinaria:
- Tiempo de aparición:
- Severidad:
- Tiempo de resolución:



### **Análisis estadístico**

Se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables de contexto; para las variables independientes se usarán medidas de dispersión.

Se empleará prueba de  $\chi^2$  para realizar la comparación de proporciones entre las variables independientes cualitativas nominales y ordinales

De acuerdo con el diseño de estudio se usará puntuación Z para el análisis de las variables cuantitativas nominales.

Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando el valor de p se igual o menor a 0.05.

Para la organización de datos se empleará el programa Windows SPSS Statistics 22.

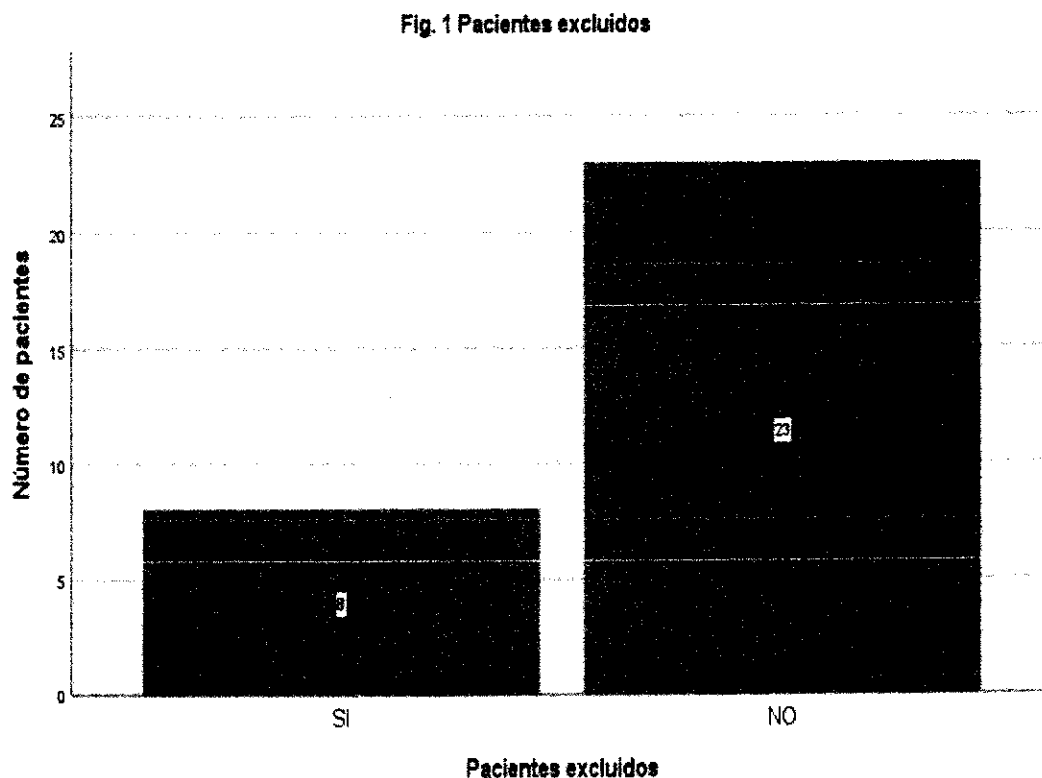
### **CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD**

**Normatividad:** La investigación actual se rige por la declaración de Helsinki, la ley general de salud y las guías de buena práctica médica. Dada la naturaleza del estudio, se considera sin riesgo. Se obtuvo la carta de autorización para revisión de expedientes clínicos

**Bioseguridad:** No aplica

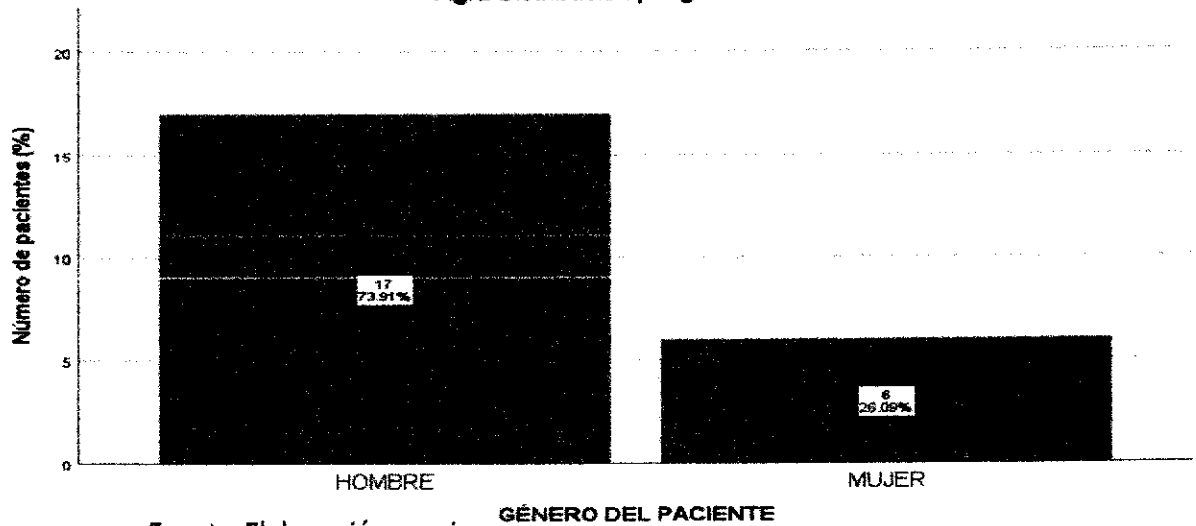
## RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 31 pacientes de los cuales 8 pacientes no cumplieron con criterios de inclusión (fig.1), quedando un total de 23 pacientes, del total de ellos 17 (73.9%) fueron hombres y el 6 (26%) fueron mujeres (fig.2); el desenlace primario fue el desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica (gráfica 1), la cual se presentó en 3 pacientes (13%). Las características demográficas de los pacientes que presentaron acidosis metabólica hiperclorémica se muestran en la tabla 1.



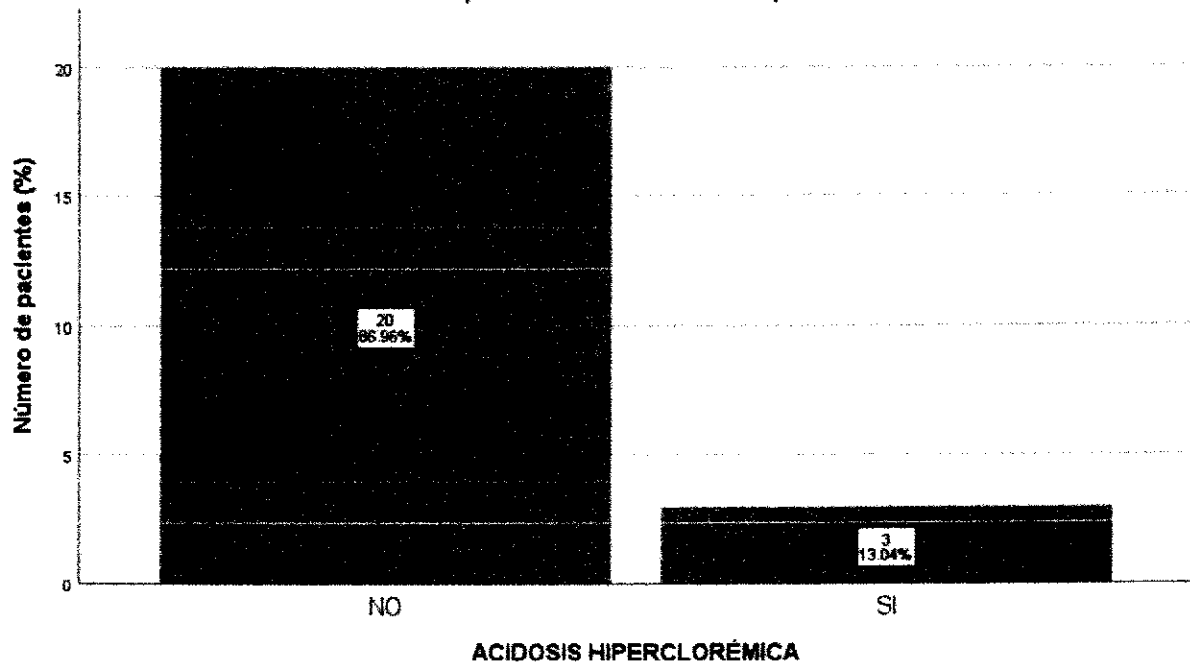
Fuente: Elaboración propia.

Fig. 2 Distribución por género



Fuente: Elaboración propia.

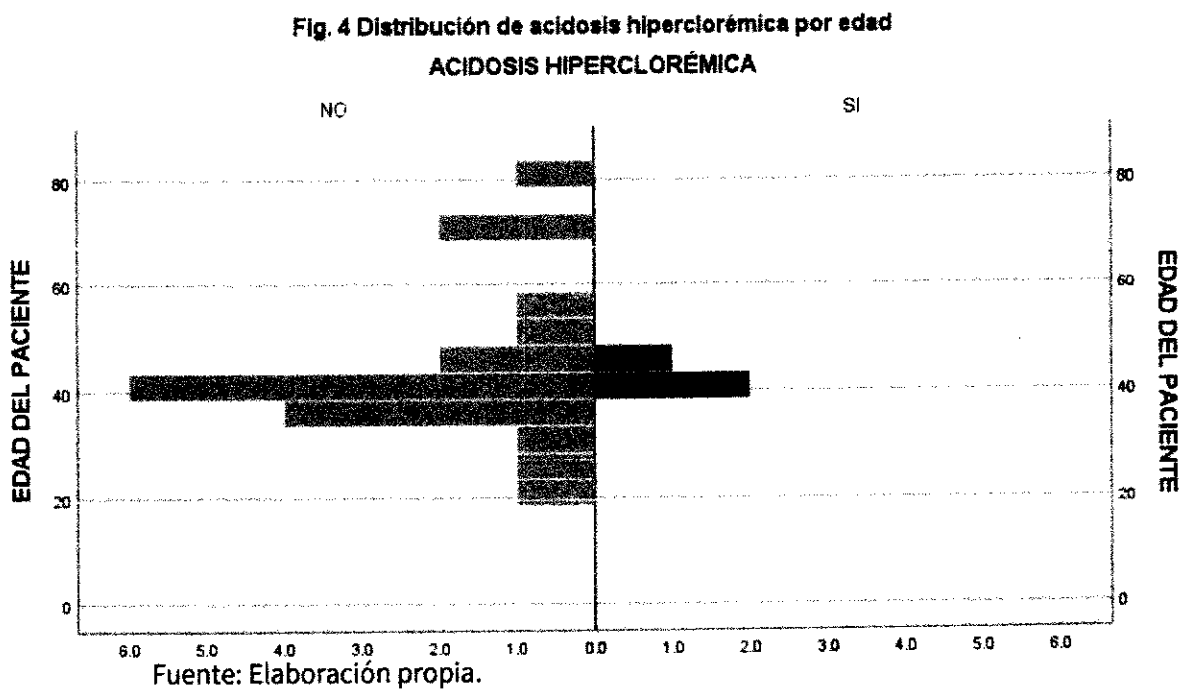
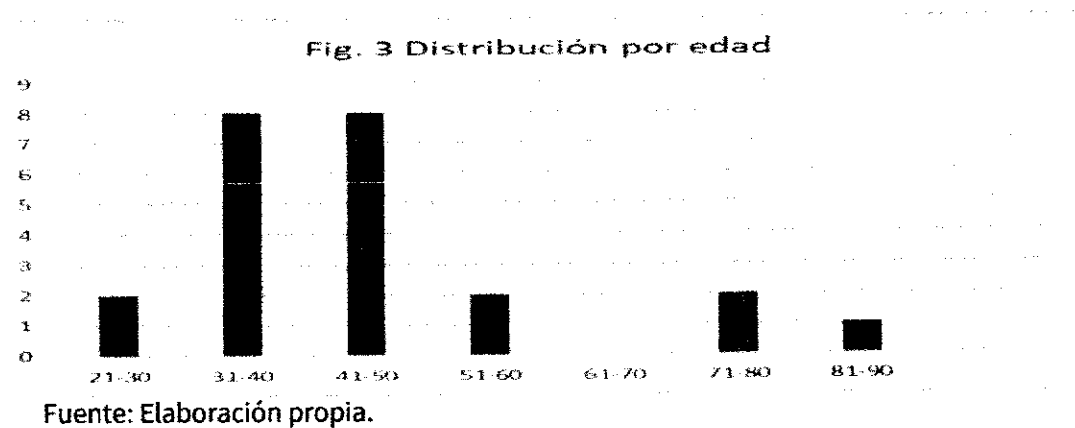
Gráfica 1. Pacientes que desarrollaron acidosis hiperclorémica



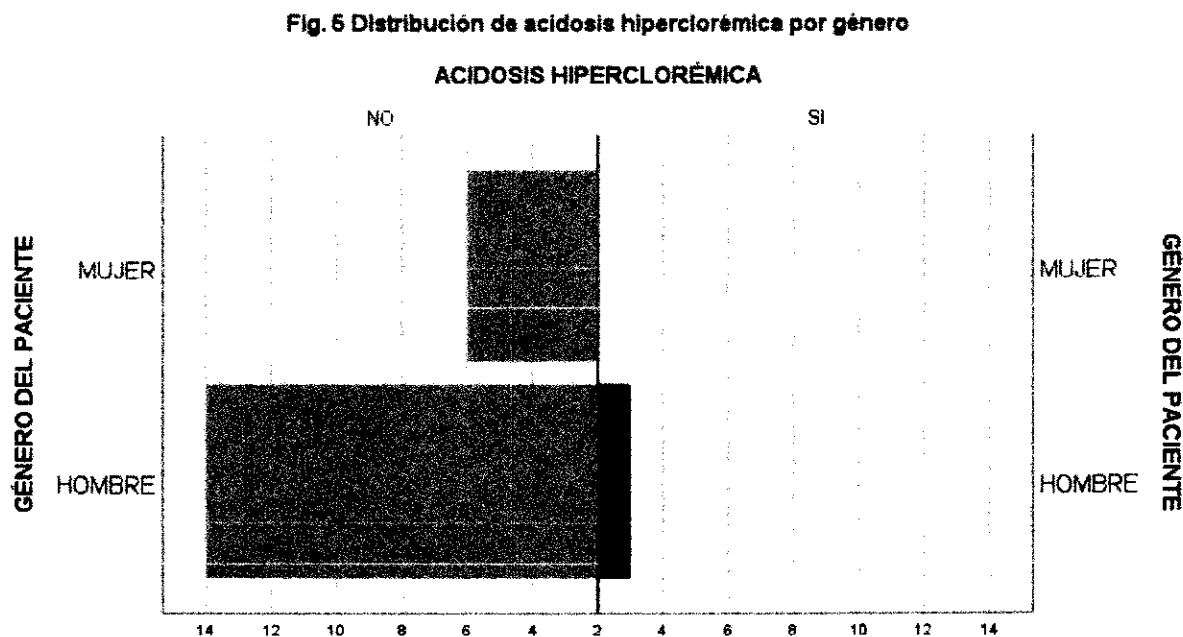
Fuente: Elaboración propia.

Tabla 1. Características demográficas				
ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA				
DESENLACE CLÍNICO		NO Número (%)	SI Número (%)	TOTAL Número (%)
GÉNERO	HOMBRE	14 (60.8)	3 (13)	17 (73.9)
	MUJER	6 (26)	0	6 (26)
RANGO DE EDAD (AÑOS)	20-30	2 (8.6)	0	2 (8.6)
	31-40	7 (30.4)	1 (4.3)	8 (34.7)
	41-50	6 (26)	2 (8.6)	8 (34.7)
	51-60	2 (8.6)	0	2 (8.6)
	61-70	0	0	0
	71-80	2 (8.6)	0	2 (8.6)
	81-90	1 (4.3)	0	1 (4.3)
TERAPIA USADA	SALINA 0.9%	2 (8.6)	1 (4.3)	3 (13)
	HARTMANN	2 (8.6)	1 (4.3)	3 (13)
	COMBINADA	16 (69.5)	1 (4.3)	17 (73.9)
PREDOMINIO DE SOLUCIÓN	SALINA 0.9%	2 (8.6)	1 (4.3)	3 (13)
	HARTMANN	9 (39.1)	0	9 (39.1)
	SIN PREDOMINIO	5 (21.7)	0	5 (21.7)
Fuente: Elaboración propia.				

La media de edad fue de 44 años ( $DE \pm 14$ ), mediana de 44 años, rango mínimo 21 años y máximo 82 años. Por grupo etario, el 69.5% de los pacientes se encontraban entre los 31 a 50 años de edad, mismo grupo etario en el que se presentó el 100% de los desenlaces de acidosis metabólica hiperclorémica (tabla 1, fig.3 y 4).



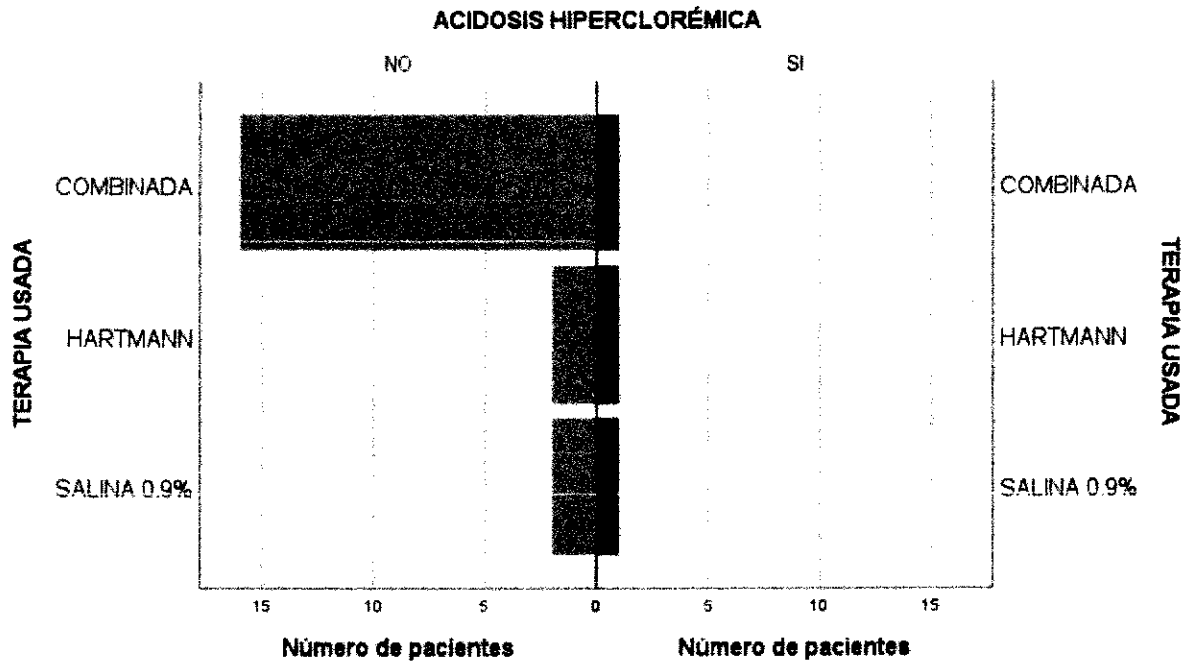
De acuerdo con el género, la presentación de acidosis hiperclorémica fue en hombres en un 13% del total de dicho género, sin presentación en mujeres (tabla 1, fig. 5).



Fuente: Elaboración propia.

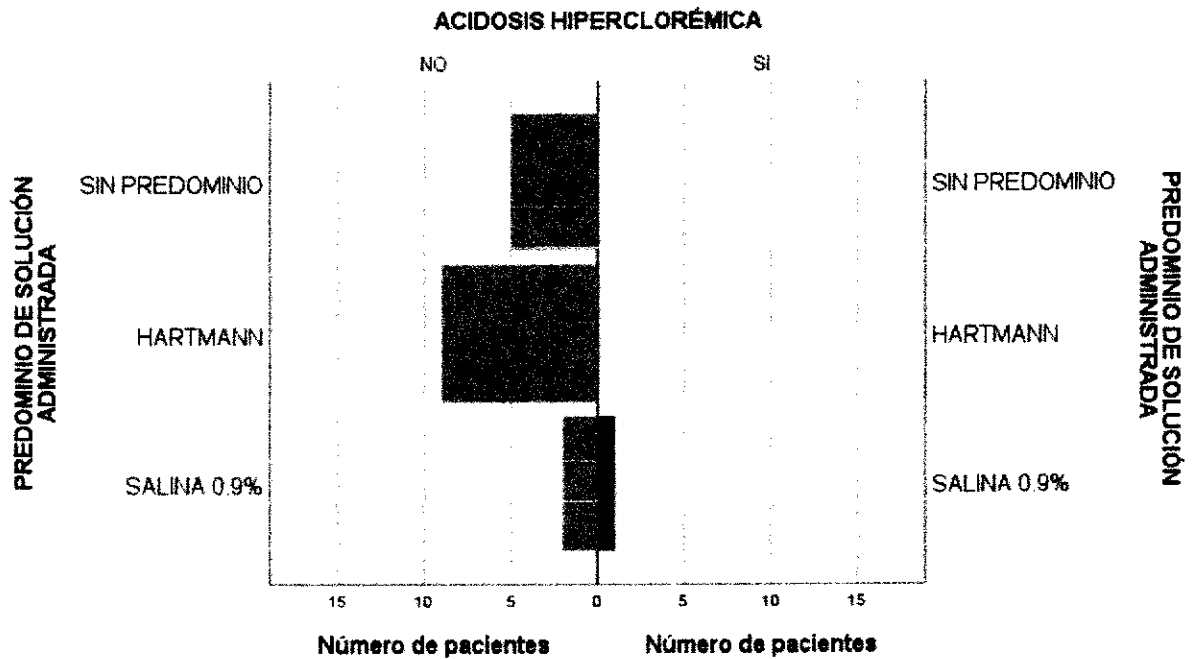
Se comparó la presencia de acidosis hiperclorémica en los grupos de pacientes tratados con solución salina 0.9%, solución Hartmann y terapia combinada, encontrando un paciente de cada grupo con el desenlace clínico (tabla 1 figura 6); dado que hubo mayor predominio de pacientes tratados con terapia combinada, se realizó el análisis en este grupo de acuerdo a la solución cristalóide predominante, encontrando que solo un paciente, correspondiente al grupo de solución salina 0.9% predominantemente, desarrolló acidosis hiperclorémica (fig. 7).

**Fig. 6 Distribución de acidosis hiperclorémica por terapia usada**



Fuente: Elaboración propia.

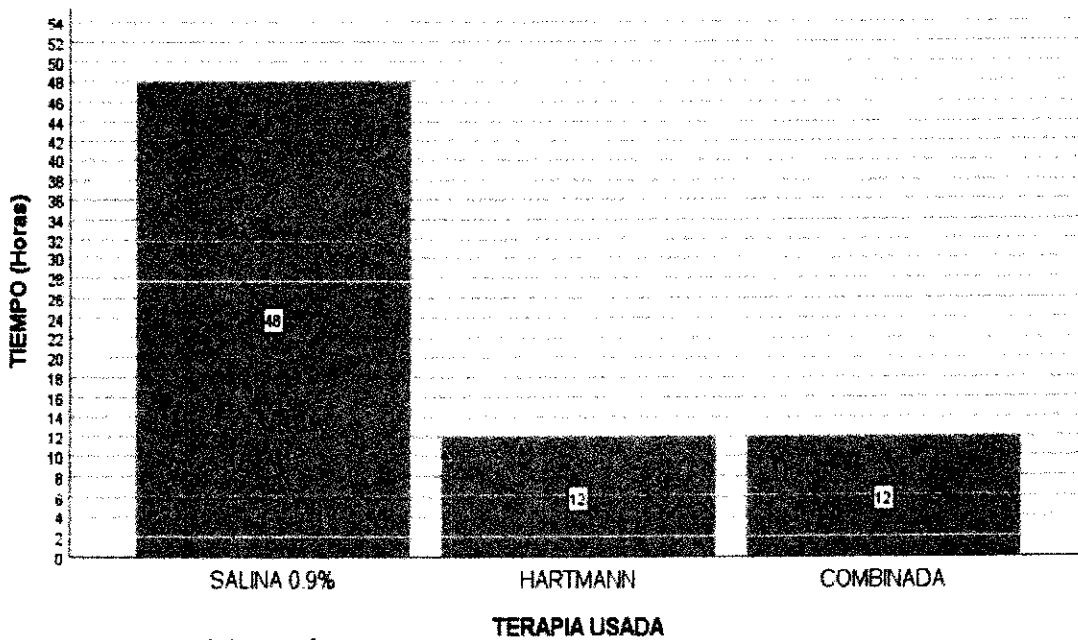
**Fig. 7 Distribución de acidosis hiperclorémica de acuerdo al predominio de solución administrada**



Fuente: Elaboración propia.

El tiempo promedio para el desarrollo de acidosis hiperclorémica fue de 24 horas (DE  $\pm$  20), con rango mínimo de 12 horas y máximo de 48 horas (Fig. 8).

**Fig. 8** Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta el desarrollo de acidosis hiperclorémica de acuerdo al tipo de solución administrada.



Fuente: Elaboración propia.

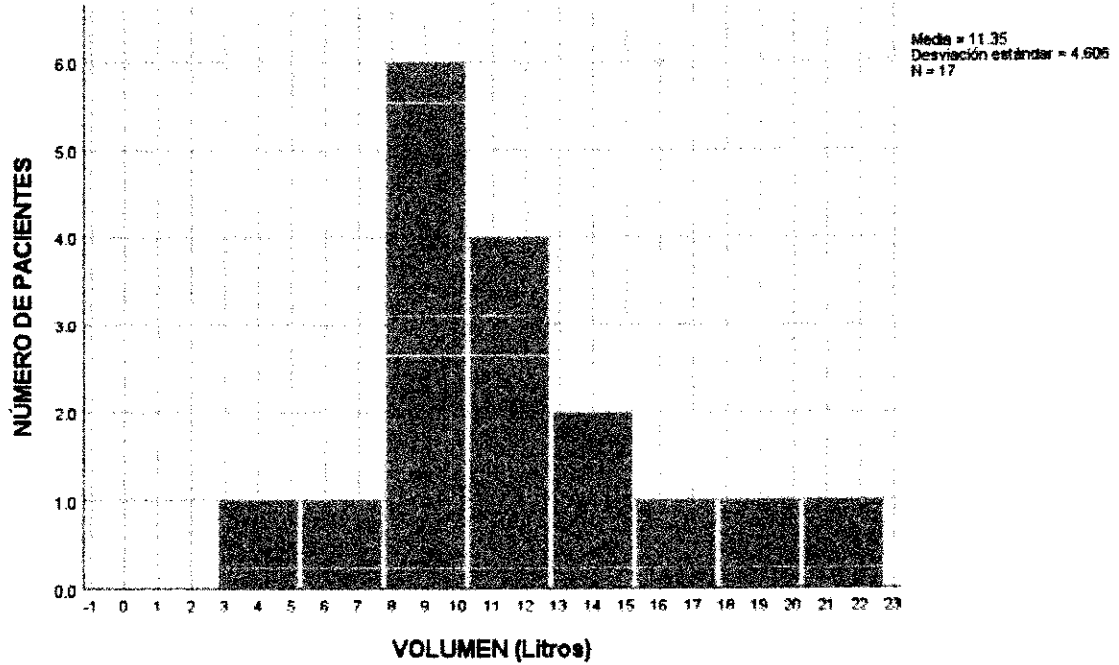
Entre cada grupo de pacientes, se administraron diferentes volúmenes de infusión; en el grupo de terapia combinada el volumen promedio infundido fue de 11 litros (DE  $\pm$  4.6) con rango mínimo de 4 litros y máximo de 21.5 litros (Fig. 9). en el grupo de solución Hartmann el volumen promedio infundido fue de 11.8 litros (DE  $\pm$  2.2) con rango mínimo de 9.5 litros y máximo de 14 litros (Fig. 10). Por último, en el grupo de solución salina 0.9% el volumen promedio infundido fue de 8 litros (DE  $\pm$  3.1) con rango mínimo de 4.5 litros y máximo de 10.5 litros (Fig. 11).

De los pacientes que desarrollaron acidosis hiperclorémica, 2 pacientes recibieron de 11 a 22 litros de soluciones cristaloides, y 1 paciente recibió de 1 a 10.9 litros de



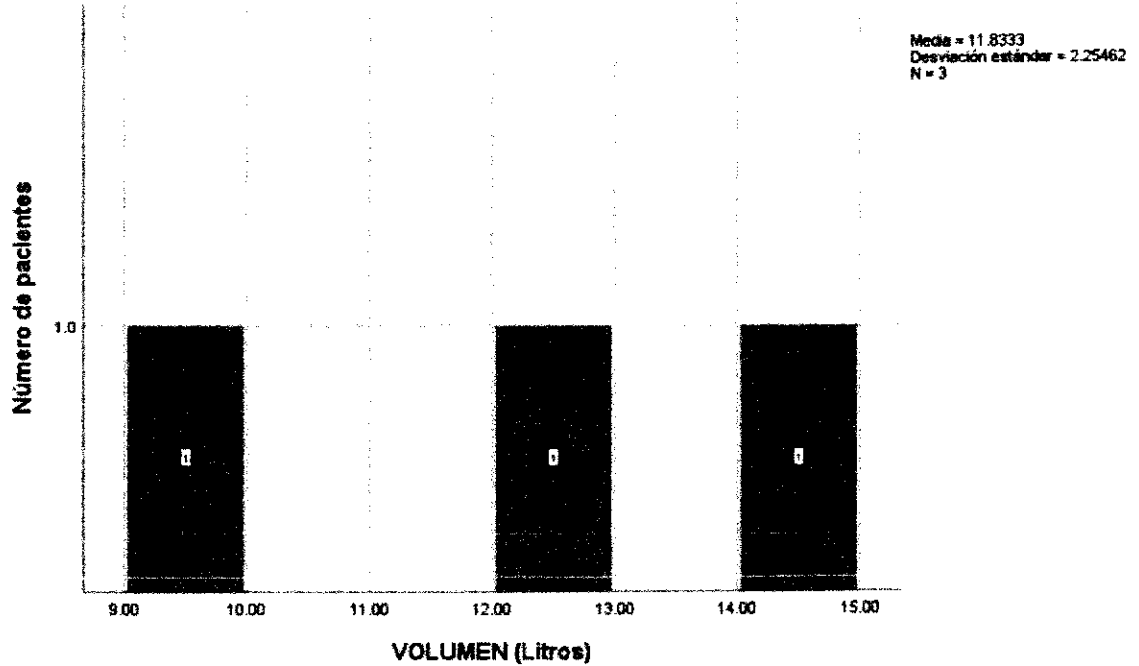
solución cristalóide (tabla 2), sin haber diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (OR 0.222, IC 0.013-3.691, p 0.263).

**Fig. 9 Volumen infundido en 48 horas en el grupo de pacientes con terapia combinada.**



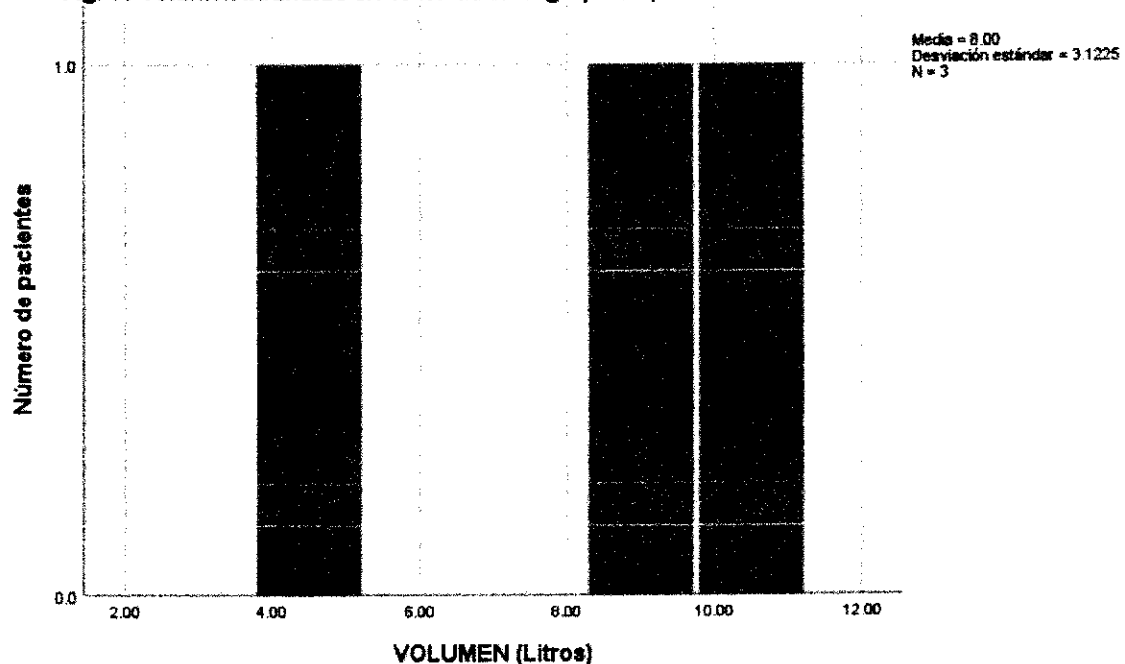
Fuente: Elaboración propia.

**Fig. 10 Volumen infundido en 48 horas en el grupo de pacientes tratados con solución Hartmann**



Fuente: Elaboración propia.

Fig. 11 Volumen infundido en 48 horas en el grupo de pacientes tratados con solución salina 0.9%



Fuente: Elaboración propia.

La presentación de acidosis hiperclorémica en los 3 grupos de tratamiento al ser analizada de acuerdo a la solución cristaloide predominante durante el tratamiento (Salina 0.9% o Hartmann), solo se presentó en el grupo con predominio de solución salina 0.9%, a pesar de esta tendencia, los resultados no alcanzaron significancia estadística (tabla 2). Es así que, homologando la terapia, podemos considerar que la distribución de la presentación de acidosis hiperclorémica fue en 2 pacientes que recibieron solución salina 0.9% y 1 paciente que recibió solución Hartmann sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 2).

Tabla 2. Presentación de acidosis hiperclorémica en ambos grupos							
DESENLACE CLÍNICO		ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA			OR	IC	P
		NO Número (%)	SI Número (%)	TOTAL Número (%)			
TERAPIA USADA	SALINA 0.9%	2 (8.6)	1 (4.3)	3 (13)	1	0.034-29.8	1
	HARTMANN	2 (8.6)	1 (4.3)	3 (13)			
	COMBINADA	16 (69.5)	1 (4.3)	17 (73.9)			
PREDOMINIO DE SOLUCIÓN	SALINA 0.9%	3 (13)	1 (4.3)	4 (17.3)	0.75	0.426-1.321	0.63
	HARTMANN	13 (56.5)	0	13 (56.5)			
TERAPIA HOMOLOGADA	SALINA 0.9%	5 (21.7)	2 (8.6)	7 (30.4)	0.167	0.012 - 2.255	0.144
	HARTMANN	15 (65.2)	1 (4.3)	16 (69.5)			
VOLUMEN	1 a 10.9L	2 (8.6)	1 (4.3)	3 (13)	0.222	0.013-3.691	0.263
	11 a 22L	18 (78.2)	2 (8.6)	20 (86.9)			
TIEMPO	1 a 5 Días	13 (56.5)	2 (8.6)	15 (65.2)	0.92	0.071-12.13	0.955
	6 a 10 Días	7 (30.4)	1(4.3)	8 (34.7)			

Fuente: Elaboración propia

Al realizar un análisis de la relación entre el tiempo de estancia hospitalaria (<5 días de hospitalización y >5-<10 días de hospitalización) y el tipo de solución administrada en el grupo de pacientes que desarrollaron acidosis hiperclorémica, se observó que: de los pacientes tratados con solución salina y que desarrollaron acidosis metabólica hiperclorémica, 1 tuvo un periodo de estancia hospitalaria entre 1 y 5 días, y el otro permaneció hospitalizado de 6 a 10 días; un tercer paciente que desarrolló acidosis metabólica hiperclorémica y que fue tratado con predominio de solución Hartmann, tuvo una estancia menor a 5 días (Tabla 3), sin haber diferencias estadísticamente

significativas entre el tiempo de hospitalización y el tipo de solución utilizada en los pacientes (OR 0.5, IC 0.125-1.999, p 0.386).

Tabla 3. Tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con acidosis hiperclorémica de acuerdo a terapia administrada							
TERAPIA		1 a 5 días	6 a 10 días	TOTAL	OR	IC	P
(homologada)	SALINA 0.9%	1	1	2	0.5	0.125-1.999	0.386
	HARTMANN	1	0	1			

Fuente: Elaboración propia.

## **DISCUSIÓN**

En este estudio, se buscó como objetivo principal, determinar la frecuencia de presentación de acidosis hiperclorémica en pacientes con cetoacidosis diabética tratados con solución salina normal comparada con solución Hartmann, en el Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez”.

Durante la investigación se encontró que la mayoría de los pacientes fueron tratados con ambos tipos de soluciones cristaloides, debido a que se trató de un estudio observacional y no se tenía control de la solución que se indicó a cada uno de los pacientes, se consideró analizar un tercer grupo de estudio, el de los pacientes con combinación de solución Hartmann y salina al 0.9%, y a partir de ello se determinó la solución que fue predominante.

El tamaño de la muestra no fue alcanzado debido a que desde principios de marzo del año 2020 el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” fue reconvertido en su totalidad para la atención de pacientes con infección por SARS-CoV-2 durante la pandemia del 2020.

Durante el periodo de investigación comprendido entre el 01 de agosto 2019 hasta el 31 de enero 2020, 31 pacientes ingresaron al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” con diagnóstico de cetoacidosis diabética, de los cuales 8 no cumplieron criterios de inclusión para el protocolo, quedando un total de 23 pacientes, de los cuales solo el 13% (3 pacientes) desarrollaron acidosis metabólica hiperclorémica.

Al realizar el análisis de la distribución de la presentación del desenlace primario de acuerdo a la terapia administrada (solución salina 0.9%, solución Hartmann o una combinación de ambas), un paciente de cada grupo presentó acidosis metabólica hiperclorémica (OR= 1, IC 0.034-29.8,  $p = 1$ ). Dada la existencia del tercer grupo (terapia combinada), se reagruparon los pacientes de acuerdo a la solución cristalóide predominante, encontrando que cuando el tratamiento fue predominantemente con solución salina normal hubo una tendencia hacia la acidosis metabólica hiperclorémica sin embargo el resultado no fue estadísticamente significativo (OR=0.75, IC 0.426-1.321,  $p=0.63$ ).

Otro de los objetivos en este estudio fue comparar el tiempo de hospitalización de pacientes con acidosis hiperclorémica tratados con solución salina normal y solución Hartmann, sin encontrar relación alguna, ya que la distribución fue muy homogénea y no presentó significancia estadística (OR 0.5, IC 0.125-1.999,  $p 0.386$ ).

## **CONCLUSIONES**

El presente estudio no demostró alguna desventaja en el uso de solución salina normal, así como ventaja en el uso de solución Hartmann en los pacientes con cetoacidosis diabética.

No se alcanzó el tamaño de muestra planteado para este estudio debido a que el Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez” se reconvirtió para la atención exclusiva de pacientes COVID-19.

Se observó una mayor tendencia al uso de solución Hartmann entre los médicos que tratan pacientes con cetoacidosis diabética en el Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez”

En este estudio no se demostró un incremento en la frecuencia de acidosis hiperclorémica como complicación de la terapia con solución salina normal, y tampoco se encontró un incremento en el riesgo.

Tampoco se observaron diferencias en el tiempo de estancia hospitalaria en relación con el tipo de solución utilizada.

Se encontró una tendencia mayor a la acidosis hiperclorémica a mayor volumen infundido de soluciones cristalinas, sin demostrarse diferencias significativas.

Dado que el uso de solución Hartmann no protege contra el desarrollo de acidosis hiperclorémica, es preferible administrar solución salina 0.9% ya que, en el caso de cetoacidosis diabética, la evidencia hasta el momento muestra que no genera más complicaciones que la solución Hartmann, siendo, además de fácil acceso y económico para el sector público.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Report on Diabetes, 2016. World Health Organization, 2016, <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>
2. Rojas, R., Basto, A., Aguilar S; et. Al. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. salud pública de México, 2018, vol. 60, p. 224-232.
3. Balakumar, P., Maung, UK., Jagadeesh, G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. Pharmacological research, 2016, vol. 113, p. 600-609.
4. Forga, L., Tamayo, I., Chueca, M., et al. La incidencia de diabetes tipo 1, en Navarra, se ha estabilizado en los últimos 8 años. Endocrinología, Diabetes y Nutrición, 2018, vol. 65, no 5, p. 274-279.
5. Tao, Z., Shi, A., Zhao, J. Epidemiological perspectives of diabetes. Cell biochemistry and biophysics, 2015, vol. 73, no 1, p. 181-185.
6. Fayfman M; Pasquel FJ.; Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Medical Clinics, 2017, vol. 101, no 3, p. 587-606.
7. Desai, R., Singh, S., Syed, M. H., et al. Temporal Trends in the Prevalence of Diabetes Decompensation (Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State) Among Adult Patients Hospitalized with Diabetes Mellitus: A Nationwide Analysis Stratified by Age, Gender, and Race. Cureus, 2019, vol. 11, no 4.



8. Karslioglu E.; Donihi A.; Korytkowski M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients, *British Medical Journal*, 2019, vol 365, p. l1114
9. Self, WH.; Semler MW.; Wanderer JP; et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *New England Journal of Medicine*, 2018, vol. 378, no 9, p. 819-828.
10. Semler, MW.; Self, WH.; Wanderer JP; et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *New England Journal of Medicine*, 2018, vol. 378, no 9, p. 829-839.
11. Soussi, S., Ferry, A., Chaussard, M., & Legrand, M. Chloride toxicity in critically ill patients: What's the evidence? *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 2017, vol. 36, no 2, p. 125-130.
12. Kitabchi, AE, Umpierrez, GE, Miles, JM, et al. Crisis hiperglucémicas en pacientes adultos con diabetes. *Cuidado de la diabetes*, 2009, vol. 32, no 7, p. 1335-1343.
13. Karajgikar, N. D., Manroa, P., Acharya, R., et al. Addressing pitfalls in management of diabetic ketoacidosis with a standardized protocol. *Endocrine Practice*, 2019, vol. 25, no 5, p. 407-412.
14. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1): S173-81.
15. Semler, M. W., & Rice, T. W. Sepsis resuscitation: fluid choice and dose. *Clinics in chest medicine*, 2016, vol. 37, no 2, p. 241-250.
16. Centro Nacional de Guías Clínicas (Reino Unido). Terapia de fluidos intravenosos: terapia de fluidos intravenosos en adultos en el hospital [Internet]. Londres: Royal

- College of Physicians (Reino Unido); Diciembre de 2013 (NICE Clinical Guidelines, No. 174.) Apéndice P, Información útil. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333104/>
17. Malbraín, M. L., Van Regenmortel, N., Saugel, B., et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Annals of intensive care*, 2018, vol. 8, no 1, p. 66.
  18. Sharma S, Aggarwal S. Acidosis Hiperclorémica. [Actualizado 2019 8 de marzo]. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 ene. Disponible en: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/books/NBK482340/>
  19. McFarlane, C., & Lee, A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia*, 1994, vol. 49, no 9, p. 779-781.
  20. Tran, T. T., Pease, A., Wood, A. ET. AL; Review of evidence for adult diabetic ketoacidosis management protocols. *Frontiers in endocrinology*, 2017, vol. 8, p. 106.
  21. Mahler, S. A., Conrad, S. A., Wang, H., & Arnold, T. C. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *The American journal of emergency medicine*, 2011, vol. 29, no 6, p. 670-674.
  22. Chua, H. R., Venkatesh, B., Stachowski, E., Schneider, A. G., et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *Journal of critical care*, 2012, vol. 27, no 2, p. 138-145.

23. Camargo Franco S., López Vázquez SE.; Frecuencia de desarrollo de acidosis hiperclorémica en pacientes con cetoacidosis diabética. Universidad Nacional Autónoma de México; 2017.