



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR  
EDUARDO LICEAGA”**

**FRECUENCIA DE HIPERGLICEMIA DE  
REBOTE AL UTILIZAR INSULINA DEGLUDEC  
EN LA TRANSICION DE INSULINA  
INTRAVENOSA A SUBCUTÁNEA EN  
CETOACIDOSIS DIABETICA**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN:  
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:  
**DIANA SOFÍA CABRERA OREJUELA**

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y  
ASESOR PRINCIPAL:  
DR. VALENTÍN SÁNCHEZ PEDRAZA



DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD DE MÉXICO, 2023



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.

Esta tesis va dedicada a Dios por las oportunidades  
que me ha brindado. A mi familia y amigos por  
apoyarme en cada momento.

## **Agradecimientos**

A los pacientes del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" por ser nuestra motivación y fuente de conocimiento invaluable.

---

## CONTENIDO

---

|  |    |
|--|----|
| 1. Antecedentes  | 6  |
| 2. Planteamiento del problema                            | 10 |
| 3. Justificación   | 11 |
| 4. Pregunta de investigación                             | 12 |
| 5. Hipótesis   | 12 |
| 6. Objetivos   | 12 |
| 7. Metodología   | 13 |
| 7.1. Tipo y diseño de estudio                            | 13 |
| 7.2. Población   | 13 |
| 7.3. Tamaño de la muestra                                | 13 |
| 8. Criterios de selección                                | 14 |
| 8.4.1. Criterios de inclusión                            | 14 |
| 8.4.2. Criterios de exclusión                            | 14 |
| 9. Definición de variables a evaluar y forma de medirlas | 15 |
| 10. Procedimiento  | 20 |
| 11. Análisis estadístico                                 | 21 |
| 12. Aspectos éticos y de bioseguridad                    | 21 |
| 13. Relevancia y expectativas                            | 21 |
| 14. Recursos disponibles y necesarios                    | 22 |
| 15. Resultados   | 23 |
| 16. Discusión  | 27 |
| 17. Limitaciones   | 28 |
| 18. Fortalezas   | 28 |
| 19. Conclusiones   | 29 |
| 20. Recomendaciones                                      | 29 |
| 21. Referencias bibliográficas                           | 30 |
| 22. Anexos   | 32 |

---

## R E S U M E N

---

### FRECUENCIA DE HIPERGLICEMIA DE REBOTE AL UTILIZAR INSULINA DEGLUDEC EN LA TRANSICION DE INSULINA INTRAVENOSA A SUBCUTÁNEA EN CETOACIDOSIS DIABETICA

#### **Antecedentes:**

Las complicaciones agudas de diabetes representan el 20% al 30% de las hospitalizaciones en la sala de urgencias y de ellos hasta el 10% de la mortalidad en dicho servicio, lo que representa un gasto económico importante y sobre todo prevenible. La cetoacidosis diabética (CAD) es un estado metabólico extremo causado por la deficiencia absoluta o relativa de insulina con posterior aumento en la excreción de hormonas contrarreguladoras, convirtiendo a la administración de insulina en el pilar del tratamiento tanto en estado de descompensación aguda como posterior a su resolución.

Los objetivos de tratamiento incluyen la restauración del volumen circulatorio y la perfusión tisular, la resolución de la hiperglucemia, la corrección del desequilibrio electrolítico, la acidosis y tratamiento de cualquier causa subyacente corregible.

La transición exitosa de insulina intravenosa a subcutánea requiere la administración de insulina basal de 2 a 4 horas antes de que se detenga la insulina intravenosa para prevenir la recurrencia de la cetoacidosis y la hiperglucemia de rebote, con en el incremento en la frecuencia de resultados clínicos desfavorables, costos y estancia hospitalaria que implican.

#### **Objetivo:**

Determinar la incidencia de hiperglucemia de rebote en los pacientes tratados con insulina Degludec en la transición de insulina rápida intravenosa a insulina basal subcutánea posterior a la resolución de cetoacidosis diabética

#### **Material y métodos:**

Se trata de un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico. Se revisaron expedientes de pacientes hospitalizados con diagnóstico de cetoacidosis diabética en el servicio de Endocrinología del Hospital General de México, en el período comprendido entre el 1 enero del 2018 y el 1 julio del 2023 y se determinó la incidencia acumulada de hiperglucemia de rebote durante el tratamiento con insulina Degludec una vez remitido el estado de cetoacidosis diabética.

#### **Resultados:**

Para el análisis se incluyeron 40 expedientes de pacientes con cetoacidosis diabética tratados con insulina Degludec en la fase de resolución y transición de insulina intravenosa rápida a insulina basal subcutánea. La relación hombre/mujer de 2.6/1; la mediana de edad fue de 33 (IQR: 23) años y el 49% (n=20) presentaba al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes Obesidad (29%, n=12) e Hipertensión Arterial (10%, n=4). Se estimó una prevalencia de

hiperglicemia de rebote del 65% (n= 26), con valores de glucometrías significativamente mayores en el grupo de hiperglicemia de rebote durante los primeros 2 días. Además, una mediana de 4 (RIC: 2) días y dosis de insulina Degludec de 0.45 UI /Kg de peso ideal vs 0.55 UI/Kg de peso ideal (p<0.07) en el grupo sin y con hiperglicemia de rebote, respectivamente, para lograr el control glucémico. La totalidad de los pacientes fueron egresados por mejoría.

#### **Discusión:**

Hasta el momento de la realización de esta revisión no se han publicado estudios que evalúen el comportamiento glucémico posterior a la transición de insulina rápida en infusión intravenosa a basal subcutánea con insulina ultraprolongada, específicamente Degludec, por lo que la frecuencia de hiperglicemia de rebote hace referencia al tratamiento con análogos de insulina de acción prolongada como NPH y Glargina, la cual puede presentarse en el 33.3-35%(12)(13) de los pacientes, prevalencia notoriamente menor a la encontrada en este estudio (65%), posiblemente explicada por las propiedades farmacológicas de la insulina Degludec. Vale la pena destacar, que pese a este incremento en el doble de la prevalencia de hiperglicemia de rebote en nuestra población (en comparación a la reportada en la literatura), el tiempo de estancia hospitalaria requerido posterior a la descompensación aguda parece no difiere a lo reportado en los pacientes tratados con insulina glargina ( $5 \pm 2$  vs  $3.9 \pm 3.4$  a  $5.1 \pm 1.88$  días).

En concordancia con lo sugerido por Hirsch IB et al., al utilizar insulina Degludec (dosis promedio de 0.055 UI/ Kg de peso predicho), el comportamiento de la glucosa tardó al menos 3 a 4 días en alcanzar el estado estacionario(16) y control glucémico, dando como resultado niveles más altos de glucosa, especialmente las primeras 24 a 48 horas posterior a su administración y en el grupo con hiperglicemia de rebote.

#### **Conclusiones:**

La cetoacidosis diabética continúa siendo una de las descompensaciones agudas de la diabetes con mayor frecuencia en nuestra población. El uso de insulina Degludec en el tratamiento de transición de insulina intravenosa rápida a subcutánea basal, en la fase de remisión del evento agudo, es una alternativa viable, con mayor frecuencia de hiperglicemia de rebote y descontrol glucémico en las primeras 48 horas de tratamiento, pero sin aparente repercusión en los días de estancia hospitalaria o desenlaces serios.

**Palabras clave:** Cetoacidosis diabética, control glucémico, Insulina Degludec.

---

## DESARROLLO DEL PROYECTO

---

### **Frecuencia de hiperglicemia de rebote al utilizar insulina Degludec en la transición de insulina intravenosa a subcutánea en cetoacidosis diabética**

#### **1. Antecedentes**

En países como EE.UU, la incidencia de la CAD es de 4.6-8 episodios por 1,000 pacientes diabéticos de todas las edades(2). La mortalidad estimada de la CAD es del 0-19%(3). Además del impacto clínico de la CAD, el impacto económico de este padecimiento es considerable: anualmente se gastan 2.4 billones de dólares tan sólo en EE.UU.(4). En gran medida, estos elevados costos se explican por el amplio uso de recursos para el manejo de estos pacientes. Entre estos destacan: la atención en Unidades de Terapia Intensiva(5), el uso de bomba de infusión para la administración intravenosa de insulina, el monitoreo constante y la estancia hospitalaria prolongada, ésta última como consecuencia de la hiperglicemia de rebote, observada en la transición de la bomba de insulina hacia la aplicación del esquema subcutáneo de esta hormona una vez remitido el cuadro de la CAD(6). En países latinoamericanos Manrique et al, identificó que en pacientes hospitalizados por crisis hiperglicémicas, 66/110 pacientes requirieron ingreso hospitalario por cetoacidosis diabética, de los cuales 54,4% de pacientes tenían diabetes tipo 2, 4.5% diabetes tipo 1 y 33% diabetes no definida. En este sentido, Ray Ticse et al. en Perú, en un total de 3 683 pacientes hospitalizados con diagnóstico de diabetes mellitus, se encontraron 206 casos de cetoacidosis, de los cuales 68,44% ocurrió en pacientes con DM2.

La cetoacidosis diabética (CAD) es un estado metabólico extremo causado por la deficiencia absoluta o relativa de insulina con posterior aumento en la excreción de hormonas contrarreguladoras(7). La enfermedad refleja los efectos de la deficiencia de esta hormona en múltiples tejidos, lo que explica su triada clínica característica de hiperglicemia, cetosis y acidosis; además de otros síntomas y signos comunes como poliuria, polidipsia, anorexia, vómitos, dolor abdominal, aliento afrutado e hiperventilación compensatoria (respiración rápida y profunda “de Kussmaul”)(8).

Los precipitantes de CAD más frecuentes reportados son: infecciones (33,2%), baja adherencia al tratamiento (30,7%) y forma de debut de diabetes mellitus (DM) (12,8%), DM tipo 1 en el 21% y en el 10% de los pacientes con DM tipo 2(7).

Para el diagnóstico, la Asociación Americana de Diabetes (ADA)(9), propone los siguientes criterios: glucemia superior a 250 mg/dl, pH inferior a 7.30, cifra de bicarbonato plasmático inferior a 18 mEq/L y cetonuria o cetonemia. La severidad del cuadro se determina con base en el pH y la cifra de bicarbonato(10):

- CAD leve
  - Nivel de glucosa en plasma superior a 250 mg/dL
  - Cetonas presentes en suero u orina
  - Gas en sangre pH 7.25 a 7.3
  - Nivel de bicarbonato sérico de 15 a 18 mEq/L
  - Brecha aniónica superior a 10 mEq/L
  - Estado mental de alerta
- CAD moderada
  - Nivel de glucosa en plasma superior a 250 mg/dL
  - Cetonas presentes en suero u orina
  - Gas en sangre pH 7 a 7.24
  - Nivel de bicarbonato sérico de 10 a menos de 15 mEq/L
  - Anión gap superior a 12 mEq/L
  - Estado mental alerta o somnoliento
- CAD grave
  - Nivel de glucosa en plasma superior a 250 mg/dL
  - Cetonas presentes en suero u orina
  - pH de gases en sangre inferior a 7
  - Nivel de bicarbonato sérico inferior a 10 mEq/L
  - Anión gap superior a 12 mEq/L
  - Estado mental estuporoso o comatoso

Posterior al episodio de descompensación y en todo paciente hospitalizado, según la última guía de la ADA se debe iniciar la terapia con insulina para el tratamiento de la hiperglucemia persistente a partir de un umbral  $\geq 180$  mg/dL (10,0 mmol/L) (comprobado en dos ocasiones). Una vez que se inicia la terapia con insulina, se recomienda un rango objetivo de glucosa de 140 a 180 mg/dL (7,8 a 10,0 mmol/L) para la mayoría de los pacientes en estado crítico y no crítico (grado de recomendación A). Los objetivos más estrictos, como 110–140 mg/dL (6,1–7,8 mmol/L) o 100–180 mg/dL (5,6–10,0 mmol/L), pueden ser apropiados para pacientes seleccionados y son aceptables si se pueden lograr sin hipoglucemia significativa (grado de recomendación C)(11). En este sentido, hiperglucemia en pacientes hospitalizados se define como niveles de glucosa en sangre  $>140$  mg/dL (7,8 mmol/L), hipoglucemia de nivel 1 se define como una concentración de glucosa de 54 a 70 mg/dL (3,0 a 3,9 mmol/L), hipoglucemia de nivel 2 como una concentración de glucosa en sangre  $<54$  mg/dL (3,0 mmol/L) y finalmente, hipoglucemia de nivel 3 como un evento clínico caracterizado por un funcionamiento mental y/o físico alterado que requiere la asistencia de otra persona para su recuperación. Los niveles 2 y 3 requieren la corrección inmediata de los niveles bajos de glucosa en sangre. El tratamiento oportuno de la hipoglucemia de nivel 1 puede prevenir la progresión a una hipoglucemia más significativa de nivel 2 y nivel 3(11).

## Tratamiento

Los objetivos de tratamiento incluyen la restauración del volumen circulatorio y la perfusión tisular, la resolución de la hiperglucemia, la corrección del desequilibrio electrolítico, la acidosis y tratamiento de cualquier causa subyacente corregible de CAD, como sepsis, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. La administración de líquidos intravenosos isotónicos para la restauración del volumen intravascular es el primer paso del manejo, con posterior adecuación al estado de hidratación y nivel de sodio plasmático. Después de iniciada la reposición hídrica y si el potasio sérico es superior a 3.3 mEq/L, se inicia el tratamiento con insulina rápida/ultra rápida, intravenosa o subcutánea según la gravedad del cuadro clínico, e infusión de suero glucosado cuando la glucemia sea inferior a 200 mg/dL para evitar la hipoglicemia; este tratamiento se continua hasta la remisión del cuadro de cetoacidosis, definido como: glucosa inferior a 200 mg/dL, pH mayor de 7.30, bicarbonato sérico mayor de 18 mEq/L o con hiato aniónico inferior a 12(9).

### **Transición de insulina rápida intravenosa a insulina basal tras la resolución de cetoacidosis diabética**

Se conoce que el desarrollo de hiperglucemia en el ámbito hospitalario es un marcador de mal resultado clínico y mortalidad, y se ha asociado con estancia hospitalaria prolongada, infección, discapacidad después del alta y muerte en pacientes en salas médicas y de cirugía general(9). La elección de un régimen de transición de insulina inapropiado podría ser un factor que contribuya a un control glucémico deficiente(6).

La transición exitosa de insulina intravenosa a subcutánea requiere la administración de insulina basal de 2 a 4 horas antes de que se detenga la insulina intravenosa para prevenir la recurrencia de la cetoacidosis y la hiperglucemia de rebote, definida por algunos autores como una glucemia >149 mg/dl(12) (otros > 180 mg/dl)(13) en las primeras 12(12) a 24(13) horas tras el retiro de la infusión iv. de insulina, la cual puede presentarse en el 33.3-35%(12)(13) de los pacientes. Las insulinas basales comúnmente utilizadas en esta transición son: Insulina Humana (NPH) y Glargina, análogo de insulina de acción prolongada.

Los análogos de la insulina de acción prolongada, en base a sus propiedades farmacológicas, podrían evitar la hiperglucemia de rebote al ayudar a mantener un nivel más estable de insulina plasmática(14). La insulina glargina, tras su administración por vía subcutánea, produce un perfil de concentración sin picos a lo largo de 24 h con un perfil de seguridad excelente en lo que se refiere a episodios de hipoglucemia.

Una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Lozano y col. (2016), sugiere que la coadministración de insulina glargina en el manejo de la CAD (aunado al manejo estándar con infusión iv. de insulina), acorta el tiempo de resolución de la CAD (-4.19 h [IC 95%: -7.81-0.57]; p = 0.02) y disminuye la incidencia de hiperglucemia de rebote. La dosis subcutánea de insulina glargina osciló entre los

0.25 y los 0.4 U/kg la cual fue administrada entre las primeras 2, 3, 6 y 12 h de haber iniciado la bomba de infusión IV de insulina, para posteriormente continuar con una dosis subcutánea cada 24 h hasta la resolución de la CAD.

En relación con el tiempo de estancia hospitalaria requerido posterior al evento de cetoacidosis, se ha reportado de  $3.9 \pm 3.4$  a  $5.1 \pm 1.88$  días en pacientes tratados con glargina. En este sentido, Assaad-Khalil, et al.(15) analizaron la estancia en la Unidad de Terapia Intensiva, la cual fue significativamente menor en el grupo de glargina ( $14.00 \pm 1.85$  h) en comparación con el grupo de control ( $20.93 \pm 3.20$  h) ( $p < 0.001$ ) que recibió tratamiento estándar.

El beneficio clínico observado tras la aplicación subcutánea de insulina glargina puede explicarse parcialmente por sus propiedades farmacológicas. Al ofrecer una dosis constante de insulina exenta de pico, es posible disminuir el requerimiento total de insulina iv. a administrar, lo cual podría explicar el menor tiempo en horas para llegar a la resolución completa del cuadro. Además, al ofrecer una cobertura basal de insulina, la transición entre la infusión y la aplicación ulterior subcutánea podría asociarse a una reducción en la incidencia de la hiperglucemia de rebote(8).

Hasta el momento no existen recomendaciones respecto al uso de análogos de la insulina de acción ultraprolongada como Degludec en la transición de insulina rápida intravenosa a insulina basal tras la resolución de cetoacidosis diabética y algunos autores sugieren no utilizar Degludec ni insulina glargina U-300 de acción ultraprolongada (dada su larga vida media), ya que tardará al menos 3 a 4 días (4 a 5 vidas medias) en alcanzar el estado estacionario (situación en la que la ingesta total de un fármaco está en equilibrio dinámico con su eliminación)(16). Figura 1A. Por lo anterior, se considera que el realizar la transición de insulina rápida en infusión a insulina subcutánea dará como resultado niveles más altos de glucosa, especialmente las primeras 24 horas (ver anexo 1).

Por el contrario, cuenta con perfiles farmacocinéticos/farmacodinámicos más cercanos al perfil fisiológico de la insulina basal endógena debido a un perfil de tiempo de acción más uniformemente distribuido, predecible y prolongado que supera las 24 horas y reduce la variabilidad en el efecto hipoglucemiante, características que pueden traducirse en beneficios clínicos para los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, como niveles de insulina en la sangre más constantes durante 24 horas, menor variabilidad intrapaciente, menor riesgo de hipoglucemia nocturna, y más flexibilidad en el tiempo de dosificación(17).

La dosis inicial de insulina basal subcutánea requerido para el tratamiento de la diabetes una vez concluido el cuadro de cetoacidosis dependerá de la presencia previa o conocimiento previo de diabetes y su control. Para los pacientes con diabetes conocida que estaban siendo adecuadamente tratados con insulina, se puede reiniciar su régimen de insulina previo a la descompensación. Si el control de la glucosa no fue adecuado antes del episodio de CAD, el régimen de insulina y las dosis deben revisarse y modificarse(18).

En pacientes con diabetes tipo 1 o 2 que debutan con CAD, es razonable un esquema basal-bolo, con una dosis inicial diaria total de 0,5 a 0,8 unidades/kg, hasta que se establezca una dosis óptima, repartidas 50% como insulina basal y el 50% restante como insulina rápida antes de las comidas. La insulina basal se prescribe inicialmente una vez al día, generalmente a la hora de acostarse, mientras que las dosis de insulina de las comidas se dividen según el tamaño de las comidas, por ejemplo, el 50 % de la dosis total en la comida principal y el 25 % con cada una de las otras dos comidas. En caso de problemas con la disponibilidad o el costo de los análogos de bolos basales, se puede usar un régimen alternativo de insulina convencional que incluye insulina protamina neutra Hagedorn (NPH) dos veces al día con tres dosis diarias de insulina regular; la dosis inicial es la misma de 0,5 unidades/kg/día con dos tercios de la dosis administrada como insulina NPH, que se divide en dos tercios por la mañana y un tercio por la noche(18).

## **2. Planteamiento del problema**

Las complicaciones agudas de diabetes representan el 20% al 30% de las hospitalizaciones en la sala de urgencias y de ellos hasta el 10% de la mortalidad en dicho servicio, lo que representa un gasto económico importante y sobre todo prevenible.

Se conoce que el desarrollo de hiperglucemia en el ámbito hospitalario es un marcador de mal resultado clínico y mortalidad, y se ha asociado con estancia hospitalaria prolongada, infección, discapacidad después del alta y muerte en pacientes en salas médicas y de cirugía general. La elección de un régimen de transición de insulina inapropiado podría ser un factor que contribuya a un control glucémico deficiente.

Hasta el momento no existen recomendaciones respecto al uso de análogos de la insulina de acción ultraprolongada como Degludec en la transición de insulina rápida intravenosa a insulina basal tras la resolución de cetoacidosis diabética

### **3. Justificación**

El Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” es uno de los principales centros de referencia de la zona centro del país para la atención de pacientes con enfermedades endocrinológicas.

Conocer el comportamiento glucémico intrahospitalario de los pacientes con diabetes tratados con insulina Degludec posterior al evento agudo de descompensación de la enfermedad puede tener implicaciones importantes para su identificación, prevención y tratamiento.

Dado que la insulina Degludec posee propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas más cercanas al perfil fisiológico de la insulina basal endógena, con un tiempo de acción prolongado, superior a las 24 horas, al ser utilizada en el periodo de transición de insulina intravenosa a subcutánea requerido en el control de la diabetes una vez resuelto el cuadro de cetoacidosis, podría condicionar menor recurrencia de la enfermedad y episodios de hipoglicemia, pero con la desventaja de presentar aumento en la frecuencia de hiperglucemia de rebote y, por ende, en los días de estancia hospitalaria.

#### 4. Hipótesis

**Si**, la **transición exitosa de insulina** intravenosa a subcutánea al **cumplir criterios de remisión de cetoacidosis** diabética **depende del tipo de insulina basal** utilizada, **entonces**, durante el tratamiento con análogos de insulina de acción ultraprolongada como Degludec **la frecuencia de hiperglucemia de rebote** (definida como glicemia mayor a 180 mg/dl en las primeras 24 horas posterior al inicio de insulina basal-Degludec) **será de al menos el 35%(11)**.

#### 5. Objetivos

##### 1. General

- Determinar la frecuencia de hiperglucemia de rebote en los pacientes tratados con insulina Degludec en la transición de insulina rápida intravenosa a insulina basal subcutánea posterior a la resolución de cetoacidosis diabética

##### 2. Específicos

- Describir la distribución por género, edad promedio, síntomas, signos y alteraciones bioquímicas más frecuentes y días de estancia hospitalaria de los pacientes con cetoacidosis diabética
- Evaluar el tiempo requerido para alcanzar el control glucémico posterior al inicio de insulina Degludec una vez remitido el estado de descompensación
- Determinar la dosis promedio inicial de insulina Degludec utilizada y su efectividad en el control glucémico durante la hospitalización
- Reportar la frecuencia de hipoglicemia durante el tratamiento con insulina Degludec posterior a la remisión de cetoacidosis diabética
- Comparar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con y sin hiperglicemia de rebote
- Identificar los factores asociados a hiperglicemia de rebote e hipoglicemia posterior a la resolución de cetoacidosis diabética
- Identificar los factores desencadenantes de cetoacidosis diabética

## 6. Metodología

### 6.1. Tipo y diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo y analítico.

### 6.2. Población y tamaño de la muestra

Se incluyeron los expedientes de pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el servicio de Endocrinología durante el periodo comprendido entre 1 de Enero del 2018 al 1 de Julio del 2023 en el Hospital General de México.

#### 7.2.1. Tamaño de la muestra

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra según la fórmula para estimar el tamaño de muestra de la prevalencia o proporción de un evento o característica, con un nivel de confianza del 95% y error del 10%. Tomando como referencia la prevalencia de hiperglucemia de rebote reportada por Houshyar J et al. del 35%(11). Obteniéndose un tamaño de muestra mínimo de 137 expedientes.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

|  |
|--|
| Z alfa <sup>2</sup> = 1.96 <sup>2</sup> = 3.8416 |
| p <sub>0</sub> = 0.35                            |
| q <sub>0</sub> = 0.65                            |
| d <sup>2</sup> = 0.08x0.08= 0.0064               |

$$n = 0.84937776/0.064 = 136.556 \sim 137 \text{ expedientes}$$

## **7. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

### **Criterios de inclusión**

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años hospitalizados por cetoacidosis diabética en el servicio de Endocrinología del Hospital General de México.

### **Criterios de exclusión**

- Expedientes de pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
- Expedientes de pacientes a quienes se les haya administrado insulina basal diferente a Degludec previo al ingreso al servicio de hospitalización de Endocrinología
- Expedientes de pacientes con información insuficiente.

### 8. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

Como objetivos secundarios, en caso de obtenerse una frecuencia mayor al 30%, se evaluó la presencia factores asociados al desarrollo de hiperglicemia de rebote.

| VARIABLE INDEPENDIENTE   | VARIABLE DEPENDIENTE   |
|--------------------------|--|
| <b>Insulina Degludec</b> | <b>Hiperglicemia de rebote</b><br>(Glucometría mayor a 180 mg/dl en las primeras 24 horas posterior al retiro de insulina intravenosa)<br><br><b>Tipo de variable: Cualitativa-discreta</b><br><br><b>Unidad de medición:</b><br><b>Presente</b><br><b>Ausente</b> |

| VARIABLE                      | DEFINICION CONCEPTUAL   | DEFINICION OPERACIONAL   | TIPO DE VARIABLE<br>UNIDAD DE MEDICIÓN        | CODIFICACION                                   |
|-------------------------------|---|--|---|--|
| Edad                          | Años transcurridos desde el nacimiento al diagnóstico.  | Resta entre la fecha de ingreso hospitalario y la fecha de nacimiento del paciente.            | Discreta<br>Años                              | No aplica                                      |
| Sexo                          | Condición de un organismo que distingue entre femenino y masculino  | Referido en el expediente.   | Dicotómica                                    | 0= Femenino<br>1= Masculino                    |
| Peso                          | Medida antropométrica expresada en kilogramos que hace referencia a la masa corporal total  | Masa corporal del paciente expresada en Kg al momento de la consulta.                          | Continua<br>Kilogramos                        | No aplica                                      |
| Talla                         | Altura de un individuo en posición vertical desde el punto más alto de la cabeza hasta los talones en posición erecta   | Altura del paciente expresada en metros al momento de la consulta.                             | Continua<br>Metros                            | No aplica                                      |
| Índice de masa corporal (IMC) | Índice utilizado frecuentemente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Cociente entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros (kg/m <sup>2</sup> ). | Cociente entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros (kg/m <sup>2</sup> ). | Continua<br>Kg/m <sup>2</sup>                 | No aplica                                      |
| Peso ideal                    | Valores de peso, dentro de los cuales, no existe riesgo para la salud de la persona.  | H: Talla <sup>2</sup> + 23<br>M: Talla <sup>2</sup> + 21.5                                     | Continua<br>Kg                                | No aplica                                      |
| Dosis de insulina Degludec    | Unidades de insulina por peso corporal administradas al realizar la transición de insulina de acción rápida intravenosa a ultraprolongada subcutánea                                  | Descrito en el expediente  | Continua<br>UI/Kg                             | No aplica                                      |
| Diabetes Mellitus             | Enfermedad metabólica, de origen multifactorial, que se caracteriza por hiperglucemia, como consecuencia de fallas en la secreción o acción de la insulina, o ambas.                  | Lo referido en el expediente.  | Nominal - Politémica<br>Masculino<br>Femenino | 1= Tipo 1<br>2= Tipo 2<br>3= LADA              |
| Complicaciones                | Proceso patológico consecuencia del cuadro de cetoacidosis y empeora su pronóstico  | Descrito en el expediente  | Nominal-politémica<br>Pancreatitis            | 1= Pancreatitis aguda<br>2= lesión renal aguda |

|  |   |  |  |   |
|--|---|--|--|---|
|  |   |  | aguda/ Lesion renal aguda/<br>Hipertrigliceridemia   | 3=Hipertrigliceridemia  |
| Desencadenante                                     | Condición o enfermedad asociada al cuadro de descompensación en los pacientes con diabetes mellitus   | Descrito en el expediente  | Nominal-politómica<br>No adherencia al tratamiento/ Debut/ linfección/ otras                         | 1= No adherencia al tratamiento<br>2= Debut<br>3= infección<br>4= otras                     |
| Evolución del cuadro clínico.                      | Días transcurridos desde el inicio del cuadro clínico hasta la valoración médica.                     | Días transcurridos desde el inicio del cuadro clínico hasta la valoración médica<br>Fecha atención – Fecha diagnóstico | Discreta<br>Días   | No aplica   |
| Manifestaciones clínicas                           | Relación entre los síntomas y signos que se presentan en una determinada enfermedad                   | Referido en el expediente.   | Nominal-politómica<br>Pérdida de peso/<br>Dolor abdominal/<br>Nausea/vomito/<br>Polidipsia/ Poliuria | 1= Pérdida de peso<br>2= Dolor abdominal<br>3=Nausea/vomito<br>5= Polidipsia<br>6= Poliuria |
| Tiempo de inicio de insulina degludec              | Tiempo transcurrido entre el ingreso a al hospital y el inicio del tratamiento con insulina degludec  | Fecha inicio degludec – Fecha de ingreso urgencias   | Continua<br>días   | No aplica   |
| Tratamiento antidiabético oral hospitalario        | Medicamento utilizado en el tratamiento de diabetes mellitus durante la hospitalización               | Referido en el expediente.   | Nominal-politómica<br>Metformina/<br>Sitagliptina/<br>Linagliptina/<br>Dapagliflozina/<br>otros      | 1= Metformina<br>2= Sitagliptina<br>3= Linagliptina<br>4= Dapagliflozina<br>8= otros        |
| Tiempo de inicio de tratamiento antidiabético oral | Tiempo transcurrido entre el ingreso a hospitalización y el inicio del tratamiento antidiabético oral | Fecha de inicio de antidiabético oral – Fecha de ingreso a hospitalización   | Numérica-continua<br>días  | No aplica   |

|   |  |   |                                   |                |
|---|--|---|-----------------------------------|----------------|
| Control glucémico                                       | Glucometrías dentro del rangos recomendados para paciente hospitalizado según la Asociación Americana de Diabetes entre 100 y 180 mg/dl)(10)   | Glucometría capilar en ayuno entre 80 y 130 mg/dl durante al menos 2 días consecutivos y/o ausencia de requerimiento de modificación de la dosis de insulina basal (Degludec) | Dicotómica<br>Presente<br>Ausente | 0= No<br>1= Si |
| Fecha control glucémico                                 | Fecha en que cumple criterios de control glucémico   | Fecha referida en el expediente   | Nominal<br>dd/mm/aa               | dd/mm/aa       |
| Tiempo en lograr control glucémico                      | Tiempo transcurrido entre el inicio de insulina basal Degludec y alcanzar el control glucémico   | Fecha de inicio de Insulina Degludec – Fecha control glucémico  | Continua<br>dias                  | No aplica      |
| Hiperglucemia de rebote                                 | Aumento de la glucometría capilar fuera de los rangos recomendados para paciente hospitalizado según la Asociación Americana de Diabetes (entre 100 y 180 mg/dl)(10)                                 | Glucometría mayor a 180 mg/dl en las primeras 24 horas posterior al retiro de insulina intravenosa  | Dicotómica<br>Presente<br>Ausente | 0= No<br>1= Si |
| Hipoglicemia  | Se considera hipoglicemia intrahospitalaria a cualquier valor de glucemia menor de 3,9 mmol/L (70 mg/dL), independientemente de la presencia de síntomas típicos                                     | Glucometría capilar menor a 70 mg/dl  | Dicotómica<br>Presente<br>Ausente | 0= No<br>1= Si |
| Glucometría al ingreso a hospitalización endocrinología | Procedimiento por medio del cual se realiza la extracción de una mínima cantidad de sangre para obtener la cuantificación de la glucosa del paciente al ingreso a hospitalización                    | Referido en el expediente   | Continua<br>mg/mL                 | No aplica      |
| Glucometría en ayuno                                    | Procedimiento por medio del cual se realiza la extracción de una mínima cantidad de sangre para obtener la cuantificación de la glucosa del paciente previo a la ingesta del primer alimento del día | Glucometría capilar realizada a las 7 am, referida en el expediente   | Continua<br>mg/mL                 | No aplica      |
| Glucometría preprandial                                 | Procedimiento por medio del cual se realiza la extracción de una mínima cantidad de  | Referido en el expediente   | Continua<br>mg/mL                 | No aplica      |

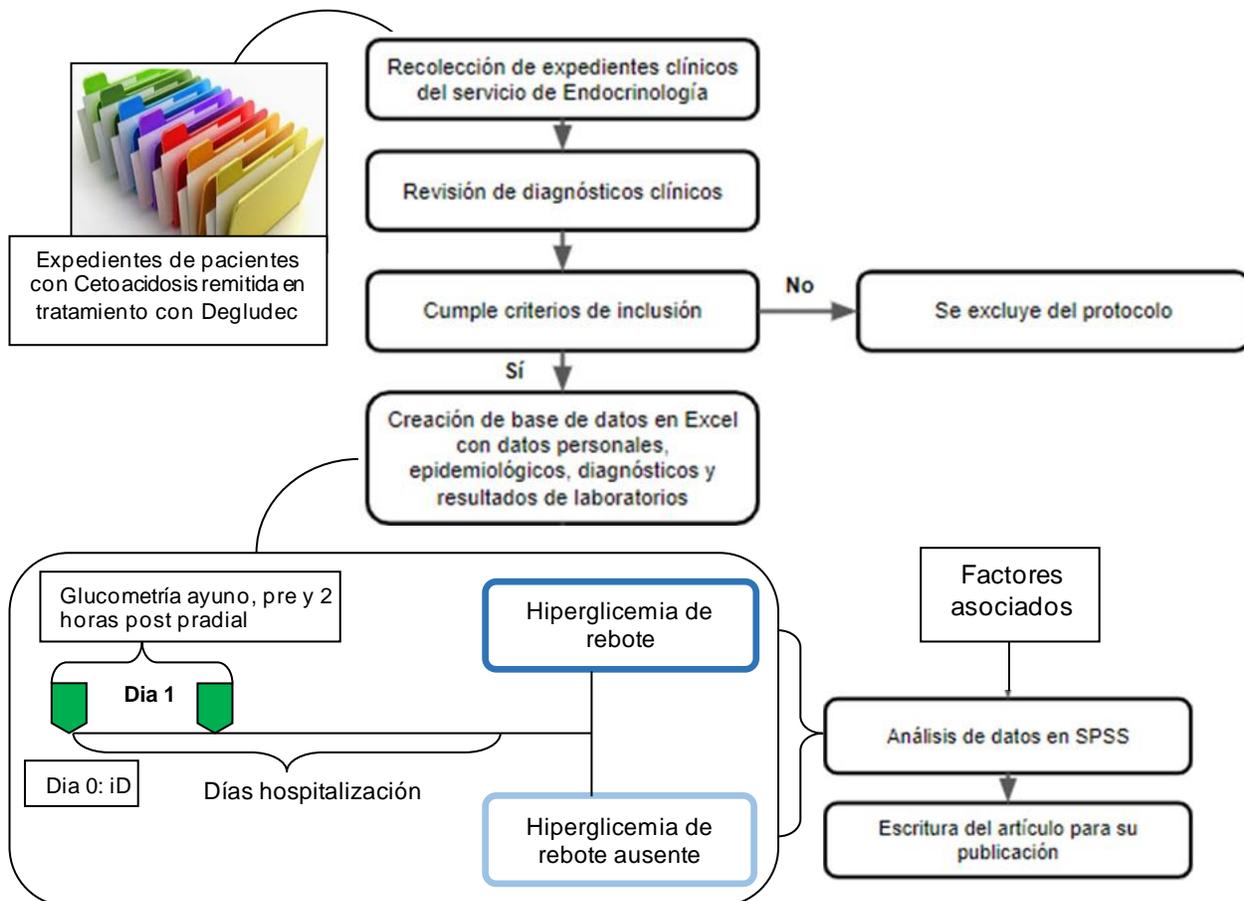
|                                   |   |   |                           |                |           |
|-----------------------------------|---|---|---------------------------|----------------|-----------|
|                                   |   | sangre para obtener la cuantificación de la glucosa del paciente previo al desayuno, comida y cena  |                           |                |           |
| Glucometría 2 horas post prandial |   | Procedimiento por medio del cual se realiza la extracción de una mínima cantidad de sangre para obtener la cuantificación de la glucosa del paciente 2 horas posterior al desayuno, comida y cena | Referido en el expediente | Continua mg/mL | No aplica |
| Glucometría las 3 am              | a | Procedimiento por medio del cual se realiza la extracción de una mínima cantidad de sangre para obtener la cuantificación de la glucosa del paciente a las 3 am                                   | Referido en el expediente | Continua mg/mL | No aplica |

## 9. Procedimiento

Se solicitó los expedientes de pacientes hospitalizados entre 1 de enero del 2018 y el 1 de junio del 2023 con el diagnóstico cetoacidosis diabética, en el servicio de Endocrinología.

Se evaluó cada expediente para determinar si cumple cada uno de los criterios de inclusión y exclusión. Los expedientes seleccionados se revisaron y se registraron los datos en una tabla de cálculo de Excel para la posterior clasificación y análisis de los datos.

Se registró las glucometrías previo al inicio de insulina basal y posterior, a las 7 am, antes de cada comida, 2 horas después de cada comida y a las 3 am, cada 24 horas hasta el egreso. Se considerará **Hiperglucemia de rebote como glucometría capilar mayor a 180 mg/dl en las primeras 24 horas posterior al inicio de insulina Degludec**. Hipoglucemia se consideró cualquier valor de glucometría capilar menor a 70 mg/dl y control glucémico al identificarse glucometrías en ayuno entre 80 y 130 mg/dl durante al menos 2 días consecutivos y/o ausencia de requerimiento de modificación de la dosis de insulina basal (Degludec) durante al menos 2 días consecutivos



## **10. Análisis estadístico**

Se realizó estadística descriptiva (X +/- DS, n, %). Se realizó estadística análítica mediante prueba t de Student de 2 colas de muestras independientes, Chi cuadrada, con IC 95%, y p menor a 0.05, dependiendo del tipo de variable.

Se determinó la frecuencia de hiperglucemia de rebote (n, %) y, en caso de obtenerse una proporción que lo permita, se comparó las características de los pacientes que presentaron hiperglucemia de rebote con aquellos que no la presentaron. Las variables continuas como edad, glucometría en ayuno, pre y post prandial, días en alcanzar el control glucémico y estancia hospitalaria se compararon mediante T de Student. Las variables categóricas como frecuencia de hipoglicemia se compararon mediante Chi cuadrada. Además, se utilizó modelos de regresión logística para identificar factores asociados (OR) con el desarrollo de hiperglicemia de rebote, comparando el grupo de pacientes que presentaron hiperglicemia de rebote con aquellos que no la presentaron, si se cumplían los supuestos requeridos.

## **11. Aspectos éticos y de bioseguridad**

El protocolo fue aceptado por el comité de ética e investigación del Hospital General de México, con **Clave DECS/JPO-CT-1897-2023**.

La investigación se realizó en base al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación, conforme con el artículo 17, el cual clasifica a la investigación como sin riesgo, riesgo mínimo y riesgo mayor. A este estudio se le clasifico como “sin riesgo”, debido a que es parte de los estudios retrospectivos que emplean una revisión de notas medicas de expedientes clínicos. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Para garantizar la confidencialidad de los datos se cambió el nombre del paciente por un código numérico al momento de realizar la recolección.

## **12. Relevancia y expectativas**

Este estudio permitirá profundizar en el conocimiento del comportamiento de la glucometría capilar en pacientes hospitalizados por cetoacidosis diabética remitida en tratamiento con insulina Degludec en la fase de transición de insulina rápida intravenosa a basal subcutánea, y los probables factores asociados al descontrol glucémico. Además, proporcionar información que facilite la atención oportuna de estos pacientes.

Este trabajo servirá como tesis para obtener la subespecialidad en Endocrinología, y en caso de obtener resultados favorables se realizará una publicación en una revista indexada con los hallazgos obtenidos.

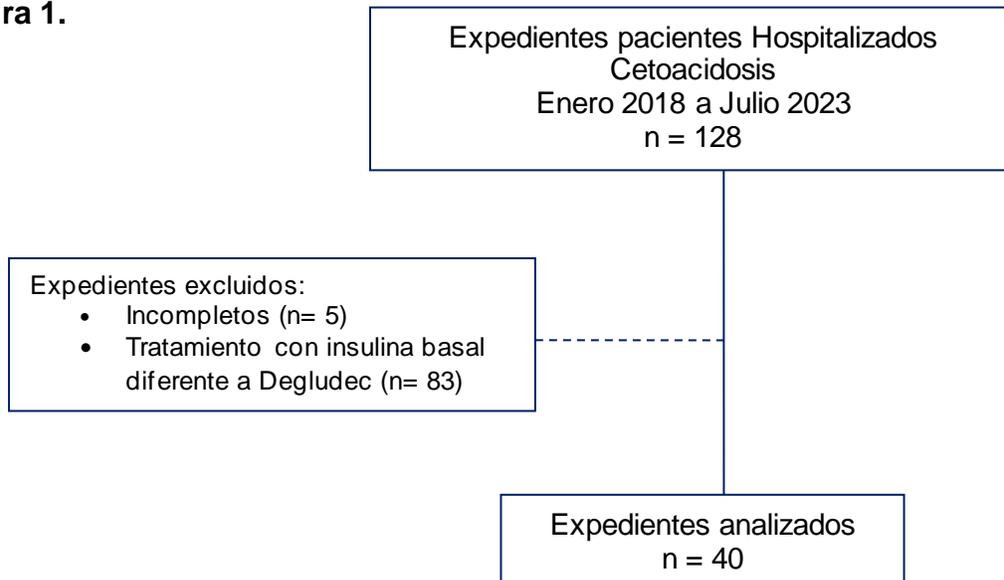
### **13. Recursos disponibles**

- a. **Recursos Humanos:** Se contó con recursos humanos (investigador principal y asociados), quienes realizarán la búsqueda, recolección y análisis de los datos. Además, con un asesor clínico con experiencia en el tema y asesor metodológico especialista en investigación, quien apoyará en el proceso del análisis estadístico.
  
- b. **Recursos físicos:** Se utilizó el área de archivo del servicio de endocrinología para la revisión y recolección de los datos. Los datos se almacenarán en una hoja de Excel y se realizará el análisis estadístico con el software SPSS mediante un sistema de cómputo, con los cuales ya cuentan los investigadores.

## Resultados

Se revisó un total de 128 expedientes de pacientes mayores de 18 años hospitalizados por cetoacidosis diabética en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga en el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2018 al 1 de Julio del 2023, de los cuales, 40 cumplieron con los criterios de inclusión requeridos para el estudio (figura 1).

Figura 1.



### • Características sociodemográficas y clínicas.

Con respecto al lugar de procedencia el 56% (n=22) de la población de estudio procedía del Estado de México y el 40% (n=16) de la Ciudad de México, con una relación hombre/mujer de 2.6/1; la mediana de edad fue de 33 (IQR: 23) años y el 49% (n=20) presentaba al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes Obesidad (29%, n=12) e Hipertensión Arterial (10%, n=4).

La mediana de evolución del cuadro clínico al ingreso fue de 5 (RIC: 6) días, manifestado principalmente por náusea/vómito (45%, n=18), dolor abdominal (43%, n=17) y astenia/adinamia (32%, n=13).

Aproximadamente un tercio de la población desconocía presentar un trastorno en el metabolismo de los carbohidratos, debutando con este tipo de descompensación aguda (cetoacidosis diabética) (Tabla 1).

**Tabla 1. Características clínicas al ingreso hospitalario de los pacientes hospitalizados por cetoacidosis diabética**

| Variables clínicas y bioquímicas        | Total de pacientes<br>n= 41<br>(100%) |
|---|---------------------------------------|
| Hombre                                  | 29 (71)                               |
| Edad (Mediana [RIC])                    | 33 [23]                               |
| Días de hospitalización (Mediana [RIC]) | 5 [2]                                 |
| Cetoacidosis diabética grave            | 30 (75)                               |
| Cetoacidosis diabética moderada         | 9 (22.5)                              |
| Cetoacidosis diabética leve             | 1 (2.5)                               |
| Debut de Diabetes                       | 13 (32)                               |
| Obesidad                                | 12 (29)                               |
| Hipertensión                            | 4 (10)                                |
| Hipotiroidismo                          | 1 (2)                                 |
| Otras                                   | 8 (19)                                |

En más de la mitad de la población el trastorno primario fue explicado por la presencia de Diabetes tipo 2, seguida de diabetes de etiología autoinmune en un 32.5% de los casos, de los cuales, el 91% presentaron cetoacidosis grave (figura 1 y 2).

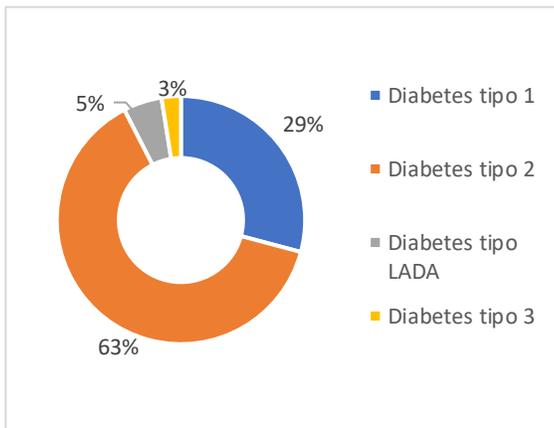


Figura 1. Distribución según el tipo de diabetes.

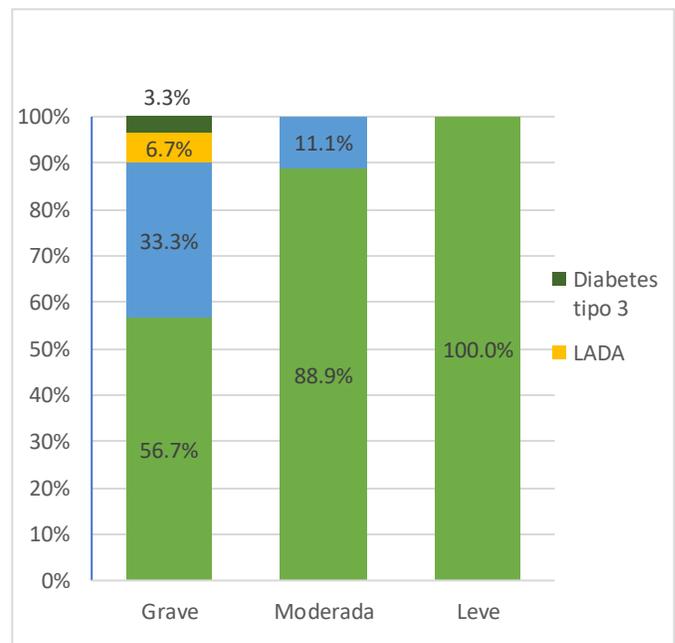


Figura 2. Distribución del tipo de diabetes según gravedad de Cetoacidosis diabética

El desencadenante más frecuentemente identificado fue la mala adherencia al tratamiento farmacológico/ nutricional (82.5%, n= 33). Pese a que hasta el 75% (n= 30) de los pacientes presentaron la forma más grave de la enfermedad, solo 1 paciente requirió tratamiento en terapia intensiva por deterioro neurológico y la totalidad de los pacientes fueron egresados por mejoría. Las complicaciones identificadas ordenadas en frecuencia fueron: lesión renal aguda (55%, n= 22), dislipidemia (27.5%, n= 11) y pancreatitis aguda (10%, n=4) (tabla 2).

**Tabla 2. Desencadenante, complicaciones asociadas a cetoacidosis diabética y desenlace**

| <b>Variables clínicas y bioquímicas</b> | <b>Total de pacientes<br/>n= 41<br/>(100%)</b> |
|---|--|
| Mala adherencia al tratamiento          | 33 (82.5)                                      |
| Infección                               | 7 (17.5)                                       |
| Lesión renal aguda                      | 22 (55)  |
| Dislipidemia                            | 11 (27.5)                                      |
| Pancreatitis aguda                      | 4 (10)   |
| Alta por mejoría                        | 40 (100)                                       |
| Ingreso a terapia intensiva             | 1 (2.5)  |

### **Comportamiento de la glucometría posterior a la transición a insulina basal.**

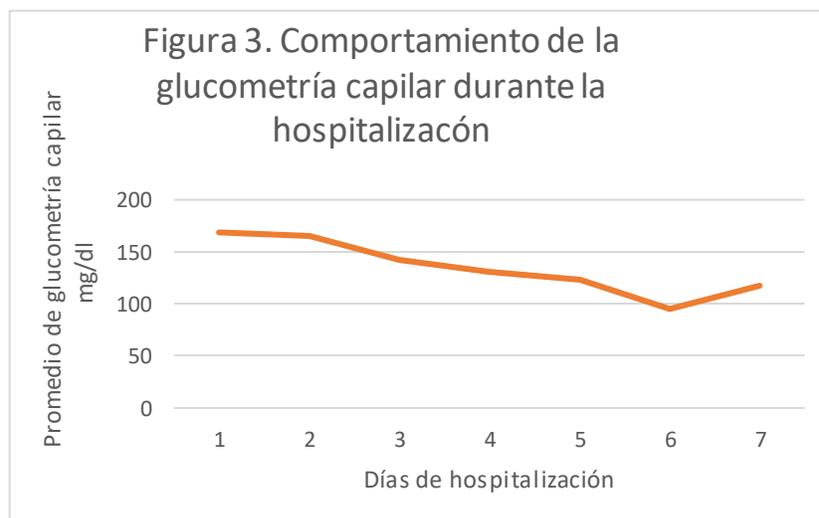
Se estimó una prevalencia de hiperglicemia de rebote del 65% (n= 26), con valores de glucometrías significativamente mayores en el grupo de hiperglicemia de rebote durante los primeros 2 días. Además, una mediana de 4 (RIC: 2) días para lograr el control glucémico (definido como glucometrías en ayuno y preprandiales menor a 130 durante 2 días consecutivos, sin requerimiento de ajuste de dosis de insulina basal) (figura 3). La estancia hospitalaria fue de 5 (RIC: 2) días, sin diferencia en ambos parámetros entre aquellos que desarrollaron hiperglicemia de rebote, independiente de la administración de insulina basal (NPH o Glargina) previo al ingreso a sala de hospitalización. Tampoco se identificaron diferencias en la dosis de insulina Degludec administrada, el tiempo de infusión de insulina rápida concomitante durante la etapa de transición, ni en la frecuencia de cetoacidosis grave entre ambos grupos. Cercano al 50% de los pacientes requirieron infusión de insulina rápida intravenosa posterior a la administración de insulina Degludec para facilitar el control glucémico. La dosis requerida para el control glucémico se estimó en 0.45 UI /Kg de peso ideal vs 0.55 UI/Kg de peso ideal ( $p < 0.07$ ) en el grupo sin y con hiperglicemia de rebote, respectivamente (tabla 3).

**Tabla 3. Parámetros glucométricos de los pacientes según el desarrollo de hiperglucemia de rebote (HDR)**

| Variables bioquímicas                                     | Total de pacientes<br>n= 40 (100%)<br>Mediana [RIC] | Sin HDR                      | Con HDR                      | p       |
|---|---|------------------------------|------------------------------|---------|
|   |   | n= 14 (35%)<br>mediana [RIC] | n= 26 (65%)<br>mediana [RIC] |         |
| Glucometría promedio día 1                                | 174 [69]  | 128 [43]                     | 185 [69]                     | 0.002   |
| Glucometría promedio día 2                                | 173.5 [54]  | 133 [51]                     | 179 [48]                     | <0.0001 |
| Glucometría promedio día 3                                | 138 [46]  | 135 [41]                     | 140 [46]                     | 0.207   |
| Glucometría promedio día 4                                | 132 [65]  | 115 [57]                     | 120 [81]                     | 0.430   |
| Días en alcanzar control glucémico*                       | 4 [2]   | 3.5 [3]                      | 4 [2]                        | 0.138   |
| Estancia hospitalaria                                     | 5 [2]   | 5 [2.25]                     | 5 [1]                        | 0.769   |
| Dosis Insulina Degludec (UI/día)                          | 27 [10]   | 25 [12]                      | 28 [11]                      | 0.919   |
| Dosis Insulina Degludec (UI/Kg peso ideal)                | 0.46 [0.1]  | 0.45 [0.2]                   | 0.46 [0.1]                   | 0.919   |
| Dosis Insulina Degludec para el control glucémico UI/K pi | 0.5 [0.15]  | 0.42 [0.14]                  | 0.52 [0.11]                  | 0.07    |
| Dosis Insulina Degludec para el control glucémico UI      | 30 [10]   | 26 [13]                      | 32 [9.5]                     | 0.16    |
| Infusion de Insulina Rápida concomitante > 4 horas        | 19 (47.5)   | 4 (29)                       | 15 (58)                      | 0.79    |
| Administración de Insulina basal previo a Degludec        | 19 (47.5)   | 7 (50)                       | 14 (46)                      | 0.539   |
| Horas de infusión Insulina Rápida                         | 4 [10]  | 2 [3.8]                      | 7 [12.3]                     | 0.111   |
| Cetoacidosis Grave  | 30 (75)   | 9 (64)                       | 21 (81)                      | 0.27    |

\*Días en presentar glucometrías preprandiales menor o igual a 130 mg/dl en 2 días consecutivos y sin requerimiento de ajuste de insulina

Datos comparados mediante  $\chi^2$  y U de Mann Whitney,  $p < 0,05$ .



En el análisis univariado solo la hiperglucemia al momento de la transición a insulina basal se asocio con el desarrollo de hiperglucemia de rebote.

**Tabla 6. Análisis univariado de los factores asociados al desarrollo de Hiperglucemia de rebote**

|  | <b>OR</b> | <b>IC 95%</b> |        | <b>p</b> |
|--|-----------|---------------|--------|----------|
| Dosis de Insulina Degludec < 0.3 UI/kg peso ideal  | 0.5       | .063          | 3.998  | 0.513    |
| Infusión concomitante de Insulina Rápida por al menos 4 horas                              | 0.23      | 0.053         | 1.039  | 0.056    |
| Insulina NPH previo a Degludec   | 0.857     | 0.233         | 3.148  | 0.816    |
| Glucometría al ingreso hospitalario mayor a 180 mg/dl                                      | 4.05      | 1.025         | 16.007 | 0.046    |
| Cetoacidosis Grave   | 2.33      | 0.539         | 10.098 | 0.257    |
| . Análisis univariado y multivariado realizado mediante regresión logística, $p < 0.005$ . |           |               |        |          |

## Discusión:

La cetoacidosis diabética representa un motivo de hospitalización frecuente en el servicio de Endocrinología del HGM.

Al analizar las características epidemiológicas de nuestra población de estudio destaca una mediana de edad similar a la reportada en otros estudios de pacientes hospitalizados cetoacidosis en centros de tercer nivel de atención de la Ciudad de México. El predominio del sexo masculino es variable en las diferentes publicaciones, sin diferencia en la presentación por género en lo publicado a nivel mundial.

La distribución de precipitantes de CAD más frecuentes reportados: infecciones (33,2%), baja adherencia al tratamiento (30,7%) y forma de debut de diabetes mellitus (DM) (12,8%) difiere de lo encontrado en nuestra población, donde el mal apego al tratamiento farmacológico/higiénico dietético explica la mayoría de los episodios de descompensación diabética.

Similar a lo descrito a nivel mundial, el cuadro clínico se instauro de manera rápida, sin embargo el cortejo sintomático de la cetoacidosis diabética (poliuria, polidipsia, anorexia,

vómitos y dolor abdominal) fue poco frecuente, predominando manifestaciones aisladas como el dolor abdominal e la intolerancia a la vía oral como presentación única aislada y en conjunto.

Históricamente, la CAD se presenta, principalmente, en pacientes con DM tipo 1 (2/3 de los casos), pero puede también afectar a personas con diabetes tipo 2 durante los estados hipermetabólicos como infección, cirugía o trauma, sin embargo, el aumento creciente de la prevalencia de obesidad y diabetes tipo 2 explica el predominio de pacientes con diabetes tipo 2 en nuestra población de estudio.

Pese a que se conoce que el desarrollo de hiperglucemia en el ámbito hospitalario es un marcador de mal resultado clínico y mortalidad, y se ha asociado con estancia hospitalaria prolongada, infección, discapacidad después del alta y muerte en pacientes en salas médicas y de cirugía general(9), la frecuencia de complicaciones serias o desenlaces fatales fueron nulas en nuestra población pese a la alta prevalencia de hiperglucemia de rebote, posiblemente secundario a la vigilancia estrecha y el tratamiento oportuno.

Hasta el momento de la realización de esta revisión no se han publicado estudios que evalúen el comportamiento glucémico posterior a la transición de insulina rápida en infusión intravenosa a basal subcutánea con insulina ultraprolongada, específicamente Degludec, por lo que la frecuencia de hiperglucemia de rebote hace referencia al tratamiento con análogos de insulina de acción prolongada como NPH y Glargina, la cual puede presentarse en el 33.3-35%(12)(13) de los pacientes, prevalencia notoriamente menor a la encontrada en este estudio (65%), posiblemente explicada por las propiedades farmacológicas de la insulina Degludec. Vale la pena destacar, que pese a este incremento en el doble de la prevalencia de hiperglucemia de rebote en nuestra población (en comparación a la reportada en la literatura), el tiempo de estancia hospitalaria requerido posterior a la descompensación aguda parece no difiere a lo reportado en los pacientes tratados con insulina glargina ( $5 \pm 2$  vs  $3.9 \pm 3.4$  a  $5.1 \pm 1.88$  días).

En concordancia con lo sugerido por Hirsch IB et al., al utilizar insulina Degludec (dosis promedio de 0.055 UI/ Kg de peso predicho), el comportamiento de la glucosa tardó al menos 3 a 4 días en alcanzar el estado estacionario(16) y control glucémico, dando como resultado niveles más altos de glucosa, especialmente las primeras 24 a 48 horas posterior a su administración y en el grupo con hiperglucemia de rebote.

### **Limitaciones**

Algunas de las limitaciones del presente estudio, es que al tratarse de un estudio retrospectivo y retrolectivo, fue necesario excluir varios de los expedientes al no encontrarse la información necesaria completa. Además, debido a no disponer de forma frecuente del medicamento, el tamaño de la muestra se vio afectado, limitando el adecuado análisis mediante la comparación de grupos.

### **Fortalezas**

Entre sus fortalezas, no se conoce hasta el momento un estudio que haya explorado el efecto del uso de insulina Degludec posterior a la remisión de la cetoacidosis diabética, durante la transición de insulina rápida en infusión a insulina basal subcutánea.

### **Conclusiones:**

La cetoacidosis diabética continúa siendo una de las descompensaciones agudas de la diabetes con mayor frecuencia en nuestra población. El uso de insulina Degludec en el tratamiento de transición de insulina intravenosa rápida a subcutánea basal, en la fase de remisión del evento agudo, es una alternativa viable, con mayor frecuencia de hiperglucemia de rebote y descontrol glucémico en las primeras 48 horas de tratamiento, pero sin aparente repercusión en los días de estancia hospitalaria o desenlaces serios.

### **Recomendaciones**

Se debe realizar un estudio analítico y prospectivo que permita comparar la eficacia y seguridad de insulina Degludec frente a los análogos de insulina de acción prolongada.

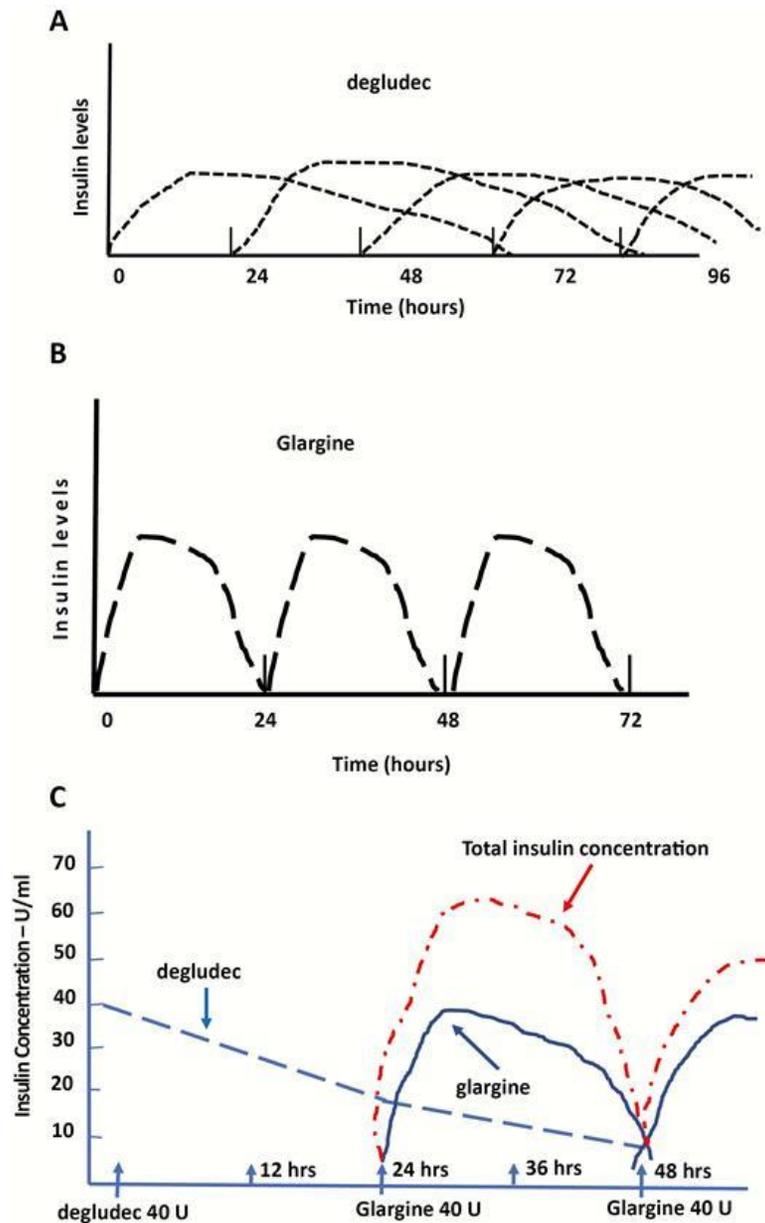
#### 14. Referencias bibliográficas

1. Domínguez Ruiz M, Calderón Márquez MA, Matías Armas R. Características clínico epidemiológicas de las complicaciones agudas de la diabetes en el servicio de urgencias del Hospital General de Atizapán. Rev la Fac Med [Internet]. 2013 [cited 2023 Jun 16];56(2):25–36. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422013000600004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000600004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
2. Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. Am J Epidemiol [Internet]. 1983 [cited 2023 Jun 16];117(5):551–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6405612/>
3. M JO. Persisting mortality in diabetic ketoacidosis. Diabet Med. 1993;10(8), 782.
4. Kim S. Burden of hospitalizations primarily due to uncontrolled diabetes: implications of inadequate primary health care in the United States. Diabetes Care. 2007;30(5), 1281–128.
5. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Jun 16];32(7):1335–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19564476/>
6. Czosnowski QA, Swanson JM, Lobo BL, Broyles JE, Deaton PR, Finch CK. Evaluation of glycemic control following discontinuation of an intensive insulin protocol. J Hosp Med [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 16];4(1):28–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19140192/>
7. Ayala A. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus. Fisiopatología y tratamiento. Gac Med Mex. 1990;126:385-91.
8. Lozano CAAC; LEC. Revisión sistemática con metaanálisis. Coadministración de insulina glargina en el manejo de la cetoacidosis diabética (CAD) - Dialnet. 2016;152:761–9. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6812201>
9. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46(January):S267–78.
10. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2023 Aug 10];32(7):1335–43. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc09-9032>
11. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jun 25];46(Supplement\_1):S267–78. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc23-S016>
12. Hsia E, Seggelke S, Gibbs J, Hawkins RM, Cohlma E, Rasouli N, et al. Subcutaneous

administration of glargine to diabetic patients receiving insulin infusion prevents rebound hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Jun 16];97(9):3132–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22685233/>

13. Houshyar J, Bahrami A, Aliasgarzadeh A. Effectiveness of Insulin Glargine on Recovery of Patients with Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Jun 16];9(5):OC01. Available from: [/pmc/articles/PMC4484098/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484098/)
14. Schmeltz LR, DeSantis AJ, Schmidt K, O'Shea-Mahler E, Rhee C, Brandt S, et al. Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia. *Endocr Pract* [Internet]. 2006 [cited 2023 Jun 16];12(6):641–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmid/17229660/>
15. Assaad-Khalil S, Fayed A AAA. Insulin Glargine in the Early Management of Diabetic Ketoacidosis; A Randomized Prospective Pilot Study. *Egypt Soc Endocri Metab Diab*. 2011;43:15-26.
16. Hirsch IB, Draznin B. Transition of patients to and from insulin degludec: A clinical challenge. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):2294–8.
17. Goldman J, Kapitza C, Pettus J, Heise T. Understanding how pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of basal analog insulins influence clinical practice. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(10):1821–31.
18. Eledrisi M, Elzouki A-N. Management of diabetic ketoacidosis in adults: A narrative review. *Saudi J Med Med Sci*. 2020;8(3):165.
19. Heise T, Korsatko S, Nariz L et al. El estado estacionario se alcanza dentro de los 2-3 días posteriores a la administración una vez al día de degludec, una insulina basal con una duración de acción ultralarga. *J Diabetes*. 2016;8(1):132–138.

## 15. Anexo



**Figura 1.** Dibujo conceptual para lograr la concentración de insulina en estado estacionario y el apilamiento de insulina basal. (A) Degludec: con una vida media de la insulina degludec de 25 horas, el estado estacionario de su concentración se alcanza después de aproximadamente 4 días de su administración. (B) Glargina: cuando se administra una inyección posterior de glargina después de al menos 2 semividas de la insulina administrada previamente (cada 24 horas), es posible que nunca se logre el estado estacionario. (C) Acumulación de insulina basal: cuando se administran 40 unidades de glargina en proporción 1:1 a insulina degludec, pero solo 1 vida media (24 horas) después de inyectar degludec previamente, quedan 20 unidades de insulina degludec y el total la concentración de insulina en la circulación es de 60 unidades(19).