



Dr. Eduardo Castro Rendón

Equipo de trabajo

Blanco Nathalie Andrea

Médica Residente Servicio Clínica HPN

Redacción

Gonzalez Rocío

Médica Clínica HPN

Jayat Gustavo

Médico Clínico. Jefe de Unidad de diabetes HPN

Dr. Molini Walter Juan

Médico Clínico. Jefe de Servicio Clínica Médica HPN
Metodología en Elaboración de Guías de Práctica Clínica
Departamento de Docencia e Investigación

D'angelo Roberto

Médico Clínico HPN

Colaborador

Fernandez María

Licenciada en Farmacia HPN

Colaborador

Gonzalez Marilina

Licenciada en Nutrición HPN

Colaborador



Clínica Médica

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA 2017

Cetoacidosis diabética en pacientes adultos diagnóstico y tratamiento



Equipo Técnico:

BLANCO, Nathalie Andrea. Medica Residente Servicio Clínica Médica. HPN.

GONZALEZ, Rocío. Medica Clínica. HPN

JAYAT, Gustavo. Medico Clínico. Jefe de Unidad de diabetes de HPN.

MOLINI, Walter. Medico Clínico. Jefe de Servicio Clínica Médica. Metodología en elaboración de Guías de Práctica Clínica.

Comité de Docencia e Investigación. HPN.

Equipo Redactor:

BLANCO, Nathalie Andrea

Colaboración:

D'ANGELO, Roberto. Medico Clínico. HPN

FERNANDEZ, María. Licenciada en Farmacia. HPN

GONZALEZ, Marilia. Licenciada en Nutrición. HPN

INDICE

Introducción.....	4
Alcance.....	6
Metodología.....	7
Tabla de preguntas clínicas.....	13
Tabla de recomendaciones.....	14
Síntesis de la evidencia.....	19
Algoritmo.....	47
Anexos.....	48
Bibliografía.....	51

Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye al juicio clínico del personal sanitario.

INTRODUCCION

La cetoacidosis diabética (CAD) constituye una de las complicaciones metabólica aguda más graves de la diabetes mellitus, caracterizada por la triada de hiperglucemia, cetonemia y acidosis metabólica por déficit relativo o absoluto de insulina.

La CAD puede ser la primera manifestación de una diabetes no diagnosticada previamente o el resultado del incremento de necesidades de insulina en pacientes con diabetes ya conocida, sobre todo frente al estrés catabólico que implica una enfermedad aguda ya sea infecciosa, traumática o quirúrgica. De estos últimos, la gran mayoría padecen diabetes mellitus tipo 1. Sin embargo, se ha evidenciado en los últimos años un incremento de la incidencia de CAD en pacientes con diabetes tipo 2.

Con el paso de los años, la mortalidad en los pacientes adultos ha disminuido, siendo en la actualidad menor al 1% en centros especializados y encontrándose ésta estrechamente relacionada a los factores desencadenantes más que con los trastornos metabólicos generados por la cetoacidosis misma. Sin embargo, este porcentaje de mortalidad aumenta, pudiendo alcanzar tasas mayores al 5% en los extremos de la vida y en pacientes con comorbilidades.

Fisiopatológicamente la CAD se caracteriza por acción disminuida de la insulina circulante ya sea por secreción inadecuada y/o resistencia a su acción; elevación de los niveles de las hormonas contra reguladoras (glucagón, hormona de crecimiento, cortisol, catecolaminas) con el consiguiente aumento de la glucemia plasmática, e hiperglucemia secundaria a esta última más gluconeogénesis acelerada, glucogenólisis, disminución de la utilización periférica de glucosa y lipólisis exagerada, con la consecuente elevación en la concentración de ácidos grasos libres. La combinación de ácidos grasos aumentados y déficit de insulina, llevan a una incontrolada oxidación hepática de los ácidos grasos a

cuerpos cetónicos -beta hidroxibutirato, el más importante, representando el 75% de las cetonas de la CAD, y acetoacetato-llevando a la cetonemia y acidosis metabólica. La hiperglucemia y la consecuente glucosuria generan diuresis osmótica con importante pérdida de agua y electrolitos, deshidratación, hipovolemia y disminución del filtrado glomerular.

El factor precipitante más frecuente de la CAD es la infección y la omisión y/o administración inadecuada de insulina. Otras causas son: deshidratación, embarazo, inicio de enfermedad tiroidea autoinmune (Graves/enfermedad de Hashimoto), pancreatitis, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, fármacos que afecten el metabolismo de los carbohidratos (corticoesteroides, diuréticos tiazidas, agentes simpaticomiméticos, antipsicóticos de segunda generación convencionales y atípicos) y tóxicos (cocaína, alcohol). Por este motivo, una vez realizado el diagnóstico de CAD, la base terapéutica no solo implicará la corrección de la hiperglucemia y de los trastornos hidroelectrolíticos, si no también **identificar la causa precipitante y tratarla.**

Las manifestaciones clínicas del paciente con CAD son:

Náuseas	➤ 50%
Vómitos	
Dolor abdominal	
Signos de deshidratación	50%
Taquicardia	
Taquipnea	
Alteración del estado mental	

En Argentina, existen pocos datos estadísticos acerca de la prevalencia e incidencia de la CAD en pacientes adultos.

En la provincia de Neuquén, según las estadísticas del Hospital Provincial Dr. Castro Rendón, se registró un promedio de 9 casos de CAD por año desde el año 2012 al 2016, que representa el 0.8% por año del total de los egresos del Servicio de Clínica Médica de los últimos cinco años.

ALCANCE

JUSTIFICACION

La CAD es una de las principales complicaciones de la DBT 1, la mayoría de las veces prevenible y con afectación principalmente de la población joven.

En el Servicio de Clínica Médica del HCR poseemos un protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la CAD (28) el cual se encuentra desactualizado. Esto ha llevado a observar variabilidad en la práctica clínica por lo cual a fin de estandarizar el proceso asistencial se realizó la siguiente Guía de Práctica Clínica (GPC). Siendo el **objetivo** de esta generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, orientando a los profesionales en la toma de decisiones con el fin de mejorar la calidad de atención.

POBLACION DIANA

Adultos mayores de 14 años con diagnóstico de CAD que requieran internación.

POBLACION DE USUARIOS

El uso de esta GPC está dirigida a profesionales de primer y segundo nivel de atención del Sistema de Salud de la Provincia de Neuquén, tanto médicos clínicos como generalistas y terapeutas.

BENEFICIOS SANITARIOS ESPERADOS

- Disminuir la variabilidad en el diagnóstico y posterior tratamiento de pacientes adultos con CAD.
- Indicar adecuada y oportunamente el tratamiento con mayor nivel de evidencia para de esta forma disminuir la morbimortalidad generada por la CAD y optimizar recursos en salud.

METODOLOGIA

Esta guía se elaboró a través de un proceso de adaptación de guías internacionales de elevada calidad, teniendo en cuenta los estándares metodológicos propuestos por la Colaboración AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe). Dichos estándares incluyen: la definición del alcance y objetivos de la guía, desarrollo y revisión por un equipo multidisciplinario, identificación sistemática de la evidencia científica, formulación explícita de las recomendaciones, claridad en la presentación de la guía y sus recomendaciones, aplicabilidad en el medio, actualización periódica e independencia editorial.

1. Conformación de grupo de trabajo multidisciplinario y definición del alcance de la Guía

El proceso se inició con la conformación de un equipo integrado por profesionales médicos constituido por médico residente del último año de clínica médica y tres médicos clínicos, uno de ellos con experiencia en adaptación en GPC y otro especialista en diabetes y una licenciada en nutrición. Dicho grupo definió el alcance de la guía de práctica clínica (GPC), para lo cual se describieron: el objetivo general de la guía; el planteo de la cuestión a abordar, incluyendo la descripción de la epidemiología de la enfermedad; la

población diana a considerar; los ámbitos y aspectos de la atención (diagnóstico y tratamiento); las intervenciones (procedimientos empleados para el diagnóstico y tratamiento) que se incluirían y excluirían y los beneficios sanitarios esperados.

2. Formulación de las Preguntas Clínicas (PC)

La elaboración de las preguntas clínicas relevantes se realizó utilizando el esquema Paciente/Problema, Intervención, Comparación, Outcome/ Resultado y tipo de estudio (PICOR)

3. Búsqueda Sistemática de GPC, Revisiones sistemáticas (RS) y Meta análisis (MA)

A partir de las preguntas se desarrolló y aplicó una estrategia de búsqueda de GPC y RS/MA. La búsqueda de GPC se organizó en 3 componentes: a) Bases de Datos Genéricas y Metabuscadores; b) Registros o Compiladores; c) Organismos Productores. En todos los casos, se aplicó una estrategia de búsqueda sistemática teniendo en cuenta las características de cada componente. La búsqueda de GPC se complementó con la de RS/MA, con objeto de evaluar el grado de actualización de las recomendaciones contenidas en las guías seleccionadas para el proceso de adaptación e incorporar evidencia reciente y relevante a dicho proceso, en caso de que la misma no estuviere contemplada en dichas guías.

La búsqueda de RS/MA se realizó en las siguientes bases de datos: Medline -Pubmed- Tripdatabase y la Biblioteca de la Colaboración Cochrane, aplicando en cada caso una estrategia de búsqueda sensible, de manera de identificar el mayor número posible de revisiones sobre el tema. Las GPC y RS/MA fueron identificadas y seleccionadas sobre la base de una serie de criterios de inclusión y exclusión.

El resultado de la búsqueda bibliográfica fue revisado por los integrantes del grupo con el objeto de identificar los trabajos potencialmente más relevantes.

La calidad de las GPC se evaluó por medio del Instrumento AGREE II, mientras que la de las RS/MA con los criterios de evaluación propuestos por SIGN (Scottish Internacional Guidelines Network). Solo las GPC y RS/MA que cumplieron con mínimos estándares de calidad fueron utilizadas como insumos para el proceso de adaptación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE GPC

Criterios de Inclusión (todos los criterios debían estar presentes para la inclusión de la GPC)

- a) Documentos que contengan recomendaciones explícitas para el diagnóstico y tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- b) Documentos que en su título o resumen contengan al menos uno de los siguientes términos: “Guía”, “Guía de Práctica Clínica”, “Recomendaciones”, “Consenso” para los documentos en castellano y “Guideline”, “Clinical Practice Guideline”, “Recommendations”, “Consensus” para los documentos en inglés.
- c) Documentos cuya fecha de elaboración sea igual o mayor al año 2011.

Criterios de Exclusión (sólo uno de estos criterios era considerado razón suficiente para excluir la GPC)

- d) Documentos no disponibles en idioma español o inglés
- e) Documentos cuya versión completa no pueda ser recuperada.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION DE RS/MA

Criterios de Inclusión (todos los criterios debían estar presentes para la inclusión de la RS/MA)

- a. RS/MA que hubieran evaluado ensayos clínicos realizados sobre el evento de interés.

- b. Tipos de participantes: RS/MA que incluyan ensayos clínicos en la población blanco definido en el alcance de la Guía en elaboración.
- c. Tipos de intervenciones: RS/MA que se centren en la evaluación de los tipos de intervención definidos en el alcance de la GPC en elaboración (por ej. diagnóstico y tratamiento), abarcando cualquier manifestación clínica asociada, comparada con otra intervención y/o placebo.

Criterios de exclusión (solo uno de estos criterios era considerado razón suficiente para excluir la RS/MA)

- a. Revisiones realizadas exclusivamente con estudios no aleatorizados.
- b. Revisiones narrativas.
- c. Revisiones en que la búsqueda bibliográfica sea manifiestamente incompleta o no esté especificada.
- d. Documentos no disponibles en idioma español o inglés.

Guías de práctica clínica seleccionadas:

Se analizaron inicialmente 13 guías de práctica clínica, de las cuales se seleccionaron (AGREE II):

- Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management (NG18)- NICE guideline. Published: 26 August 2015
- Guía Clínica, *Diabetes mellitus tipo 1*, Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. 2013
- Diagnóstico y tratamiento de cetoacidosis diabética en niños y adultos. SSA-227-09. Secretaría de Salud de México. 2011

NIVELES DE EVIDENCIA DE SIGN

1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2++	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN DE SIGN

A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia Compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia de nivel 3 o 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.
V	Consenso del equipo redactor.

TABLA DE PREGUNTAS CLINICAS

1	En pacientes con sospecha de cetoacidosis, ¿Cuáles son los criterios diagnósticos? a. ¿Aumentar el valor de corte de bicarbonato sérico a 18 mEq/l vs 15 mEq/l brinda beneficio para el diagnóstico? b. ¿La muestra de sangre venosa para la medición del pH y HCO₃ es confiable?
2	Tratamiento: 2.1. Hidratación: a. ¿En el tratamiento de la CAD los Coloides vs cristaloides brindan beneficio? b. ¿Cuál es la solución recomendada, que volumen aportar y porque vía? 2.2 Insulina: a. ¿Cuál administrar, en que momento, a que dosis y por cual vía? b. ¿Existen ventajas al comparar los efectos de las insulinas subcutáneas de acción rápida con la infusión endovenosa de insulina cristalina en el tratamiento de la CAD? 2.3 Reposición de iones: a. ¿Cuándo debe realizarse la reposición de potasio? b. ¿La reposición de bicarbonato brinda beneficios?
3	En pacientes con CAD, ¿Qué monitoreo se recomienda realizar hasta la resolución de la misma?
4	¿Cuáles son los criterios para considerar resuelta la cetoacidosis diabética? ¿Cuál es el momento para iniciar insulina NPH subcutánea?
5	¿Los pacientes con CAD presentan mayor riesgo trombótico?
6	¿Cuál es el momento más apropiado para el inicio de la ingesta de líquidos y alimentos?

TABLA DE RECOMENDACIONES

	RECOMENDACION	GRADO
1.	El diagnóstico de CAD se basa en: • Hiperglucemia, con valores de glucemia plasmática mayor a 250 mg/dl • Acidosis: - pH menor a 7.3 - bicarbonato sérico menor a 15 mEq/l - brecha aniónica mayor a 10 • Cetosis, con cuerpos cetónicos en orina igual o mayor a dos cruces. Consensos sugieren utilizar valor de HCO₃ más elevado (igual o menor a 18 mEq/l) para reducir la posibilidad de omitir el diagnóstico de CAD, sin bibliografía que lo sustente. El equipo redactor sugiere continuar utilizando el valor de corte de HCO₃ de 15meq/l. La muestra de sangre venosa es lo suficientemente confiable para evaluar los valores de HCO₃ y pH.	D V B
2.	El Ringer lactato vs cloruro de sodio al 0.9% no demostró superioridad. Los coloides no conferirían ningún beneficio sobre la mortalidad comparado con los cristaloides en los pacientes críticamente enfermos. Se recomienda a la solución salina isotónica (CINa 0.9%) como fluido inicial en el tratamiento de los pacientes con CAD.	A A A
2.1		

	En ausencia de insuficiencia cardiaca o renal, el tratamiento del paciente debe iniciarse a una velocidad de 1-1.5 litro por hora (15-20 ml/kg/hs) en la primera hora.	A
	Se sugiere calcular déficit de agua para estimar los requerimientos de líquido y administrar, 1/3 del déficit calculado en las primeras 5-6 horas, siendo el objetivo remplazar el 50% del déficit estimado de agua en un periodo de 12 a 24 hs.	B
	Independientemente de los valores de sodio, la hidratación parenteral se realizara con solución fisiológica al 0.9% hasta corregir el grado de deshidratación.	V
	Una vez que los valores de glucemia sean iguales o menores a 200 mg/dl, los fluidos endovenosos deben sustituirse por dextrosa 5% (500ml) más aporte de cloruro de sodio al 20% (20 ml).	B
	Se sugiere la hidratación vía oral, por ser este un método barato, seguro y efectivo, siempre y cuando el paciente no presente deterioro del sensorio, náuseas o vómitos. De lo contrario, se requerirán fluidos endovenosos exclusivos para la hidratación.	D
2.2	Se sugiere iniciar con insulina cristalina/corriente endovenosa en infusión continua a 0.1 UI/kg/h.	A
	No se recomienda bolo inicial de insulina corriente/cristalina.	A
	Se sugiere iniciar infusión continua con insulina corriente/cristalina luego de una correcta hidratación.	D

	Se debe lograr un descenso de la glucemia plasmática de 50-75 mg/dl/h. Si esto no ocurre luego del control a la hora de iniciada la infusión continua con insulina corriente/cristalina, esta última debería aumentarse (duplicarse) cada hora hasta lograr el descenso buscado.	D
	Al alcanzar valores de glucemia de 200 mg/dl debe añadirse dextrosa 5% a los fluidos endovenosos. Luego la dosis de insulina y la concentración de dextrosa 5% deberán regularse con el objetivo de mantener glucemias entre 150 y 200 mg/dl hasta la resolución de la CAD.	D
	No existen ventajas al comparar los efectos de las insulinas subcutáneas de acción rápida con la infusión endovenosa de insulina corriente/cristalina en el tratamiento de la CAD.	A

2.3	a. En pacientes con valores de potasio normal, se sugiere aporte de potasio, agregando ClK 20-30 mEq por litro al plan de hidratación y ajustando este aporte según los controles. En pacientes que se presenten con hipokalemia, deberá iniciarse la reposición de potasio con la fluidoterapia y el tratamiento con insulina debe retrasarse hasta lograr valores de potasio mayores a 3.5 mEq/l a fin de evitar arritmias o debilidad de los músculos respiratorios. b. De acuerdo a la evidencia disponible, no se encontró beneficios con la administración de bicarbonato en los pacientes con CAD independientemente de los valores de pH.	D D B
3.	Se sugiere evaluación del paciente con signos vitales, estado neurológico a través de la escala de Glasgow y estado de hidratación cada 30 a 60 minutos, pudiendo posteriormente, si la evolución es favorable espaciarse cada dos horas durante las primeras seis a 12 horas. Se recomienda control horario de glucemia, control de potasio, sodio y bicarbonato venoso cada 2 horas durante al menos las primeras 6 horas. De ser favorable la evolución de los parámetros gasométricos con tendencia a la normalización, los controles pueden espaciarse, a partir de las 6 horas, realizando el próximo control a las 12 horas del ingreso.	D D D

	los pacientes internados por CAD y alto riesgo de trombosis profunda con heparina sódica 5000 UI SC cada 12 hs.	
6.	Se sugiere iniciar, siempre y cuando el estado clínico del paciente lo permita, dieta líquida y progresar según la tolerancia a dieta sólida para diabético, independientemente de la presencia de acidosis.	V

SINTESIS DE LA EVIDENCIA

1. En pacientes con sospecha de cetoacidosis, ¿Cuáles son los criterios diagnósticos?

a. ¿Aumentar el valor de corte de bicarbonato sérico a 18 mEq/l vs 15 mEq/l brinda beneficio para el diagnóstico?

b. ¿La muestra de sangre venosa para la medición del pH y HCO₃ es confiable?

Clásicamente, los criterios diagnósticos de la CAD son la presencia de **glucemia plasmática mayor a 250 mg/dl; acidosis metabólica con anión GAP aumentado, pH sanguíneo menor o igual a 7.3 y bicarbonato sérico menor o igual a 15 mEq/l y presencia de cetosis.** (1,7)

La clave para el diagnóstico de la CAD es la hiperglucemia, utilizando como punto de corte valores de glucemia por encima de 250 mg/dl (4,7) *Nivel de evidencia 4*. Sin embargo, un 10% de los pacientes con cetoacidosis pueden presentarse con valores menores a esta en la llamada **“CAD euglucémica”** (2,7). En un paciente sin diagnóstico previo de DBT y síntomas clínicos de CAD,

una tira reactiva con valores de glucemia normales bastara para descartar la complicación aguda. Sin embargo, en un paciente con DBT ya conocida, una glucemia normal no descarta el diagnóstico y, ante la presencia de clínica sugestiva debería buscarse la presencia de cetosis ya que la normoglucemia puede ser explicada por la aplicación exógena de insulina camino al hospital, antecedente de restricción alimentaria o alguna causa potencial de inhibición de la gluconeogénesis como el alcohol (1, 2).

A pesar de que la medición de pH y HCO₃ en muestras de sangre arterial ha sido lo tradicionalmente recomendado, actualmente existe gran número de estudios que evidencian que, una muestra de sangre venosa es lo suficientemente confiable para evaluar las concentraciones de HCO₃ y pH. El más reciente, publicado por *W. G. Herrington et al* (8), incluyo 206 pacientes críticamente enfermos y se tomó simultáneamente muestra arterial y venosa y se compararon los resultados. **La variación tanto del pH como del HCO₃ y del potasio de sangre arterial y venosa fue del 0.1%, sugiriendo que los resultados entre ambas muestras pueden ser usados indistintamente, pudiendo aplicarse estos resultados al manejo de pacientes con cetoacidosis diabética,** disminuyendo así la morbilidad producto de la punción arterial, el dolor generado por esta, sus potenciales complicaciones y preservando los accesos vasculares del paciente, posible futuro candidato a diálisis. *Nivel de evidencia 2++*, Una revisión sistemática, publicada en el año 2006 (9), a diferencia del expuesto anteriormente, incluye en su trabajo pacientes con cetoacidosis diabética y al igual que el otro, evalúa la validez de los gases venosos para el diagnóstico y monitoreo de la CAD. Este trabajo sugiere que existiría evidencia razonable para utilizar indistintamente muestra venosa o arterial en pacientes con

CAD, siempre y cuando exista estabilidad hemodinámica y respiratoria. Sin embargo, concluye diciendo que este tópico requiere de mayores estudios para su confirmación. *Nivel de evidencia 1+*

Existe controversia en cuanto al valor de HCO_3^- que define el diagnóstico. Durante varios años, valores iguales o menores a 15 mEq/l fue el punto de corte aceptado para definir el diagnóstico de CAD. En una reciente actualización de la guía NICE para niños y adultos jóvenes diabéticos tipo 1 y 2 del año 2015, sugieren utilizar un valor más elevado de HCO_3^- (igual o menor a 18 mEq/l) para reducir la posibilidad de omitir el diagnóstico.(2) *Nivel de evidencia 4* Otras guías y revisiones, apoyan el uso de este último valor (1, 4, 5) sin bibliografía que lo sustente.

En nuestra experiencia en el Hospital Castro Rendón, no vemos ventaja de elevar el valor de corte de bicarbonato de 15 a 18 mEq/L por lo que continuaremos utilizando para el diagnóstico valores de 15 mEq/l.

En cuanto a los valores de pH, todas las guías coinciden en utilizar valores menores de 7.30, dividiendo a las CAD en leve, moderada o severa a medida que esta cifra sea menor: **7.30-7.25, CAD leve, 7.24-7.00 moderada, menor a 7.00 severa** (7,15)

La presencia de cetosis habitualmente es evaluada a través de una reacción de nitroprusiato (tanto en sangre como en orina) que provee una estimación semicuantitativa de los niveles de acetoacetato y acetona. A pesar de que esta prueba en orina y sangre es altamente sensible, puede subestimar la severidad de la CAD ya que no reconoce la presencia del metabolito principal, el β -hidroxibutirato (1). **A lo largo de los últimos años, la mortalidad por CAD ha disminuido significativamente gracias a la protocolización de su manejo.** Sin embargo, continua siendo una

complicación potencialmente mortal por lo que numerosos trabajos se esforzaron por demostrar cual es la técnica que evidencia la presencia de cetosis de forma más rápida para lograr un diagnóstico temprano, dentro de la primera hora de llegada del paciente a los servicios de emergencias tal y como como las guías proponen, y su consiguiente tratamiento oportuno.

Un estudio prospectivo, observacional realizado por *Arora and Associates* (10) que incluyó 616 pacientes, comparó la precisión diagnóstica del beta hidroxibutirato en sangre medido por tiras reactivas, vs tira reactiva en orina para búsqueda de cetonuria en un servicio de emergencias. Se realizó medición de cuerpos cetónicos por ambos métodos a todo paciente que ingresaba al servicio con valores de glucemia medidos por sangre capilar mayor o igual a 250 mg/dl. El resultado del estudio demostró que, **la sensibilidad del beta hidroxibutirato en sangre y la tira de orina son iguales (98.1%) con IC 95% 90.1-100%, pero la especificidad de la B OHB fue significativamente mayor (78.6% vs 35.1% $P = < 0.01$).** De esta forma, utilizando B OHB como test diagnóstico, se disminuiría sustancialmente el número de pruebas de laboratorio realizadas a pacientes que ingresan con valores de glucemia $>$ o igual a 250 mg/dl en un 56.9% *Nivel de evidencia 2+.*

Ena J, et al (11) publicó recientemente un estudio cuasi experimental en *Emergencias*, en donde propone que, el diagnóstico de CAD puede verse retrasado por la inespecificidad de los síntomas clínicos o por la dificultad en la medición del cuerpos cetónicos en orina en pacientes oligúricos y deshidratados, llevando esto frecuentemente al retraso del inicio del tratamiento en los servicios de urgencias. Esto queda en evidencia en un estudio realizado en Alicante, España (12), en donde se evidenció que, aproximadamente siete de cada diez pacientes con CAD iniciaron de forma tardía la fluidoterapia y el tratamiento con insulina intravenosa según las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Sin embargo el nivel de evidencia es muy bajo para poder

realizar una recomendación al respecto. Volviendo al estudio realizado por *Ena J, et al*, el cual se realizó en dos fases, una fase de preintervención retrospectiva y una postintervención prospectiva. El objetivo del trabajo fue evaluar el impacto de una intervención, que incluyó una estrategia formativa y la determinación mediante tiras reactivas de glucemia y cetonemia capilar en el momento del triage, sobre los tiempos del manejo inicial de la CAD en el servicio de emergencia y las variables de resultado principales fueron el porcentaje de administración intravenosa de insulina y suero salino isotónico en la primera hora tras el triage. El estudio demostró que se incrementó en más del 25% el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con fluidos por vía intravenosa e insulina en los primeros 60 minutos tras el triage. Sin embargo, **no hubo diferencias en el volumen de fluidos ni el número de unidades de insulina administras en las primeras 24 horas en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en la duración de la estancia en el servicio de emergencias (13,1 horas vs 12,8 horas; P = 0,821) ni en el porcentaje de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (17,1 vs 5%; P = 0,370) Nivel de evidencia 2++.**

La guía NICE 2015 (2), resume su recomendación en que, sea cual sea el test, debe ser altamente sensible (90% o más). Si se encontrase disponible, B HOB será medido en sangre, siendo resultado positivo un valor de 3 mmol/l. De no contarse con este método diagnóstico, se medirá cuerpos cetónicos en orina, siendo significativo para el diagnóstico dos o más cruces. *Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D.*

La acumulación de cetoácidos en el organismo da como resultado una acidosis metabólica con anión gap aumentado. El anión gap normal es de 7-9 mEq/L y este se calcula restando al sodio sérico la suma de la concentración de cloruro y bicarbonato (ANEXO 1). Un anión gap mayor a 10-12 mEq/L indica la presencia de acidosis metabólica con gap aumentado (1, 7, 13) *Nivel de evidencia 2++.*

RECOMENDACIÓN	GRADO
El diagnóstico de CAD se basa en: • Hiperglucemia, con valores de glucemia plasmática mayor a 250 mg/dl • Acidosis: - pH menor a 7.3 - bicarbonato sérico menor a 15 mEq/l - brecha aniónica mayor a 10 • Cetosis, con cuerpos cetónicos en orina igual o mayor a dos cruces	D
Consensos sugieren utilizar valor de HCO₃ más elevado (igual o menor a 18 mEq/l) para reducir la posibilidad de omitir el diagnóstico de CAD, sin bibliografía que lo sustente. El equipo redactor sugiere continuar utilizando el valor de corte de HCO₃ de 15meq/l.	V
La muestra de sangre venosa es lo suficientemente confiable para evaluar los valores de HCO₃ y pH.	B

2. Tratamiento:

2.1. Hidratación:

a. ¿En el tratamiento de la CAD los Coloides vs cristaloides brindan beneficio?

b. ¿Cuál es la solución recomendada, que volumen aportar y porque vía?

La terapia inicial con fluidos tiene como objetivo la expansión del volumen intravascular y extravascular, así como también la restauración de la perfusión renal.

La correcta hidratación corrige el déficit de volumen en la CAD, esencial para la adecuada perfusión tisular y resolución de las anormalidades metabólicas asociadas. Varios estudios prospectivos en pacientes con CAD severa han demostrado que la repleción de fluidos por si sola reduce los niveles de hormonas contra reguladoras, mejora la resistencia periférica a la insulina, con la consiguiente mejor respuesta a bajas dosis de insulina, y mejora significativamente los valores de glucosa sérica hasta un 23% mediante el incremento de la perfusión renal y pérdida de glucosa en la orina. **En algunos estudios se ha reportado que durante la primera hora de terapia hídrica, puede haber hasta un 80% de descenso de la glucosa (13,15).**

La concentración del sodio sérico en los pacientes con glucemias elevadas puede estar falsamente disminuida debido al flujo osmótico de agua que la hiperglucemia produce, desde el espacio intracelular al extracelular. Así, cuadros de hipernatremia severa puede generarse a medida que la hiperglucemia es tratada. Estos pacientes requerirán suficiente agua libre para prevenir complicaciones causadas por la hipertonicidad, tales como desmielinización de las fibras nerviosas (mielinolisis) y edema cerebral. Por este motivo, **debe calcularse el sodio plasmático corregido según los niveles de glucemia añadiendo 1.6 mEq/l de sodio por cada 100 mg/dl de glucosa cuando los valores de glucemia están por encima de 100 mg/dl (ANEXO 2)**

A pesar que los beneficios de una adecuada hidratación son indudables, la elección del líquido para la reanimación en el paciente críticamente enfermo ha sido objeto de controversia y ha sido abordado por numerosos estudios. Las guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas sugieren el uso de líquidos isotónicos en la reanimación inicial del paciente con diagnóstico de CAD, a pesar de que existe poca evidencia publicada respecto al uso de esta última vs otra solución endovenosa (2).

Basnet et al (14) realizó un estudio retrospectivo que incluyó 121 pacientes con el objetivo de describir los efectos de la solución salina normal (0.9%), vs solución salina al medio (0.45%) en los electrolitos séricos y acidosis de pacientes con CAD. Se compararon 3 grupos: solución al 0.9% sola hasta la resolución de la CAD (grupo A) vs solución 0.9% que en algún momento del tratamiento se rotaba a solución al 0.45% (grupo B) vs solución al 0.45% sola hasta la resolución de la CAD (grupo C). El resultado del trabajo demostró que, en los **grupos que recibieron solución al 0.9% y solución al 0.9% que luego se roto a 0.45%** en algún momento del tratamiento, tuvieron **mayor porcentaje de hipercloremia que el grupo que recibió solución al 0.45% sola** (64% y 79% vs 32% respectivamente, $p < 0.01$) **la cual resultó en una significativa mayor incidencia de acidosis sin anion gap elevado** (53% y 73% vs 22%, respectivamente; $p < 0.01$), con un **tiempo mayor de resolución de la CAD y duración de la infusión de insulina** (grupo A con una media de 14.74 hs +/- 7.51 y grupo B media de 16.8 hs +/- 7.1 vs 12.7 hs +/- 6.9 en grupo C) **pero sin diferencia estadísticamente significativa**. Adicionalmente demostró que, en el grupo C (solución al 0.45% desde el inicio), la corrección del sodio sérico y la disminución de la osmolaridad plasmática fue mayor que en los grupos A y B con una media de 2.3 ± 5.5 mEq/L desde la admisión hasta la resolución de la CAD en el grupo C vs 1.2 ± 4.1 y 2.2 ± 4.5 , en los grupos A y C respectivamente $p < 0.01$). El cambio fue similar en grupos A y B ($p = 0.33$) *Nivel de evidencia 2++*

Durante muchos años ha permanecido incierto si los coloides, tales como el dextrano, era superior a los cristaloides (solución fisiológica o ringer lactato) en el tratamiento de pacientes críticos, incluidos aquellos con CAD. Se creía que, para equiparar el efecto de los coloides, se requerían altos volúmenes de cristaloides lo cual favorecía el edema de distintos órganos, incluido el edema cerebral y pulmonar (15). Sin embargo, trabajos recientes indicarían **que los coloides no conferirían ningún beneficio sobre la mortalidad**

comparado con los cristaloides en los pacientes críticamente enfermos. Un meta análisis que incluye 70 ECC publicado por el *grupo Cochrane* (16), evaluó los efectos sobre la mortalidad del uso de coloides vs cristaloides, durante la reanimación con líquidos en pacientes críticamente enfermos. La conclusión del trabajo fue que no existe evidencia suficiente que utilizar coloides en lugar de cristaloides disminuya la mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Por el contrario, algunos coloides como el hidroxietilalmidon estarían relacionados a un aumento en el número de muertes. Por este motivo, al no asociarse **el uso de coloides a mejoría de la supervivencia de los pacientes y por ser considerablemente más costosos que los cristaloides, no estaría justificado su uso en la práctica clínica.** *Nivel de evidencia 1++*

Como vimos en la evidencia expuesta anteriormente, la administración de grandes volúmenes de cloruro de sodio al 0.9% contribuye al desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica, condición que aumenta a medida que se prolonga el tiempo de reposición de fluidos. Por este motivo *D.G. Van Zyl et al.* (17) en un ECC randomizado y doble ciego intentó demostrar si el Ringer lactato es mejor que la solución salina al 0.9% para la resolución de la acidosis en el manejo de la CAD. El resultado del trabajo, que incluyó 57 participantes, **falló en demostrar la superioridad del Ringer lactato por sobre el cloruro de sodio al 0.9% en cuanto al tiempo de normalización del pH en pacientes con CAD.** Además demostró que, los pacientes tratados con Ringer demoraron más en normalizar los valores de glucemia comparados con el grupo que recibió solución fisiológica en la reanimación *Nivel de evidencia 1++*

Con toda la evidencia expuesta anteriormente, sería prudente entonces recomendar a la solución salina isotónica (ClNa 0.9%) como fluido inicial en el tratamiento de los pacientes con CAD.

Dado que la cetosis y la acidosis se resuelve más lentamente que la hiperglucemia, todos los autores coinciden que, **una vez que el valor de glucemia es menor o igual a 200 mg/dl, los fluidos**

endovenosos deben sustituirse por dextrosa 5% más aporte de cloruro de sodio con el objetivo de aportar calorías para el adecuado metabolismo de los cuerpos cetónicos y glucosa para evitar hipoglucemias. (Dxa 5% 500ml + ClNa 20% 20ml) (1, 7, 13)

Nivel de evidencia 2++

Los pacientes con CAD tienen un déficit aproximado de agua de 40 a 80 ml/kg. Por este motivo es de suma importancia calcular el déficit (ANEXO 3) además de los requerimientos para las próximas 24 hs y **administrar 1/3 del déficit calculado en las primeras 5-6 horas, siendo el objetivo remplazar el 50% del déficit estimado de agua en un periodo de 12 a 24 hs (13).** *Nivel de evidencia 2++*

A su llegada al servicio de emergencias, y en ausencia de insuficiencia cardíaca o renal, el tratamiento del paciente debe iniciarse con la reposición de **solución salina isotónica al 0.9%, como describimos anteriormente, a una velocidad de 1-1.5 litro por hora (15-20 ml/kg/h) en la primer hora.** La elección de los fluidos subsiguientes dependerá del estado hemodinámico del paciente, del estado de hidratación, de los niveles de electrolitos séricos y del ritmo urinario. Calcular el sodio corregido nos ayudara a determinar los pasos a seguir en el manejo hídrico del paciente. Cuando los **valores de sodio son normales o altos y el paciente se encuentra estable hemodinámicamente, aportar solución salina hipotónica (solución salina 0.45%) a razón de 4 -14 ml/kg/h** sería lo recomendado por las guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas. Si el paciente **persiste o agrega valores de hiponatremia, continuar con solución salina al 0.9% a razón de 150-250 ml/h** sería lo ideal, hasta lograr valores de sodio normales (4,7, 13) *Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación D*

La evidencia hasta aquí presentada no ha demostrado resultados contundentes a favor de la hidratación con solución al medio (solución salina al 0.45%) y tampoco se han encontrado trabajos que reflejen mayor mortalidad por acidosis metabólica hiperclorémica.

La hidratación por vía endovenosa exclusiva hasta la resolución de la CAD es lo que hasta la actualidad, protocolos y guías indican. Sin embargo, en la última actualización de la Guía NICE 2015 (2), se sugiere la **vía oral como alternativa a la vía endovenosa**. En esta guía sugieren mantener la hidratación vía oral, por ser este un método barato, seguro y efectivo, siempre y cuando el paciente no presente deterioro del sensorio, náuseas o vómitos, los cuales interferirían con la capacidad de tolerar líquidos por vía oral, y que el grado de deshidratación sea leve, sin compromiso hemodinámico. Sin embargo aquellos que presenten náuseas, vómitos, hiperventilación o evidencia de hipoperfusión periférica, requerirán fluidos endovenosos para la hidratación *Nivel de evidencia 4*.

RECOMENDACIÓN	GRADO
El Ringer lactato vs cloruro de sodio al 0.9% no demostró superioridad.	A
Los coloides no conferirían ningún beneficio sobre la mortalidad comparado con los cristaloideos en los pacientes críticamente enfermos.	A
Se recomienda a la solución salina isotónica (ClNa 0.9%) como fluido inicial en el tratamiento de los pacientes con CAD.	A
En ausencia de insuficiencia cardíaca o renal, el tratamiento del paciente debe iniciarse a una velocidad de 1-1.5 litro por hora (15-20 ml/kg/h) en la primera hora.	A
Se sugiere calcular déficit de agua para estimar los requerimientos de líquido y administrar, 1/3 del déficit calculado en las primeras 5-6 horas, siendo el objetivo reemplazar el 50% del déficit estimado de agua en un periodo de 12 a 24 hs.	B

Independientemente de los valores de sodio, la hidratación parenteral se realizará con solución fisiológica al 0.9% hasta corregir el grado de deshidratación.	V
Una vez que los valores de glucemia sean iguales o menores a 200 mg/dl, los fluidos endovenosos deben sustituirse por dextrosa 5% (500ml) más aporte de cloruro de sodio al 20% (20 ml).	B
No existe contraindicación para mantener habilitada la hidratación vía oral siempre y cuando el paciente no presente deterioro del sensorio, náuseas o vómitos. De lo contrario, se requerirán fluidos endovenosos exclusivos para la hidratación.	D

2.2 Insulina:

- ¿Cuál administrar, en que momento, a que dosis y por cual vía?
- ¿Existen ventajas al comparar los efectos de las insulinas subcutáneas de acción rápida con la infusión endovenosa de insulina cristalina en el tratamiento de la CAD?

La administración de insulina es esencial en el tratamiento de la cetoacidosis diabética ya que promueve la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, disminuye la glucogenólisis y gluconeogénesis y suprime la cetogénesis.

Hasta no hace mucho tiempo, todos los algoritmos y protocolos de tratamiento de CAD recomendaban la administración de un bolo endovenoso inicial de insulina corriente/cristalina de 0.1 IU/kg seguido de infusión continua de la misma a razón de 0.1 UI/kg/h. Un reciente estudio prospectivo randomizado realizado por *Kitabchi y asociados* (18), que incluyo 37 pacientes, compararon la

administración de un bolo de insulina corriente/cristalina a 0.07 UI/kg seguido de infusión continua a 0.07 UI/kg/h vs infusión continua a 0.07 UI/kg/h sin bolo previo vs infusión continua de insulina corriente/cristalina a doble dosis (0.14 UI/kg/h) sin bolo previo. Los resultados demostraron que, el **bolo inicial de insulina corriente/cristalina no sería necesario** siempre y cuando se use una dosis adecuada en infusión continua (0.14 UI/kg/h o 10 UI/h en un paciente de 70 kg). Dosis menores a 0.1 UI/kg/h puede inhibir efectivamente la lipólisis pero no así la glucogenólisis hepática (inhibición igual o menor al 50%) con la consiguiente perpetuación de la producción de cuerpos cetónicos. Por lo tanto, ***dosis de 0.07 UI/kg/h sin bolo inicial no sería lo apropiado, mientras que infusión continua a 0.14 UI/kg/h sería lo recomendado. Nivel de evidencia 1+.*** (VER ANEXO 4, Armado de bomba de infusión continua con insulina)

Tal como se nombró anteriormente, la medida inicial en el tratamiento de la cetoacidosis es la reposición de líquidos, ya que **la correcta hidratación y restauración de la volemia circulante mejora hasta en un 80% la glucemia plasmática**. Por este motivo el inicio de la infusión continua con insulina no debería ser la primera medida a implementar en un paciente con diagnóstico de CAD. ***Asegurar la correcta hidratación, constatar respuesta diurética y evaluar el valor de potasio en sangre sería lo recomendado de realizar dentro de la primera hora, para luego dar inicio al armado de la bomba de insulina y su consiguiente infusión.***

Los protocolos de infusión de insulina a dosis bajas busca un ***descenso de la glucemia plasmática de 50-75 mg/dl/h. Si esto no ocurre luego del control a la hora de iniciada la infusión continua con insulina, esta última debería aumentarse (duplicarse) cada hora hasta lograr el descenso buscado. Cuando se alcanzan valores de glucemia de 200 mg/dl, se podrá disminuir la infusión de insulina a 0.02-0.05 UI/kg/h*** al mismo tiempo que debe añadirse dextrosa a los fluidos endovenosos. La dosis de insulina o

la concentración de dextrosa deberá luego regularse con el objetivo de mantener glucemias entre 150 y 200 mg/dl hasta la resolución de la CAD. (1, 5, 7, 15) *Nivel de evidencia 4.*

Varios trabajos se realizaron para determinar cuál es la mejor vía de administración de la insulina en la CAD. Un trabajo prospectivo randomizado (19) que incluyó 45 pacientes, comparó el efecto de la terapia con insulina administrada por vía subcutánea, intramuscular y endovenosa. **El resultado evidenció que, comparado con el grupo de insulina intramuscular y subcutánea, el grupo de insulina endovenosa tuvo significativamente mayor descenso de la glucemia plasmática ($p < 0.01$) y de los cuerpos cetónicos ($p < 0.05$) durante las dos primeras horas de tratamiento.** A partir de ahí, los tres grupos mostraron similar respuesta sin diferencia significativa en la velocidad de descenso de la glucemia o cuerpos cetónicos, así como tampoco en el tiempo requerido para la resolución de la CAD *Nivel de evidencia 2++*. A pesar de esto, la vía endovenosa continúa siendo hasta el día de hoy la de elección por la corta vida media y fácil titulación comparado con el retraso de inicio de acción y vida media prolongada de la insulina regular administrada por vía subcutánea (7,15).

Sin embargo, en los últimos años la industria farmacológica ha avanzado y numerosos estudios han querido demostrar la eficacia clínica y el beneficio costo-efectivo de los análogos subcutáneos de la insulina de acción ultrarrápida (lispro, aspártica y glulisina) en el tratamiento de las cetoacidosis no complicadas leves a moderadas (7, 13, 15). En un estudio prospectivo randomizado realizado por *Umpierrez y col.* (20) **comparó la seguridad y eficacia de la insulina lispro subcutánea con la dosis estándar protocolizada de infusión continua de insulina corriente endovenosa en pacientes con CAD no complicada.** Los pacientes tratados con insulina lispro subcutánea recibieron 0.3 U/kg seguido de 0.1 U/kg/h hasta lograr glucemias < 250 mg/dl, seguido de 0.05 a 0.1 U/kg/h hasta la resolución de la CAD. Los pacientes tratados con insulina corriente

endovenosa, recibían un bolo inicial de 0.1 U/kg seguido de infusión continua de 0.1 U/kg/h hasta la corrección de la hiperglucemia y luego, 0.05 a 0.1 U/kg/h hasta la resolución del cuadro. **Los resultados del trabajo demostraron que no existe diferencia en cuanto a tiempo de estadía en el hospital, cantidad de insulina administrada hasta la resolución de la hiperglucemia y CAD, así como tampoco la mortalidad o recurrencia de la cetoacidosis entre ambos grupos.** *Nivel de evidencia 2++*

Un metaanálisis recientemente publicado por *Cochrane* (21) y que incluye cinco ECC con un total de 201 participantes, evaluó los efectos de la insulina ultrarrápida en el manejo de la CAD. La conclusión del trabajo arroja como resultado que, a pesar de la baja calidad de los estudios incluidos, **no existen ventajas así como tampoco desventajas al comparar los efectos de las insulinas subcutáneas de acción rápida con la infusión endovenosa de insulina regular** en el tratamiento de la cetoacidosis leve-moderada. *Nivel de evidencia 1++*

A pesar de esta evidencia las guías y protocolos actuales de manejo de CAD, incluyen a las insulinas de acción ultrarrápida como opción terapéutica cuando los cuadros son leves o moderados. En nuestro medio debemos tener en cuenta el costo de las mismas, lo que no la hace a la fecha una opción costo efectiva.

RECOMENDACIÓN	GRADO
Se sugiere iniciar con insulina cristalina/corriente endovenosa en infusión continua a 0.1 UI/kg/h.	A
No se recomienda bolo inicial de insulina corriente/cristalina.	A
Se sugiere iniciar infusión continua con insulina corriente/cristalina luego de una correcta hidratación.	D

Se debe lograr un descenso de la glucemia plasmática de 50-75 mg/dl/h. Si esto no ocurre luego del control a la hora de iniciada la infusión continua con insulina corriente/cristalina, esta última debería aumentarse (duplicarse) cada hora hasta lograr el descenso buscado.	D
Al alcanzar valores de glucemia de 200 mg/dl debe añadirse dextrosa 5% a los fluidos endovenosos. Luego la dosis de insulina y la concentración de dextrosa deberá regularse con el objetivo de mantener glucemias entre 150 y 200 mg/dl hasta la resolución de la CAD.	D
No existen ventajas al comparar los efectos de las insulinas subcutáneas de acción rápida con la infusión endovenosa de insulina corriente/cristalina en el tratamiento de la CAD.	A

2.3 Reposición de iones:

a. ¿Cuándo debe realizarse la reposición de potasio?

A pesar de que en la CAD existe depleción del potasio corporal total, la hiperpotasemia leve a moderada es común de encontrar en pacientes con crisis hiperglucémicas. Entre las causas de hiperkalemia encontramos la deficiencia de insulina, así como el paso de los iones hidrógenos del espacio extracelular al intracelular por un intercambio con los iones de potasio durante la acidosis como mecanismo amortiguador del organismo. La terapia con insulina, corrección de la acidosis y la expansión del volumen tras la hidratación, generaran descenso de las concentraciones de potasio. Por este motivo, para evitar la hipokalemia, **la reposición de potasio debe iniciarse luego de que los valores caigan por debajo del límite superior del valor normal estandarizado para cada**

laboratorio en particular (4.5 mEq/l). El objetivo del tratamiento, es mantener los valores del potasio sérico en el rango normal (3.5-4.5 mEq/l) Nivel de evidencia 4. Generalmente, la adición de 20-30 mEq cloruro de potasio en cada litro de líquido de reposición, es suficiente para mantener valores de potasio normal. Raramente, los pacientes con CAD pueden presentarse con hipokalemia significativa. En estos casos, y si el ritmo diurético es normal, la reposición de potasio debe iniciarse con la fluidoterapia y el tratamiento con insulina debe retrasarse hasta lograr valores de potasio mayores a 3.3 mEq/l para evitar arritmias o debilidad de los músculos respiratorios (1, 7) *Nivel de evidencia 4.*

RECOMENDACIÓN	GRADO
En pacientes con valores de potasio normal, se sugiere aporte de potasio, agregando CLK 20-30 mEq por litro al plan de hidratación y ajustando este aporte según los controles.	D
En pacientes que se presenten con hipokalemia, deberá iniciarse la reposición de potasio con la fluidoterapia y el tratamiento con insulina debe retrasarse hasta lograr valores de potasio mayores a 3.5 mEq/l a fin de evitar arritmias o debilidad de los músculos respiratorios.	D

b. ¿La reposición de bicarbonato brinda beneficios?

El uso de bicarbonato en la CAD es aun controversial, ya que la mayoría de los expertos coinciden en que la terapia con insulina, al inhibir la lipólisis, sería la responsable de corregir la cetoacidosis sin necesidad de administrar bicarbonato. Muchos otros, argumentan que la acidosis metabólica severa está estrechamente relacionada a serias complicaciones como depresión de la contractilidad miocárdica, vasodilatación cerebral, coma y secuelas

gastrointestinales, todas ellas secundarias al suministro de oxígeno ineficiente, y por este motivo, corregirla sería lo indicado (7,15,22).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) sugiere que, pacientes con diagnóstico de CAD y pH menor a 6.9, deberán recibir 100 mmol de bicarbonato en 400 ml de una solución isotónica (ejemplo, agua estéril) mas 20 mEq de cloruro de potasio administrado a una velocidad de 200 ml/h durante dos horas, hasta que el pH sea igual o mayor a 7. De continuar, luego de la infusión, con valores de pH menores a 7, se recomienda repetir la infusión cada dos horas hasta conseguir valores de 7 o más (4) *Nivel de evidencia 4*. Recomendaciones previas de la ADA, aconsejaban el uso de bicarbonato endovenosos en pacientes con valores de pH menor a 7. Este cambio, con tendencia a utilizar valores de pH más bajos para definir el uso o no de bicarbonato, refleja la falta de evidencia para su uso en pacientes con pH menor a 7.

Durante las últimas cuatro décadas, múltiples estudios se realizaron con el objetivo de demostrar las ventajas y desventajas del uso del bicarbonato en las CAD severas con valores de pH igual o menor a 6.9. *P.J Hale y colaboradores* (23), en el año 1984 realizo un estudio prospectivo randomizado en donde busca aclarar los efectos del bicarbonato en el tratamiento de la CAD. Este estudio, que incluyo 38 participantes, comparó la administración de bicarbonato de sodio (150 mmol/l) versus cloruro de sodio (150 mmol/l), posterior a la administración de 1 litro de solución fisiológica y del inicio de la insulina (hora cero del estudio). Se evaluó pH venoso a los 30, 60 y 120 minutos. El pH promedio de inicio entre los dos grupos fue de 7,06. Ambos grupos mostraron un aumento en los valores de pH a los 120 minutos, más marcado en el grupo que recibió bicarbonato ($p < 0,01$). Sin embargo, no se demostró diferencia estadísticamente significativa en la curva de descenso de las concentraciones de la glucemia plasmática ni en los valores de lactato y llamativamente, el descenso de cuerpos cetónicos en sangre fue menor en el grupo

que recibió bicarbonato. La hipótesis que sostiene este hallazgo es que el aclaramiento de los cuerpos cetónicos depende de la oxidación tisular, de la excreción renal y de la contribución del aparato respiratorio para la eliminación de cetoácidos, el aumento del pH subsiguiente a la administración de bicarbonato produciría alteración a nivel renal de la excreción de cuerpos cetónicos, sumado a un probable efecto inhibitorio sobre la lipólisis generado por la insulina. **Como conclusión del trabajo, no existiría indicación para la administración de bicarbonato endovenoso en el tratamiento de la CAD. Nivel de evidencia 2++.**

A lo largo de todos estos años, muchos otros trabajos fueron publicados, todos ellos con resultados similares al anteriormente descrito. Uno de los últimos, publicado en el año 2013 por *Bryson Duhon* (24), intentó determinar si el uso endovenoso de bicarbonato se asocia a mejoría de los resultados en pacientes con CAD severa, con bicarbonato inicial menor a 7 a través de un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 86 pacientes y donde se comparó la administración de bicarbonato endovenoso (100-150 meq) versus la no administración del mismo. Los resultados del trabajo demostraron que, el tiempo de resolución de la CAD y el tiempo de estadía en el hospital fue similar para ambos grupos (8 horas, $p=0.72$ y 68 horas vs 61 horas, $p=0.31$ respectivamente). Los pacientes que recibieron tratamiento con bicarbonato requirieron más unidades de insulina durante las primeras 12 horas de internación (48 UI vs 44 UI, $p=0.05$) así como también durante las primeras 24 horas (100 UI vs 86 UI, $p=0.04$). No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en el tiempo que requirieron la infusión continua con insulina (27 horas vs 26 horas, $p=0.09$), pero si en el volumen de cristaloides endovenoso requerido, siendo significativamente mayor en el grupo que recibió bicarbonato (7.6 vs 7.2 lts, $p<0.01$). No hubo diferencia en los requerimientos de potasio entre ambos grupos ($p=0.84$). Dado que durante la realización de este trabajo, entre el año 2007 al 2011, la ADA

modifica las recomendaciones acerca del uso del bicarbonato endovenoso en el manejo terapéutico de la CAD cambiando el punto de corte del valor de pH de 7 a 6.9, este mismo estudio realizó un análisis de subgrupo de pacientes que presentaron valores de **pH iniciales menores a 6.9. No encontrando diferencia entre ambos grupos en cuanto a tiempo de resolución de la CAD** (10 horas vs 12 horas, $p=0.28$), **tiempo de estadía en el hospital** (68 horas vs 70 horas, $p=0.87$), **requerimientos de cristaloides** (8.8 litros vs 7.3 litros, $p=0.09$) **o de insulina en las primeras 12 y 24 horas de estadía en el hospital** (48 unidades vs 50 unidades, $p=0.64$ y 94 unidades vs 103 unidades, $p=0.43$ respectivamente). *Nivel de evidencia 2++.*

Por lo expuesto hasta aquí, hay evidencia suficiente que avala el no uso de bicarbonato en pH iguales o mayores a 7. Sin embargo, esto no está tan definido para pH de 6.9 y a pesar de la recomendación por la ADA, la evidencia en que se sustenta es de baja calidad. (7) *Nivel de evidencia 4.*

RECOMENDACIÓN	GRADO
De acuerdo a la evidencia disponible, no se encontró beneficios con la administración de bicarbonato en los pacientes con CAD independientemente de los valores de pH.	B

3. En pacientes con CAD, ¿Qué monitoreo se recomienda realizar hasta la resolución de la misma?

Para asegurar el éxito del tratamiento, es necesario el monitoreo estricto de los pacientes. La evaluación del estado clínico deberá valorarse cuidadosamente a través de los signos vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, TA, temperatura y saturación de

oxígeno), estado neurológico a través de la escala de Glasgow y estado de hidratación, registrando ingresos y egresos para un correcto y fehaciente balance hídrico.

Tal como se describe en la última edición de la Guía NICE, no existe evidencia acerca de las evaluaciones de rutina que se deben realizar en un paciente con diagnóstico de CAD ni tampoco acerca de la monitorización clínica que este merece (2).

En múltiples revisiones sistemáticas, se sugiere la evaluación del paciente cada 30 a 60 minutos, pudiendo posteriormente espaciarse, si la evolución es favorable y esta así lo permite, cada dos horas durante las primeras 6 a 12 horas (2, 25) *Nivel de evidencia 4.*

En la Guía de Manejo de Cetoacidosis del paciente adulto de la Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group (26), se sugiere como parte del monitoreo del paciente con diagnóstico de CAD, **control horario de glucemia y medición de cetonemia, control de potasio, sodio y bicarbonato cada 2 horas durante al menos las primeras 6 horas. Si los valores de potasio se encuentran fuera de los límites de la normalidad, deberá reponerse el mismo y corroborar a la hora. De no contar con cuerpos cetónicos para medir en sangre, puede medirse en reemplazo de este, bicarbonato. De ser favorable la evolución de los parámetros gasométricos (tendencia a la normalización del pH, glucemia en descenso, potasio normal, cetonemia en descenso/bicarbonato en ascenso), los controles pueden espaciarse, a partir de las 6 horas, realizando el próximo control a las 12 horas del ingreso. Nivel de evidencia 4.**

Numerosos estudios fueron llevados a cabo en los últimos años evaluando la utilidad de la medición de beta hidroxibutirato (BHB) en el monitoreo de la CAD. *B.Rodriguez-Merchan et al* (27), incluyo en su trabajo prospectivo treinta pacientes diabéticos tipo 1 con diagnóstico de CAD y los cuales se les aplicó un protocolo de monitorización estándar, con monitorización de glucosa y

gasometría venosa, cetonuria semicuantitativa y BHB capilar. Dependiendo del tiempo de resolución de la CAD según los parámetros bioquímicos (glucosa plasmática, bicarbonato y pH), los pacientes fueron divididos en tres grupos establecidos a priori: grupo 1: menos de 24 hs, grupo 2: 24-48 hs, grupo 3 mayor a 48 hs, y se correlacionaron las mediciones de BHB con el resto de las determinaciones. Los valores decrecientes en la concentración de BHB se acompañaron de valores de bicarbonato y pH en ascenso con una relación estadísticamente significativa ($p=0.0161$; $p=0.0001$ respectivamente). En los tres grupos, la BHB se normalizó antes que la cetonuria. Incluso, un 10% de los pacientes permanecían con cetonuria positiva con valores ya normales de cetonemia. Esto se debe a que, durante la fase de resolución de la CAD, la BHB es oxidada a acetoacetato y como resultado, la medición de cuerpos cetónicos en orina que detecta esta última sustancia, se mantiene positivo aun cuando la cetosis ya ha resuelto.

El pH y el bicarbonato son parámetros no específicos de la CAD y según los autores del trabajo, presentan limitaciones tales como la susceptibilidad del pH a variar sus valores dependiendo de los cambios respiratorios y la elevación del bicarbonato en otras situaciones como la acidosis respiratoria y su disminución en la enfermedad renal crónica. Por este motivo, y por tratarse de un método fácil de realizar, mucho menos invasivo que la medición de gases sanguíneos, la posibilidad de medición horaria independientemente del estado de hidratación del paciente y el no requerir interpretación de los datos de laboratorios con resultados inmediatos, **la BHB se sugiere como alternativa válida para el seguimiento y monitoreo del paciente con CAD.** *Nivel de evidencia 2+*

En el Sistema de Salud Pública de Neuquén actualmente no contamos con medición de BHB, por lo que continuaremos utilizando la medición del pH y bicarbonato venoso para el monitoreo de la CAD.

(ver ANEXO 5, Grilla para monitoreo de la CAD).

Si luego de 12-16 hs el paciente persiste sin criterios de resolución de la CAD, deberá reevaluarse el cuadro clínico para identificar y eventualmente tratar la causa por la cual se ha fallado con el tratamiento instaurado (26) *Nivel de evidencia 4.*

Los motivos por los cuales puede perpetuarse la acidosis son variados y ante esta situación deberá evaluarse:

- Dosis insuficiente de insulina (armado erróneo de la bomba, dosis de insulina calculada para el peso del paciente insuficiente, irregular administración por vía periférica, infiltración de la vía periférica, etc.).
- Infección no tratada.
- Acidosis de otro origen: insuficiencia renal, acidosis metabólica hiperclorémica, acidosis láctica, ingestión de drogas (salicilatos, metanol, etilenglicol, paraldehído).

RECOMENDACIÓN	GRADO
Se sugiere evaluación del paciente con signos vitales, estado neurológico a través de la escala de Glasgow y estado de hidratación cada 30 a 60 minutos, pudiendo posteriormente, si la evolución es favorable espaciarse cada dos horas durante las primeras 6 a 12 horas.	D
Se recomienda control horario de glucemia y control de potasio, sodio y bicarbonato venoso cada 2 horas durante al menos las primeras 6 horas.	D
De ser favorable la evolución de los parámetros gasométricos con tendencia a la normalización, los controles pueden espaciarse, a partir de las 6 horas, realizando el próximo control a las 12 horas del ingreso.	D

Se sugiere si persiste la acidosis luego de 12-16 hs de tratamiento apropiado, deberá reevaluarse el cuadro clínico para tratar/identificar otras causas: • Dosis insuficiente de insulina • Infección no tratada • Acidosis de otro origen: insuficiencia renal, acidosis metabólica hiperclorémica, acidosis láctica, ingestión de drogas (salicilatos, metanol, etilenglicol, paraldehído)	D
--	---

4. ¿Cuáles son los criterios para considerar resuelta la cetoacidosis diabética?

¿Cuál es el momento para iniciar insulina NPH subcutánea?

Los pacientes con diagnóstico de CAD deben ser tratados con insulina corriente/cristalina endovenosa continua hasta tanto se resuelva el cuadro. Los criterios para considerar resuelta la cetoacidosis incluyen **glucemia plasmática menor a 200 mg/dl y dos de los siguientes criterios: bicarbonato sérico mayor o igual a 15 mEq/l, pH mayor a 7.3 y un anión gap calculado menor o igual a 12 mEq/l**. Cuando esto ocurra, podrá iniciarse la insulina NPH subcutánea. **Para evitar recurrencia de hiperglucemia o cetoacidosis durante el periodo de transición a insulina NPH subcutánea, es importante continuar la administración de insulina corriente/cristalina endovenosa 1-2 hs después de la administración de la primera dosis de insulina NPH subcutánea.** Si el paciente requiriese permanecer en ayunas, lo recomendable es continuar con insulina corriente/cristalina endovenosa y reposición de líquidos. (4,7)*Nivel de evidencia 4*

En pacientes con diagnóstico de diabetes conocida, puede iniciarse con la misma dosis de insulina NPH indicada previa al episodio de CAD, siempre y cuando con esa dosis se logren valores controlados

de glucemia. **En pacientes vírgenes de tratamiento, debe iniciarse insulinización con insulina NPH a razón de 0.5-0.8 UI/kg/día, dividida en dos o tres aplicaciones al día. (7) Nivel de evidencia 4**

En el caso de pacientes que ambulatoriamente se encontraban recibiendo otros tipos de insulinas (ej. ultralentas) esta última se reiniciará en la dosis indicada previo al episodio al momento del alta.

RECOMENDACIÓN	GRADO
Se considera resuelta la CAD cuando: • glucemia plasmática menor a 200 mg/dl • dos de los siguientes criterios: - bicarbonato sérico mayor o igual a 15 mEq/l - pH mayor a 7.3 - anión gap calculado menor o igual a 12 mEq/l	D
Una vez resuelta la CAD deberá realizarse la transición a insulina NPH subcutánea, continuando con la administración de la insulina cristalina/corriente endovenosa hasta 1 hora después de la administración de la primea dosis subcutánea de NPH.	D
En DBT ya conocidos se iniciara con la misma dosis de insulina subcutánea NPH indicada previa al episodio. En pacientes vírgenes de tratamiento, se iniciará insulina NPH subcutánea a razón de 0.5-0.8 UI/kg/día, divididas en dos o tres aplicaciones al día.	D

5. ¿Los pacientes con CAD presentan mayor riesgo trombótico?

La diabetes mellitus es un estado de hipercoagulabilidad, lesiones endoteliales subclínicas, hipofibrinólisis e hiperagregación plaquetaria responsables de la activación de la coagulación en pacientes con diabetes. Esta situación de hipercoagulabilidad inducida es encabezada por la liberación endotelial de inhibidor- 1 del activador del plasminógeno tisular y la actividad de von Willebrand que causan reducción de actividad fibrinolítica plasmática e hiperactividad de las plaquetas, respectivamente.

Las emergencias hiperglucémicas, entre ellas la CAD, exacerban este estado inflamatorio y procoagulante aumentando la incidencia de eventos trombóticos, aumentando la morbilidad y mortalidad de la crisis.

Existe suficiente evidencia que los niveles de estos factores vuelven a la normalidad con la insulinoterapia y la corrección de la hiperglucemia (13, 15). Sin embargo existen pocos o ningún trabajo que pueda dar respuesta a esta pregunta. Por este motivo, en la guía NICE 2015, dada la falta de evidencia y de consenso del equipo redactor acerca del rol de la anticoagulación profiláctica, se acuerda no realizar recomendación de ningún tipo sobre este tópico. Sugiriendo a los profesionales **tener en cuenta el riesgo protrombótico aumentado** de este grupo con el consiguiente mayor riesgo de trombosis venosa profunda, trombosis visceral, cerebral y pulmonar, especialmente en los portadores de vías centrales (2). *Nivel de evidencia 4*

El equipo redactor sugiere evaluar individualmente el riesgo trombótico habitual del paciente sumado al supuesto estado protrombotico de la CAD, y en base a esto decidir inicio de profilaxis con heparina.

RECOMENDACIÓN	GRADO
Los pacientes con CAD presentan un estado procoagulante aumentado. Se recomienda profilaxis de trombosis venosa a los pacientes internados por CAD y alto riesgo de trombosis venosa, con heparina sódica 5000 UI SC cada 12 hs.	V

6. ¿Cuál es el momento más apropiado para el inicio de la ingesta de líquidos y alimentos?

Existe poca información respecto al tratamiento nutricional que se le debe ofrecer al paciente con diagnóstico de CAD y cuál es el momento más oportuno para esto.

Años atrás, trabajos y guías de práctica clínica sugerían implementar el plan D.I.T (dieta-insulina-tiempo) que consistía en aportar cada 4-6 horas, a través de una dieta líquida de gran volumen (aproximadamente 3 lts), sodio y potasio para reponer las pérdidas sufridas por la deshidratación e hidratos de carbono de fácil absorción como fuente de energía. La ventaja de la dieta D.I.T es que, al mantener constante la dieta y el tiempo, la única variable que actúa es la insulina, por lo que se hacían controles de glucemia previos a la ingesta y corrección de la misma con insulina corriente/cristalina subcutánea. La desventaja, la dificultad para el paciente de ingerir esta dieta líquida de gran volumen y a veces, para las instituciones, prepararlas.

En el ámbito hospitalario, es la clínica y la evolución del paciente la que determina el inicio de la vía oral. Es frecuente que los pacientes se encuentren nauseosos, con gastroparesia e hiporéxicos por la presencia de cuerpos cetónicos, por lo que se debe iniciar **dieta líquida** para evaluar tolerancia, independientemente de la presencia aún de cetosis o acidosis (cetoacidosis aún sin criterios de resolución). Si esta es tolerada

favorablemente, se podrá progresar a **dieta liviana para luego iniciar dieta adecuada para diabético**, con un aporte adecuado de hidratos de carbono en cantidad y calidad. Teniendo en cuenta que, las dietas líquidas y livianas con las que se prueban tolerancia, son pobres en hidratos de carbono por lo que deberá asegurarse mientras tanto un aporte mínimo (150 mg) con solución dextrosada hasta tanto pueda progresarse la dieta. (29)

RECOMENDACIÓN	GRADO
Se sugiere iniciar, siempre y cuando el estado clínico del paciente lo permita, dieta líquida y progresar según la tolerancia a dieta sólida para diabético, independientemente de la presencia de acidosis.	V

ALGORITMO DE MANEJO CAD

CETOACIDOSIS DIABETICA

Glucemia > 250 mg/dl
 $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mEq/L}$
 $\text{pH} < 7.3$
 cetonuria

BUSQUEDA
 DE CAUSA
 PRECIPITANTE

1° HORA

HIDRATACION

Solución salina 0.9% 15-20 ml/kg/h
 Si K^+ normal o bajo: corrección

2° HORA

- Calcular déficit de agua: reposición en 48 hs
- Solución salina 0.9%
- ClK 20-30 mEq / litro de solución parenteral.

INSULINA

Corriente/cristalina
 0.1 UI/kg/h EV x BIC

Glucemia $\leq 200 \text{ mg/dl}$:
Agregar Dx 5%

No se logra descenso de 50-75 mg/dl/h de glucemia plasmática en primera hora, **DUPLICAR BIC** insulina corriente/cristalina

EVALUAR:

- Signos vitales y Glasgow horario
- Glucemia horaria
- Electrolitos cada 2 hs.
- pH y HCO_3^- venoso c/2hs
- Balance hídrico

- Glucemia < 250 mg/dl ?
- $\text{HCO}_3^- > 15 \text{ mEq/L}$?
- $\text{pH} > 7.3$?

Paciente sin náuseas/vómitos:
INICIAR DIETA LIQUIDA. Si buena tolerancia, **PROGRESAR.**

RESOLUCION

SI

NO

Iniciar insulina NPH (0.5-0.8 UI/kg/día, dividida en dos o tres aplicaciones al día) y suspender BIC de insulina corriente EV a la hora.

Continuar con BIC de insulina corriente/cristalina

Evaluar causa de la acidosis:

- Dosis de insulina insuficiente
- Infección no tratada
- Otras causas de acidosis

ANEXO 1

Anion GAP

$$\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) = \text{valor normal } 7\text{-}9 \text{ mEq/L}$$

ANEXO 2

Sodio corregido

$$\text{Na real} = \text{Na plasma [mEq/l]} + (\text{Glucemia [mg/dl]} - 100) \times 0,016$$

ANEXO 3

Déficit de agua=

$$\frac{\text{ACT} \times (\text{Na medido [mEq/l]} - \text{Na ideal [mEq/l]})}{140}$$

Agua Corporal Total (ACT)=

- **Peso (kg) x 0,6 Hombres jóvenes**
- **Peso (kg) x 0,5 mujeres jóvenes/ hombres añosos**
- **Peso (kg) x 0,45 mujeres añosas**

ANEXO 4

Armado de la bomba de infusión continua (BIC) con insulina

Dosis de insulina corriente/cristalina EV inicial:

0.1 U/Kg/h

La **forma más** sencilla de preparar la BIC, para evitar confusiones que podrían ser potencialmente mortales debido a un cálculo erróneo en la dosis de insulina a administrar es:

100 UI insulina corriente /cristalina en 100 ml de Dextrosa al 5%
Relación 1 ml = 1 UI de insulina

Ejemplo, en un paciente de 70 Kg:

$0,1 \text{ UI} \times 70 \text{ Kg} = 7 \text{ UI/Kg}$

1 ml es igual a 1 UI deberá iniciarse la **BIC a 7 UI/Kg/h = 7 ml/h**

Otra forma de preparar la bomba es:

100 UI insulina corriente/cristalina en 500 ml de Dextrosa al 5%
Relación 1ml = 0.2 UI de insulina

Ejemplo, en un paciente de 70 kg:

$0, 1 \text{ UI} \times 70 \text{ kg} = 7 \text{ UI/kg}$

1 ml es igual a 0,2 UI deberá iniciarse la **BIC a 35 UI/kg/h = 35 ml/h**

ES IMPORTANTE PURGAR LA TUBULADURA DE LA GUIA CON 20 ML DE LA SOLUCION PREPARADA CON INSULINA PARA DE ESTA FORMA IMPREGNAR LAS PAREDES CON LA MISMA Y DISMINUIR LA ADSORCION AL ENVASE.

SE RECOMIENDA CAMBIAR SOLUCION Y TUBULADURA CADA 24 HORAS.

ANEXO 5

GRILLA DE REGISTRO DE CAD

Nombre y Apellido:

Fecha de ingreso:

Hora:

Peso:

Forma de armado de la bomba de insulina:

Hora									
TA									
FC									
FR									
T°									
SatO ₂									
Diuresis									
Ingresos									
Egresos									
Balance									
Glasgow									
Glucemia									
pH									
HCo ₃									
K ⁺									
Na ⁺									
Na ⁺ corregido									
Insulina ml/h									
PHP									

DECLARACION CONFLICTO DE INTERES:

Los integrantes del Equipo Técnico declaran no presentar conflictos de interés.

Bibliografía:

1. Guía de práctica clínica *Diagnóstico y tratamiento de Cetoacidosis Diabética en niños y adultos*, secretaria de Salud de México, 2011.
2. Guía NICE, *Diabetes (tipo 1 y tipo 2) en niños y adultos jóvenes: diagnóstico y manejo*, Agosto 2015.
3. Guía de práctica clínica, *Diabetes mellitus tipo 1*, Gobierno de Chile, 2013.
4. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, *Management of adult diabetic ketoacidosis*, 2014.
5. American Academy of Family Physicians, *Diabetic Ketoacidosis: Evaluation and Treatment*, 2013.
6. Clinical Practice Guidelines. Hyperglycemic Emergencies in Adults. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes 37 (2013) S72eS76.
7. Kitabchi AE, Umpierrez GE, *Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes*, Diabetes Care , 2009.
8. Herrington WG, Nye HJ, *Are arterial and venous samples clinically equivalent for the estimation of pH, serum bicarbonate and potassium concentration in critically ill patients?* , Diabetic Medicine, 2011.
9. Kelly AM, *The case for venous rather than arterial blood gases in diabetic ketoacidosis*, Emergency Medicine Australasia, 2006.
10. Sanjay A, Henderson SO, *Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Testing for Diabetic Ketoacidosis at Emergency-Department Triage b-Hydroxybutyrate versus the urine dipstick* , Diabetes Care, 2011.
11. Ena J, Amillo M, *Impacto de una estrategia formativa y de la determinación rápida de glucemia y beta-hidroxibutirato en el manejo inmediato de la cetoacidosis diabética en un servicio de urgencias*, Emergencias, 2016.
12. Navarro Diaz FJ, Amillo M, *Oportunidades de mejora en la asistencia a los pacientes con cetoacidosis diabética atendidos en los servicios de urgencias*, Emergencias, 2015.
13. Ramos Marini MR, *Actualización en el manejo de la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglucémico en adultos*, Revista médica Honduras, 2011.

14. Basnet S, Vanepalli PK, *Effect of Normal Saline and Half Normal Saline on Serum Electrolytes During Recovery Phase of Diabetic Ketoacidosis*, Journal of Intensive Care Medicine, 2014.
15. Nyenwe EA, Kitabchi AE, Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus, Diabetes Research and Clinical Practice, December 2011 Volume 94, Issue 3, Pages 340–351
16. Perel P, Roberts I, Ker K, *Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Review)*, The Cochrane Collaboration, 2013.
17. Van Zyl DJ, Rheeder P, Delport E, *Fluid management in diabetic-acidosis—Ringer’s lactate versus normal saline: a randomized controlled trial*, Oxford University Press, 2011.
18. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, *Is a Priming Dose of Insulin Necessary in a Low-Dose Insulin Protocol for the Treatment of Diabetic Ketoacidosis?*, Diabetes Care, 2008.
19. Fisher JN, Shahshahani, MN, Kitabchi MD, *Diabetic ketoacidosis: low dose insuline therapy by various routes*, The new England Journal of Medicine, 1977.
20. Umpierrez GE, Latif K, Stever J, *Efficacy of Subcutaneous Insulin Lispro versus Continuous Intravenous Regular Insulin for the Treatment of Patients with Diabetic Ketoacidosis*, The American Journal of Medicine, 2004.
21. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, *Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis (Review)*, The Cochrane Library, 2016.
22. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL, *The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function*, International Society of Nephrology, 1972.
23. Hale PJ, Crase J, Nattrass M, *Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis*, British Medical Journey, 1984.
24. Dohon B, Attridge RL, Franco Martinez AC, *Intravenous Sodium Bicarbonate Therapy in Severely Acidotic Diabetic Ketoacidosis*, The Annals of Pharmacotherapy, 2013.
25. Tavera Hernandez M, Estrada NC, *Cetoacidosis diabética*, Anales Médicos, 2006.
26. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group, *The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults*, Second Edition Update: September 2013
27. Rodriguez Merchan B, Casteras A, Domingo E, *Capillary beta-hydroxybutyrate determination for monitoring diabetic ketoacidosis*, Revista de Endocrinología y Nutrición, 2011.
28. Jayat G. Hasdeu, S. *Norma para el manejo de la cetoacidosis diabética*, Servicio de Clínica Médica Hospital Provincial Neuquén, 2005.
29. Torresani ME, Somoza, MI, *Lineamientos para el cuidado nutricional*, 2009.