

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL**



**Uso simultáneo de Glargina al tratamiento convencional de cetoacidosis diabética para prevenir la hiperglucemia de rebote en pacientes tratados en las unidades de cuidados críticos del Hospital General Dr. Nicolás San Juan**

**HOSPITAL GENERAL "DR NICOLAS SAN JUAN"**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**M.C. ITZEL GUADALUPE ROMERO GUZMAN**

**DIRECTOR DE TESIS**

**ESP. EN M.I. JESUS DUARTE MOTE**

**REVISORES**

- ESP. EN M.I. EMILIO ESTRADA CASTRO**
- ESP. EN M.I. ERNESTO HERNANDEZ MATUS**
- ESP. EN M.I. EDGAR GARCIA VENEGAS**
- ESP. EN M.I. GERARDO MOSQUEDA MARTINEZ**

**TOLUCA ESTADO DE MEXICO, 2021**

## INDICE.

1. MARCO TEORICO .....	3
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
3. JUSTIFICACIONES .....	13
4. HIPOTESIS .....	14
5. OBJETIVOS .....	15
6. METODOLOGIA.....	16
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....	16
6.2 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES .....	16
6.3 UNIVERSO DE INVESTIGACION .....	17
6.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	17
6.5 INSTRUMENTO DE INVESTIGACION.....	17
6.6 DESARROLLO DEL PROYECTO.....	18
6.7 LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO .....	19
6.8 CRONOGRAMA.....	19
6.9 DISEÑO DE ANALISIS .....	20
7. IMPLICACIONES ETICAS.....	20
8. ORGANIZACIÓN.....	21
9. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO .....	21
10. RESULTADOS .....	21
11.DISCUSION .....	24
12.CONCLUSIONES .....	26
13. BIBLIOGRAFIA.....	27
14. ANEXOS .....	30

## 1. MARCO TEORICO

### 1.1 ASPECTOS GENERALES

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación metabólica, aguda, seria y frecuente en individuos con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y 2 (DM2), es más común en individuos jóvenes con DM1.<sup>1</sup>

La frecuencia de hospitalizaciones por cetoacidosis diabética ha incrementado en la última década hasta un 30%, con más de 140 000 hospitalizaciones por año.<sup>1</sup>

Este trastorno está caracterizado por insulinopenia e hiperglicemia severa. El diagnóstico temprano así como el manejo tienen gran impacto en el pronóstico de los pacientes. <sup>1</sup>

Los pilares de tratamiento son la hidratación agresiva, terapia insulínica, reposición de electrolitos, y tratamiento del evento precipitante subyacente. <sup>1</sup>

Está relacionado a incremento de la morbilidad y mortalidad así como a incremento de los costos hospitalarios. <sup>2</sup>

El rango de mortalidad se reporta en menos del 1%, se ha reportado mayor en individuos con más de 60 años con alguna enfermedad concomitante que amenace la vida.<sup>2</sup>

El tratamiento de los estados de descompensación aguda de diabetes mellitus, representa una gran carga económica. <sup>2</sup>

### 1.2 ANTECEDENTES HISTORICOS

La primera descripción clínica detallada de crisis hiperglicémica en adultos con poliuria y polidipsia y una gran cantidad de glucosa en la orina, con deterioro del estado neurológico y muerte, fue reportada por August W. von Stoch en 1828. <sup>1</sup>

En 1874 el físico Alemán Adolff Kussmaull reporta que muchos casos de coma diabético fueron precedidos por respiración profunda y frecuente con disnea severa, la respiración de kussmaull rápidamente se convirtió en uno de los signos del coma diabético.

Dreschtfeld en 1886 fue el primero en dar una descripción de dos diferentes categorías de coma diabético. Uno con presencia de respiración de kussmaul y presencia de cuerpos cetónicos y otro descrito en pacientes mayores con mayor hiperglicemia y sin cuerpos cetónicos. <sup>1</sup>

Antes del descubrimiento de la insulina en 1921, los rangos de mortalidad eran mayores a 90%, el primer caso exitosamente tratado con insulina fue reportado por Banting en un niño de 14 años quien se presentó con glucosa de 580mg/dl y cuerpos cetónicos positivos en el Hospital de Toronto en 1923. <sup>1</sup>

Posterior al descubrimiento de la insulina los rangos de mortalidad disminuyeron dramáticamente hasta 60% en 1923, y al 25% en 1930, 7-10% en 1970. <sup>1</sup>

### 1.3 EPIDEMIOLOGIA

La cetoacidosis diabética es la manifestación inicial de diabetes mellitus en aproximadamente 15-20% de los adultos y en 30-40% de niños con DM1.

Según la Federación Internacional de Diabetes, aproximadamente 542 000 niños de 0 a 14 años tienen DM1, con 86 000 casos nuevos diagnosticados en todo el mundo cada año. La incidencia de DM1 se estima en aproximadamente 3% a 4%. El diagnóstico de DM1 típicamente ocurre en la infancia; en los Estados Unidos, el pico (media) de edad al diagnóstico es aproximadamente 14 años. <sup>3</sup>

La información sobre epidemiología de DM1 específicamente en adultos es escasa, muchos de los estudios epidemiológicos de pacientes adultos clasifican a los pacientes con niveles de glucosa en sangre por encima de cierto umbral como simplemente diabético, sin proporcionar datos más detallados sobre las proporciones relativas de pacientes con DM1 versus DM2. Aproximadamente el 5% de los casos de diabetes diagnosticados en adultos se diagnostican como DM1 aunque un estudio italiano ha mostrado que las tasas de DM1 son tan altas como el 50% de los casos incidentes de diabetes entre adultos de peso normal de 30 a 54 años. <sup>3</sup>

Incidencia de DM1 varía según la edad y la ubicación geográfica, que van desde 4.9 por cada 100 000 personas en Austria a 61,7 por cada 100 000 personas en los EE. UU. Una reciente revisión sistemática de la literatura informó que la incidencia de DM1 es 1.5 veces mayor en hombres que en mujeres menores de 40 años. <sup>3</sup>

## 1.4 CAUSAS PRECIPITANTES

La infección es la causa más común de CAD en el mundo, una pobre adherencia al tratamiento con insulina es el factor precipitante más común de CAD.<sup>1, 2</sup>

La discontinuación de la aplicación de insulina acontece al 56% de las causas precipitantes en individuos con primer episodio y en 78% en individuos con múltiples episodios. Otras causas precipitantes son infecciones en 14%, enfermedades no infecciosas agudas 4% tales como infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral, uso de alcohol, pancreatitis.<sup>1</sup>

Los factores psicológicos como depresión y desórdenes alimenticios han sido reportados en 20% de los episodios recurrentes de CAD.<sup>1, 2</sup>

Algunos medicamentos que alteran el mecanismo de los carbohidratos como glucocorticoides, diuréticos tiazídicos, ciertos agentes quimioterapicos y antipsicóticos atípicos pueden también ser precipitantes.<sup>2</sup>

Recientemente los nuevos anti diabéticos orales los inhibidores del co transporte de sodio - glucosa (SGLT-2) han sido asociados a CAD en DM1 y DM2 con una presentación atípica que genera reconocimiento y por lo tanto tratamiento tardío presentando estado de CAD “normoglicemica” o elevación leve a moderada de la glucosa, se ha reportado en estos casos, la incidencia para CAD en DM2 se reporta muy baja (0.07%), para DM1 se reporta en 10%.<sup>11</sup>

## 1.5 FISIOPATOLOGIA

Tanto la cetoacidosis diabética como el estado hiperglicémico hiperosmolar resultan de una deficiencia de insulina absoluta o relativa en asociación con niveles circulantes aumentados de glucagón y otras hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento), todo lo cual se opone a la acción de cualquier insulina circulante residual.<sup>2</sup>

Este medio hormonal promueve una mayor producción de glucosa hepática, una disminución de la sensibilidad periférica a la insulina y por lo tanto hiperglucemia. La deficiencia severa de insulina se correlaciona con una mayor actividad de la lipasa sensible a las hormonas en el tejido adiposo, lo que a su vez conduce a la ruptura de los triglicéridos en glicerol y altos niveles circulantes de ácidos grasos libres.<sup>2</sup>

En el hígado, los ácidos grasos libres se oxidan a cuerpos cetónicos, un proceso predominantemente estimulado por el glucagón. El aumento de las concentraciones de glucagón reduce los niveles hepáticos de malonil coenzima A (CoA), la principal enzima limitadora en la síntesis de novo de ácidos grasos. Los niveles disminuidos de malonylCoA estimulan la enzima limitadora de la cetogénesis (carnitina O palmitoiltransferasa 1, isoforma hepática (CPT1L)), que promueve la transesterificación de acil carnitina grasa y la oxidación de ácidos grasos libres a cuerpos cetónicos (acetoacetato y  $\beta$ -hidroxibutirato).<sup>2</sup>

Por lo tanto, la producción de cuerpos cetónicos se acelera como resultado de la disminución de malonil CoA y aumento de la actividad CPT1L. Además, el metabolismo y el aclaramiento de los cuerpos cetónicos disminuyen en los estados de cetoacidosis. Los cuerpos cetónicos son ácidos fuertes que, cuando están presentes en niveles altos, pueden causar acidosis metabólica.<sup>2</sup>

Tanto la hiperglucemia como los altos niveles de cuerpos cetónicos causan diuresis osmótica, lo que conduce a hipovolemia y disminución de la tasa de filtración glomerular, la última de las cuales agrava aún más la hiperglucemia.

## 1.6 DIAGNOSTICO

### - CETOACIDOSIS DIABETICA

#### SIGNOS Y SINTOMAS

Curso clínico rápido caracterizado por síntomas de hiperglicemia: poliuria, polidipsia, pérdida de peso. Dolor abdominal en 46%, náusea y vómito en 1/3 de los pacientes, cerca de la mitad de los pacientes presentan letargo y estupor, menos del 25% pérdida de la consciencia.

A la exploración física datos de deshidratación, mucosas secas, disminución de la turgencia de la piel, taquicardia, hipotensión, respiración de kussmaul, y hedor afrutado (cetonas).<sup>1</sup>

#### HALLAZGOS DE LABORATORIO

La triada de CAD consiste en hiperglicemia, cetonemia/cetonuria y acidosis metabólica de anión GAP elevado, la ADA clasifica la CAD de acuerdo a la severidad, en leve moderada y severa de acuerdo al grado de acidosis y niveles de bicarbonato.

Para CAD niveles de glucosa mayor a 250mg/dl, pH menor a 7.35, cetonas en sangre u orina, anión GAP mayor a 12.<sup>1</sup>

TABLA 1. Clasificación de la Cetoacidosis diabética <sup>13</sup>

	<b>LEVE</b>	<b>MODERADA</b>	<b>SEVERA</b>
<b>Glucosa</b>	>250mg/dl	>250mg/dl	>250mg/dl
<b>pH</b>	7.25-7.35	7.0-7.24	<7.0
<b>Bicarbonato sérico</b>	15-18	10-15	<10
<b>Cetonemia o cetonuria</b>	Positivas	Positivas	Positivas
<b>Osmolaridad sérica efectiva</b>	<320mOsm/kg	<320mosm/kg	<320mOsm/kg
<b>Anión gap</b>	>10	>12	>12
<b>Estado mental</b>	Alerta	Alerta/Somnoliento	Somnoliento

## TRAMPAS COMUNES DE LABORATORIO

Frecuentemente se presentan con leucocitosis entre 10 000-15 000 leucocitos totales, una cuenta de más de 25 000 o más de 10% de bandas pueden conllevar un proceso infeccioso subyacente. La leucocitosis se ha atribuido a deshidratación, estrés, demarginación de los leucocitos. <sup>1</sup>

El sodio sérico puede hallarse bajo por el flujo osmótico del agua desde el espacio intracelular al extracelular en presencia de hiperglicemia, por lo que para valorar la severidad del déficit del sodio y del agua, debe corregirse el valor de acuerdo a los niveles de glucosa.

Niveles de potasio usualmente altos, por incremento del shift del espacio intracelular al extracelular.

La deshidratación puede llevar a incremento de las proteínas séricas totales, albúmina, amilasa, lipasa, creatinfosfokinasa.<sup>1</sup>

## 1.7 MANEJO DE LAS CRISIS HIPERGLICEMICAS

En general las metas del tratamiento incluyen: corrección de la deshidratación, la hiperglicemia, el desequilibrio hidroelectrolítico, la cetonemia, la identificación y tratamiento del evento precipitante. <sup>1,2</sup>

El tiempo de resolución usualmente es menor a 24 horas, va de 10-18 horas para la CAD.

Los pacientes que presentan cetoacidosis diabética leve que están alertas y son capaces de tolerar los fluidos orales pueden recibir tratamiento en el servicio de urgencias, potencialmente con fluidos orales e insulina subcutánea, y sin necesidad de ingreso hospitalario. <sup>25</sup>

Pacientes que se presentan con grados metabólicos severos debe ser ingresado en una unidad hospitalaria con personal capacitado y recursos para el monitoreo intensivo y la administración de líquidos intravenosos, potasio e insulina. <sup>25</sup>

## REANIMACION HIDRICA

La administración de líquidos es la primera línea de tratamiento. La administración adecuada de líquidos no solo restaura el volumen intravascular sino que también reduce la glucosa en sangre, aumenta la presión arterial, asegura la perfusión de los tejidos periféricos y facilita la resolución de la acidosis metabólica. <sup>25</sup>

Las pautas actuales de ADA y del Reino Unido para el manejo de la cetoacidosis diabética en adultos recomiendan la solución de cloruro de sodio al 0.9% (solución salina isotónica) para el reemplazo inicial de líquidos. Específicamente, la ADA recomienda 1000-1500 ml y la guía del Reino Unido recomienda 1000 ml de solución salina normal durante la primera hora.

Después de la hora inicial, la tasa de líquidos intravenosos debe ajustarse en función del estado hemodinámico y electrolítico del paciente y, en general, mantenerse entre 250 y 500 ml / h en pacientes adultos sin compromiso cardíaco o renal, enfermedad hepática avanzada u otros estados de sobrecarga de fluidos, no hay ensayos clínicos aleatorizados disponibles para guiar la tasa adecuada de líquidos intravenosos.

La ADA recomienda que los pacientes con una concentración de sodio corregida normal o alta puedan cambiarse a cloruro de sodio al 0,45% después de la primera hora de reposición de líquidos<sup>10</sup> dado que el uso continuo de solución salina normal después de la reanimación inicial puede provocar acidosis metabólica hiperclorémica y la incapacidad de usar bicarbonato plasmático como marcador para la resolución de la cetoacidosis diabética.

A medida que la glucosa se normaliza con el tratamiento, se debe agregar dextrosa al líquido intravenoso para permitir la infusión continua de insulina a una velocidad suficiente para resolver la cetonemia y evitar la hipoglucemia. Las guías recomiendan agregar dextrosa al 10% cuando la glucosa en sangre cae por debajo de 250 mg/dL para mantener glucosa meta entre 150-200mg/dl. <sup>25</sup>

## REGIMEN DE INSULINA

La administración de insulina es el pilar del tratamiento ya que disminuye los niveles de glucosa sérica, inhibiendo la producción de glucosa endógena, incrementa el uso de glucosa periférica.

La insulina inhibe la lipólisis, la cetogénesis, la secreción de glucagón y por lo tanto disminuye la producción de cetoácidos.<sup>4</sup> La insulina no debe iniciarse hasta después del inicio de la reanimación con líquidos buscando una adecuada perfusión tisular la cual se asegura cuando la presión arterial media está por arriba de 65mmHg, hay que realizar la corrección de cualquier hipocalcemia o déficit de potasio con el desplazamiento del potasio, la glucosa y el agua desde el compartimento extracelular a los líquidos intracelulares.<sup>25</sup>

La infusión continua de insulina regular es el tratamiento de elección. La mayoría de los protocolos recomiendan 0.1UI/Kg con o sin bolo, seguido de infusión continua a 0.1UI/Kg/h hasta que la glucosa sea de igual o <200mg/dl, punto en donde se disminuirse la dosis a 0.05UI/Kg/h y ajustar de 0.02-0.05UI/Kg/h, para mantener glucosas entre 150-200mg/dl.<sup>1,2</sup>

## REPOSICION DE POTASIO

Los pacientes con cetoácidos diabética tienen déficit de potasio en todo el cuerpo a pesar de las concentraciones de potasio en suero medidas que pueden ser normales o incluso altas en la presentación. Se recomienda agregar 20-40 mEq de potasio en cada litro de líquido de infusión cuando el potasio sérico está por debajo de 5.2 mEq/L.

Debido a que la terapia con insulina promueve un cambio intracelular de potasio, se recomienda que no se inicie la insulina si el potasio sérico está por debajo de 3 mmol/L para evitar el empeoramiento de la hipocalcemia.<sup>25</sup>

## 1.8 TRANSICIÓN A REGIMEN DE INSULINA SUBCUTANEA DE MANTENIMIENTO.

Los criterios de resolución para CAD son: Glucosa menor a 250mg/dl, pH por encima de 7.35, bicarbonato sérico por encima de 18mEq/L, anión GAP normal. <sup>13</sup>

La vida media de la insulina humana regular es 10-30 minutos<sup>4</sup>, si la infusión de insulina es suspendida de manera repentina, el paciente tiene riesgo de recaer en CAD, por lo tanto la infusión de insulina debe de continuarse de 2-4 horas posteriores a la aplicación del régimen de insulina subcutánea de mantenimiento. <sup>2</sup>

Para paciente con DM de reciente diagnóstico o que previamente no utilizaban régimen de insulina pueden iniciar con dosis total a 0.5-0.7UI/Kg de análogos de insulina de acción prolongada o insulina de acción intermedia NPH. <sup>2, 8</sup>

Debe de considerarse la transición a insulina subcutánea siempre y cuando el paciente se encuentre con tolerancia de la vía oral. <sup>12</sup>

## 1.9 EL USO DE INSULINA GLARGINA PREVIENE LA HIPERGLICEMIA DE REBOTE

Para evitar la hiperglucemia de rebote después del manejo agudo de la CAD, un estudio administró un análogo de insulina de larga duración glargina a una dosis de 0.25 U/kg dentro de las primeras 12 h del inicio de las infusiones de insulina intravenosa. La incidencia de hiperglucemia de rebote fue menor en el grupo que recibió glargina que en el grupo control (sin glargina; 94% versus 33%; P <0.001) y no hubo un mayor riesgo de hipoglucemia entre los pacientes que recibieron el análogo de insulina. <sup>5</sup>

Otro ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado que comparó la administración conjunta de insulina glargina e insulina intravenosa (IV) (experimental) con insulina IV (control de atención estándar). Todos los pacientes recibieron insulina IV, además, el grupo experimental recibió insulina glargina subcutánea dentro de las 2 horas posteriores al diagnóstico. Tras la normalización del anión GAP, los pacientes en el grupo de control fueron posteriormente trasladados a insulina de acción prolongada. Resultados: un total de

40 pacientes se incluyeron en este ensayo piloto. La normalización del anión GAP media estimada fue de 10,2 horas (DE 6,8 horas) en el grupo experimental y 11,6 horas (DE 6,4 horas) en el grupo control ( $p = 0,63$ ). El promedio estimado de los días de estancia hospitalaria fue de 3.9 días (DE 3.4 días) en el grupo experimental y 4.8 días (DE 3.6 días) en el grupo control ( $p = 0.66$ ). Los incidentes de hipoglucemia, las tasas de ingreso en la UCI y la los días de estancia hospitalaria fueron similares entre los grupos. <sup>6</sup>

Otro estudio presume que la administración conjunta de glargina, un análogo subcutáneo de insulina de acción prolongada, durante la infusión de insulina puede facilitar una transición segura de la terapia intravenosa a la subcutánea. El objetivo fue determinar si la práctica de administrar glargina subcutánea durante la insulina intravenosa se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemia, hipokalemia u otras complicaciones en niños con CAD. Los pacientes se dividieron en dos grupos: los que se administraron de forma conjunta glargina subcutánea con insulina intravenosa durante más de 4 horas (G +); y pacientes con menos de 2 horas de superposición (G-). Resultados: Revisaron 149 ingresos CAD (55 G +, 94 G-). Hubo una incidencia similar de hipoglucemia entre los grupos (25% G + vs 20% G-,  $P = 0.46$ ). La hipokalemia ( $<3.5$  mmol / L) ocurrió con mayor frecuencia en el grupo G + (OR = 3.4, IC 95% 1.7-7.0,  $P = 0.001$ ). El edema cerebral ocurrió en 2/55 (3.6%) del grupo G y ninguno de los sujetos G +. <sup>7</sup>

Pocos estudios publicados han examinado el efecto de los análogos de insulina de acción prolongada en el tratamiento de la CAD. En una revisión se analizaron 3 estudios los cuales demuestran seguridad y efectividad relativas en el uso de un análogo de acción prolongada durante la infusión intravenosa de insulina. La insulina de acción prolongada durante la infusión de insulina intravenosa para el tratamiento de la CAD parece ser segura, ya que el número de eventos hipoglucémicos no difiere. El plan de tratamiento de cualquier hospital para CAD debe incluir criterios estándar para iniciar e interrumpir una infusión de insulina. Debido a que los efectos secundarios a largo plazo son tan severos y significativos, la prevención de CAD es crítica. <sup>8, 15</sup>

## 2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la última década, la tasa de mortalidad por cetoacidosis diabética (CAD) ha disminuido debido a las mejoras en su tratamiento. La estandarización terapéutica fruto de las guías de práctica clínica ha disminuido la tasa de mortalidad a menos del 5%. Los análogos de insulina de acción prolongada permiten una dosis al día en pacientes con diabetes mellitus (DM). Debido a sus propiedades farmacocinéticas, se ha sugerido que este tipo de insulina puede tener un papel al facilitar la transición de infusión de insulina intravenosa (IV) continua a subcutánea (SC).<sup>10</sup>

La transición de infusión de insulina rápida IV a aplicación subcutánea, con frecuencia resulta en hiperglucemia de rebote, particularmente si hay insulina a altos requerimientos. Además, debido a la vida media corta de la insulina rápida IV, puede afectar negativamente el proceso de recuperación de la CAD, específicamente la aparición de hiperglucemia de rebote. Amplios datos indican que la hiperglucemia no controlada se asocia con resultados adversos en pacientes críticamente enfermos. La hiperglucemia de rebote tiene el potencial de aumentar la concentración de cuerpos cetónicos, retrasando la resolución de CAD y aumentar los días de estancia en UCI que aumenta el riesgo de mortalidad.<sup>9</sup>

Por lo tanto la administración concomitante de análogos de insulina de acción prolongada con la infusión de insulina acelera la resolución de la cetoacidosis y previene la hiperglucemia de rebote.<sup>9</sup>

Por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

**¿El uso simultáneo de Glargina al tratamiento convencional de cetoacidosis diabética, previene la hiperglicemia de rebote en pacientes tratados en las unidades de cuidados críticos del HOSPITAL GENERAL DR NICOLAS SAN JUAN?**

### **3 JUSTIFICACION**

Se realiza este estudio de investigación para dar pie a una línea de investigación sobre el uso de análogos de insulina de acción prolongada en individuos con descompensación aguda de diabetes mellitus específicamente cetoacidosis agregado al tratamiento convencional, para prevenir la hiperglicemia de rebote y con ello disminuir los días de estancia, de igual manera disminuir costos hospitalarios, además de reintegrar al paciente a la vida laboral y familiar en menor tiempo.

## 4 HIPOTESIS

### - **HIPOTESIS DE TRABAJO.**

El uso simultáneo de Glargina al tratamiento convencional de CAD previene la hiperglicemia de rebote en pacientes tratados en las unidades de cuidados críticos del Hospital general Dr Nicolás San Juan.

### - **HIPOTESIS NULA**

El uso simultáneo de Glargina al tratamiento convencional de CAD, no previene la hiperglicemia de rebote en pacientes tratados en las unidades de cuidados críticos del Hospital general Dr Nicolás San Juan.

## 5 OBJETIVOS

### OBJETIVO PRINCIPAL.

- Demostrar que el uso simultáneo de insulina Glargina al tratamiento convencional de cetoacidosis diabética previene la hiperglicemia de rebote en pacientes con CAD.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Cuantificar episodios de hiperglucemia
- Determinar el grado de cetoacidosis diabética
- Determinar eventos adversos secundarios a aplicación de insulina Glargina

## 6 METODOLOGIA

### 6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de intervención, prospectivo y longitudinal.

**TIPO DE ESTUDIO:** Cuasi experimental

### 6.2 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variables dependientes	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicador	Tipo de Variable
<b>Cetoacidosis diabética</b>	Estado de descompensación aguda de Diabetes Mellitus.	<b>Moderada.</b> Glucosa >250mg/dl, pH sérico 7.24 - 7.0, Cetonemia o cetonuria, HCO <sub>3</sub> 10-15mmol/L <b>Severa.</b> Glucosa >250mg/dl pH sérico <7.0, Cetonemia o cetonuria, HCO <sub>3</sub> <10mmol/L.	Moderada Severa	- Cualitativa nominal
<b>Hiperglicemia de rebote</b>	Glucometría capilar por encima de la cifra meta para paciente hospitalizado una vez que cuente con criterios de remisión de cetoacidosis diabética.	Glucometría capilar mayor a 180mg/dl.	1 Presente 0 Ausente	- Cualitativa dicotómica
Variable independiente	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Tipo de variable
<b>Tratamiento convencional</b>	Tratamiento establecido por las guías de práctica clínica	Tratamiento con insulina humana regular de acción rápida en infusión intravenosa continua a 0.1UI/Kg/h	UI/ml	- Cuantitativa discreta
<b>Insulina Glargina</b>	Análogo de insulina humana de acción prolongada	Insulina de acción prolongada 0.25UI/kg administrada subcutánea.	UI/ml	- Cuantitativa discreta
<b>Efectos adversos</b>	Situación indeseable secundaria a la maniobra	Presencia de eventos indeseables como Hipoglicemia, Rash, prurito, eritema, secundario a la administración del fármaco en estudio	1 Presente 0 Ausente	- Cualitativa dicotómica

**6.3 Universo de trabajo y muestra:** se incluyó todos los pacientes que ingresaron a unidades de cuidados de cuidados críticos con diagnóstico de cetoacidosis

**6.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA:** Se incluyó un total de 16 pacientes

- **CRITERIOS DE INCLUSION**

Pacientes con cetoacidosis diabética moderada o severa.

PAM al menos de 65mmHg

Pacientes de ambos sexos

Pacientes de edades entre 17-75 años

- **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Más de 12 horas de haber iniciado la infusión de insulina

Uso crónico de esteroides, antipsicóticos atípicos

Osmolaridad sérica mayor a 320mOsm/kg

Pacientes con patología quirúrgica

Cetoacidosis diabética normo glicémica

- **CRITERIOS DE ELIMINACION**

Alta voluntaria

Traslado a otra unidad

Paciente que no desee participar

## **6.5 INSTRUMENTO DE INVESTIGACION**

El instrumento de investigación son todos los pacientes con la patología descrita que ingresaron al servicio para su tratamiento, la información fue recolectada en una tabla diseñada para tal fin, una para cada paciente, la cual consta de una primera parte con datos demográficos y la segunda parte registro el grado de hiperglicemia y el tratamiento registrado por tiempos. Finalmente se registraron los eventos adversos a la maniobra.

ANEXO 1

## 6.6 DESARROLLO DEL PROYECTO

El médico adscrito y residente quienes recibieron al paciente en las unidades de cuidados críticos clasificó si se trató de una cetoacidosis diabética severa o moderada, evaluaron si el paciente cumplía con los criterios de inclusión y que careciera de criterios de exclusión, posteriormente se explicó al paciente y/o familiar sobre los fines de este protocolo de investigación, se resolvieron dudas sobre el mismo y se firmó el consentimiento informado (anexo 2) diseñado específicamente para este protocolo de investigación, posteriormente se indicó la dosis, vía de administración y horario de la aplicación de la insulina Glargina en la hoja de indicaciones médicas, el personal de enfermería fue quien administró la dosis de insulina.

De igual manera fue el personal de enfermería quienes realizaron y registraron las cifras de glucometría capilar en los tres tiempos estipulados.

El investigador principal (su servidora) recolectó la información en la tabla diseñada para tal fin (anexo 1), para continuar con el cronograma.

La realización se llevó a cabo como sigue:

1. Se estudiaron todos los pacientes con CAD clasificados como moderada y severa de acuerdo los criterios establecidos por la guía de práctica clínica, que ingresaron en las unidades de cuidados críticos (Terapia Intensiva y terapia intermedia) quienes cumplieron con los criterios de inclusión.
2. Se dividió en dos grupos:
  - Grupo 1 (testigo o control) el cual lo constituyen todos los paciente ingresados en la unidad de cuidados intensivos.
  - Grupo 2 (experimental o de intervención) el cual lo constituyen todos los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intermedios.
3. En el grupo 1 (control o testigo) se inició el tratamiento convencional para cetoacidosis diabética el cual consiste en terapia hídrica + insulina humana regular de acción rápida en infusión continua intravenosa hasta que cumplieron con criterios de resolución del estado de descompensación agudo, momento hasta el cual se realizó la transición a insulina subcutánea con un análogo de insulina de acción prolongada (Glargina) calculada a 0.25UI/Kg como terapia de mantenimiento.

4. En el grupo 2 (experimental o de intervención) se inició el tratamiento convencional para cetoacidosis diabética el cual consiste en terapia hídrica + insulina humana regular de acción rápida en infusión continua intravenosa además se realizó la intervención de administrar de forma subcutánea un análogo de insulina de acción prolongada (Glargina) calculada a 0.25UI/Kg dentro de las primeras 12 horas de haber iniciado la infusión de insulina humana una vez que el paciente cumplió con una presión arterial media igual o mayor a 65 mmHg (obteniendo la tensión arterial media con la fórmula:  $(TAD) + ((TAS - TAD))/3$ ), se continuó la aplicación de Glargina cada 24 horas a la misma hora todos los días de manera simultánea a insulina humana regular de acción rápida en infusión intravenosa hasta que se cumplieron con criterios de resolución/remisión del estado de descompensación agudo.
5. Una vez resuelto el cuadro de descompensación agudo, en ambos grupos se suspendió la infusión intravenosa de insulina humana regular de acción rápida.
6. Cada paciente independientemente del grupo al que pertenezca, continuó con la dosis de insulina Glargina subcutánea en el horario correspondiente, como dosis basal o de mantenimiento.
7. En ambos grupos se tomaron glicemias capilares a las 4, 8 y 12 horas de suspendida la infusión de insulina humana regular de acción rápida intravenosa, que conformaron los tiempos 1, 2 y 3 respectivamente.

## **6.7 LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO**

Unidades de cuidados críticos del Hospital General Dr Nicolás San Juan de Marzo a Septiembre de 2020

## 6.8 CRONOGRAMA

Planeación	Enero 2020			
Elaboración del protocolo de tesis		Febrero 2020		
Presentación del protocolo de tesis			MARZO 2020	
Recopilación de datos			MARZO-SEPTIEMBRE 2020	
Análisis de resultados			SEPTIEMBRE 2020	
Tratamiento estadístico			SEPTIEMBRE 2020	
Reporte de resultados				OCTUBRE 2020
Conclusión del protocolo				OCTUBRE 2020

## 6.9 DISEÑO DE ANALISIS ESTADISTICO

Se obtuvieron porcentajes y promedios.

Para estadística analítica se realizó T de Student para comparar medias de grupos y para comparar tiempos entre si se realizó análisis de varianza (ANOVA).

## 7 IMPLICACIONES ÉTICAS

- Este estudio se ajustó a las Normas éticas Institucionales y a la ley general de Salud en materia de investigación así como la declaración de Helsinski en la décima octava asamblea Mundial en 1964, ratificada y perfeccionada en el Congreso de Tokio Japón en 1975, en Venecia en 1983, en Hong Kong en 1989, en Sudáfrica 1996 y en la 52ª asamblea General de Edimburgo con su última modificación en 2013 en Fortaleza, Brasil. Así como Mediante informe de Belmont.

- Apego a la NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos
- Se solicitó la firma de consentimiento informado para ingresar a los pacientes en esta investigación, previa explicación amplia y detallada sobre los fines de la misma. ANEXO 2

## **8. ORGANIZACIÓN**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: MEDICO RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA ITZEL GUADALUPE ROMERO GUZMÁN

DIRECTOR DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION: M. EN I.C. JESUS DUARTE MOTE

## **9. Presupuesto financiamiento**

- Cada cartucho/frasco de insulina Glargina 100UI/ml tiene un costo aproximado de 1436 pesos mexicanos.
- Los insumos requeridos corrieron a cargo de la unidad hospitalaria.

## **10.RESULTADOS**

Se planeó para este estudio incluir a todos los pacientes con diagnóstico de cetoacidosis diabética moderada o severa que ingresaran a las unidades de cuidados críticos durante el periodo de Marzo-Septiembre de 2020.

Ingresaron un total de 26 pacientes con diagnóstico de complicación aguda de diabetes, de los cuales 9 (35%) correspondieron al diagnóstico de estado hiperglicémico hiperosmolar y 17 (65%) correspondieron al diagnóstico de cetoacidosis diabética, de este último grupo 16 (94%) de los pacientes cumplieron criterios de inclusión para este estudio y solamente 1

paciente (6%) no cumplió criterios de inclusión por cifras de presión arterial media, 0 pacientes se eliminaron, todos los pacientes recibieron la información sobre el propósito y proceso del estudio, se resolvieron dudas y posteriormente firmaron el formato de consentimiento informado (ANEXO 2).

Del total de pacientes quienes ingresaron al estudio se conformó el grupo control todos los que ingresaron en unidad de cuidados intensivos (UCI) con un total de 7 pacientes y un grupo experimental a todos los que ingresaron en la unidad de cuidados intermedios (UTI) con un total de 9 pacientes.

El promedio de edad para el grupo experimental fue 38.4 años y para el grupo control 36.1 años, del total de pacientes 5 (31%) fueron del sexo femenino, 11 (69%) fueron del sexo masculino. El 100% de los pacientes ingresados al estudio se clasificó con cetoacidosis diabética severa. No se reportaron eventos adversos a la aplicación de insulina Glargina.

El propósito del estudio fue comparar los niveles de glicemia capilar en los pacientes de ambos grupos, en 3 tiempos diferentes a las 4h (Gluc1), 8h (Gluc2) y a las 12h (Gluc3) una vez que el paciente cumplió con criterios de resolución del cuadro de cetoacidosis diabética, para lo cual se obtuvo el promedio de glucosas en cada tiempo y posteriormente se comparó en cada grupo mediante T de Student.

El promedio de glucosas para el tiempo 1 (Gluc1) fue de 173.7 con D.E. 77.05 para el grupo experimental vs 209.57 con D.E.23.43 para el grupo control con  $p=0.21$ , para el tiempo 2(Gluc2) se obtuvo 174.7 con D.E. 82.49 para grupo experimental vs 198.28 con D.E. 54.11 para grupo control con  $p=0.50$ , finalmente para el tiempo 3 (Gluc3) 167.2 con D.E. 3.62 para el grupo experimental vs 213.71 con D.E. de 40.16 para el grupo control con  $p=0.05$ . Tabla 1, Gráfica 1

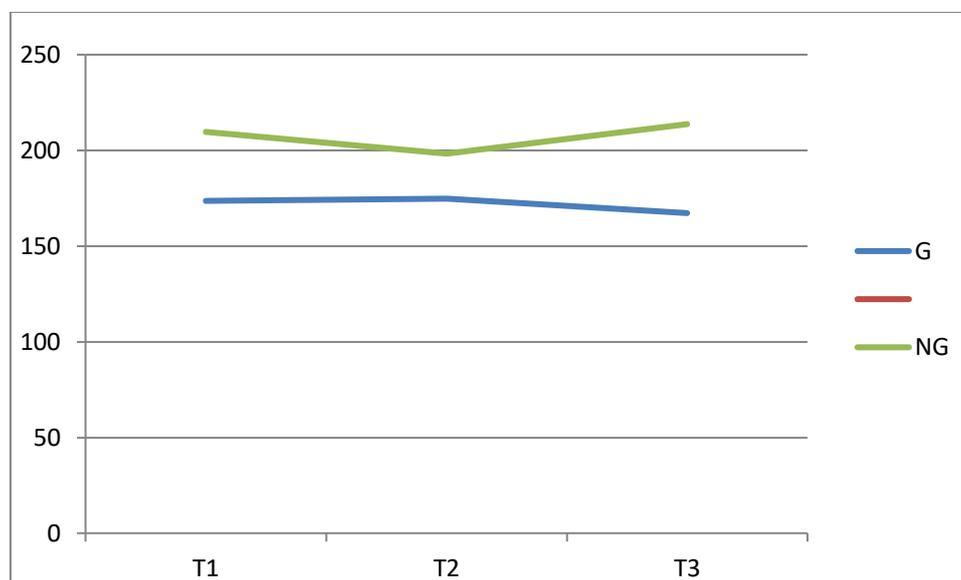
El resultado de análisis de varianza (ANOVA) para el grupo experimental fue de 0.95 y para el grupo control de 0.77. Tabla 1

El promedio de unidades de insulina Glargina aplicadas por día fue de 20.1 con D.E. 3.62 para el grupo experimental y de 17.4 con D.E. para grupo control con un resultado de T de Student de 0.145.

**Tabla 1.** Promedios de glicemias capilares para cada grupo, así como valor de p y resultado de análisis de varianza (ANOVA)

	T1	T2	T3	ANOVA
<b>Grupo experimental</b>	173.7	174.7	167.2	0.96
<b>Grupo control</b>	209.57	198.28	213.7	0.77
<b>p</b>	0.21	0.54	0.05	

**Grafica 1.** Promedio de Glicemia capilar por tiempos, T1 (4h), T2 (8h), T3 (12h). En línea azul el grupo experimental, en verde el grupo control.



Se calculó el riesgo relativo (RR) para cada tiempo siendo de 0.22 para el T1 con intervalo de confianza (IC) 0.07-0.75, RR de 0.22 con IC 0.07-0.75 para el T2, y RR de 0.33 con IC 0.13-0.54 para el T3, con un valor de  $p > 0.05$  para los 3 tiempos. <sup>Tabla 2</sup>

**Tabla 2.** Riesgo relativo (RR), Intervalo de confianza (IC) y valor de  $p$ , para cada tiempo de toma de glicemia capilar.

	T1	T2	T3
<b>RR</b>	0.22	0.22	0.33
<b>IC 95</b>	0.07-0.75	0.07-0.75	0.13-0.84
<b>p</b>	>0.05	>0.05	>0.05

El promedio de los días de estancia hospitalaria fue de 4.75 días con una D.E. de 0.70 para el grupo experimental y 5.57 días con una D.E. de 0.53 para el grupo control, con un valor de  $p = 0.024$ . <sup>Tabla 3</sup>

El tiempo promedio de resolución del cuadro de CAD fue de 13.75 horas con una D.E. de 4.16 para el grupo experimental y de 16.28 horas con una D.E. de 3.40 para el grupo control, con un valor de  $p = 0.217$ . <sup>TABLA 3</sup>

**Tabla 3.** Promedio de tiempo de estancia hospitalaria en días y tiempo de resolución en horas del cuadro de cetoacidosis diabética.

	Días de estancia hospitalaria	Horas de resolución
Grupo experimental	4.75	13.75
Grupo Control	5.57	16.28
Valor de p	0.024	0.217

## 11. DISCUSION

Dado la emergente y actual pandemia SARS-COV19, la cual se instaló en este hospital de reconversión a mediados de Marzo, se modificó el ingreso a las unidades de cuidados críticos, el cual fue predominantemente COVID. Cabe mencionar que la unidad de cuidados intermedios tuvo que ser reemplazada por área COVID. Por lo que no fue posible completar el número programado de pacientes.

Sin embargo al analizar los resultados previamente descritos, los promedios de las cifras de glucosa capilar en los 3 tiempos entre ambos grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el tiempo 1 y tiempo 2 pero si para el tiempo 3.

El comportamiento de las cifras de glicemias capilares presentó una disminución de las mismas en el grupo experimental a quienes se aplicó insulina Glargina de manera temprana, sobre todo para el tiempo 3, es decir a las 12 h de resuelto el cuadro de cetoacidosis y de suspendida la insulina en infusión intravenosa.

Por lo que se observa cierta tendencia a lograr cifras dentro de metas terapéuticas. No así en el grupo control, quienes presentaron hiperglicemia de rebote en los 3 tiempos, lo cual nos hace inferir que el tiempo para lograr metas terapéuticas en este grupo, será mayor.

El análisis de varianza demuestra que no hay diferencias entre los 3 tiempos en cada grupo, es decir no hay una disminución significativa de glicemia entre los 3 tiempos.

Por otro lado, el promedio de unidades de insulina Glargina aplicadas a cada grupo tuvo un valor de p no estadísticamente significativo, por lo que podríamos decir que los resultados de glicemia capilares no dependieron de la dosis aplicada.

Durante el tiempo de tratamiento se aseguró que todos los pacientes tuvieran aporte de cloruro de potasio parenteral, y mediante controles de electrolitos séricos no se identificaron eventos de hipokalemia en ambos grupos.

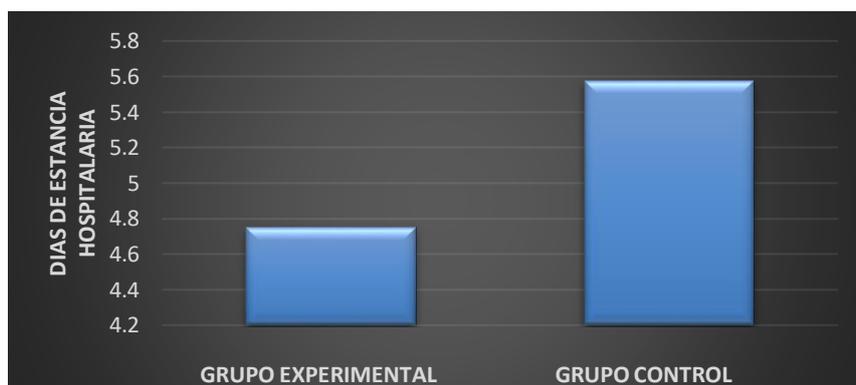
Respecto al tiempo de resolución del cuadro de cetoacidosis observamos una diferencia de 2.53 horas a favor del grupo experimental sin embargo no hay significancia estadística por lo que podemos decir que el tiempo de resolución fue similar en ambos grupos <sup>Grafico 2</sup>. En cuanto a los días de estancia hospitalaria vemos que los pacientes a quienes se aplicó

insulina Glargina de manera temprana fueron dados de alta 0.82 días antes que el grupo control, lo que sugeriría que no hay ventaja en tiempo de hospitalización sin embargo se arrojó un valor estadísticamente significativo. Tabla 3, Grafica 3

**Grafica 2.** Se compara el tiempo de resolución en horas del cuadro de cetoacidosis diabética en ambos grupos.



**Grafica 3.** Se comparan los días de estancia hospitalaria en ambo grupos



De acuerdo a los resultados de riesgo relativo (RR) se concluye que en el grupo de intervención en quienes se aplicó insulina Glargina de manera concomitante al tratamiento convencional se redujo la incidencia de hiperglicemia de rebote en un 67-78%.

Esto en comparación con los estudios realizados por la sociedad europea de endocrinología <sup>5</sup>, en donde los niveles promedio de glucosa en sangre dentro del período de 12 h fueron significativamente más bajos en el grupo de intervención en comparación con el control, en nuestro estudio resultó significativo solo para el tiempo 3, en relación a otros estudios <sup>8,15</sup> al igual que en nuestro estudio tampoco hubo episodios de hipoglucemia, por lo que parece que la administración de insulina Glargina conjunta a insulina en infusión es segura.

Desde el punto de vista ético, todos los pacientes de ambos grupos recibieron el tratamiento específico o convencional para el cuadro agudo de cetoacidosis diabética, en tiempo y forma, todos se egresaron una vez que lograron metas de control metabólico.

Las limitaciones del estudio incluyen un número bajo de pacientes, muestra mezclada de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, muestra mezclada entre pacientes ya conocidos con diabetes mellitus o debut.

## **12. CONCLUSIONES**

El uso de insulina Glargina previene la hiperglicemia de rebote en el tiempo 3 correspondiente a las 12 horas de resuelto el cuadro de cetoacidosis diabética, es posible inferir que este control de glicemia pueda mantenerse en el tiempo. Lo cual no sucedió en el grupo control quienes únicamente recibieron el tratamiento convencional y por lo tanto podría tardar más tiempo en lograr cifras de control metabólico. Lo anterior dado que los pacientes que pertenecieron al grupo experimental contaban con dosis repetidas de insulina Glargina, ya que se aplicó de manera temprana es decir de manera concomitante al tratamiento convencional de insulina intravenosa en infusión, a diferencia del grupo control quienes recibieron el tratamiento convencional y su primera dosis de insulina Glargina fue en el momento de la resolución del cuadro agudo.

De lo anterior podemos concluir que aplicar insulina Glargina subcutánea de manera concomitante al tratamiento convencional de cetoacidosis diabética puede ser benéfico para el paciente ya que podrá lograr cifras de control metabólico en menor tiempo.

Sin embargo, es un estudio que puede retomarse y ampliarse en tiempo para lograr un mayor tamaño de la muestra, dado que el diagnóstico de cetoacidosis diabética es una de las principales causas de ingreso a la unidad de cuidados críticos podría lograrse cubrir un mayor número de pacientes.

### 13. BIBLIOGRAFIA

1. Mata fayfma, Francisco J pasque et al. Management of hyperlgicemic crisis: Diabetic ketoacidosis and Hyperglycemic hiperosmolar state. *Med Clin N Am* 101 (2017) 587–606 <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.12.011>
2. Umpierrez G., Korytkowski M. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nature Reviews Endocrinology*, (2016). 12(4), 222–232. doi:10.1038/nrendo.2016.15
3. Farsani S. F., Brodovicz K., Soleymanlou N. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ Open*, (2017). 7(7), e016587. doi:10.1136/bmjopen-2017-016587
4. Porcellati F., Rossetti P., Busciantella N. R. Comparison of Pharmacokinetics and Dynamics of the Long-Acting Insulin Analogs Glargine and Detemir at Steady State in Type 1 Diabetes: A double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Care*, (2007). 30(10), 2447–2452. doi:10.2337/dc07-0002
5. Elisa Hsia, Stacey Seggelke, Joanna Gibbs, R. Matthew Hawkins. Subcutaneous Administration of Glargine to Diabetic Patients Receiving Insulin Infusion Prevents Rebound Hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2012, 97(9):3132–3137 doi: 10.1210/jc.2012-1244
6. Pratik Doshi, Andrew J. Potter. Prospective Randomized Trial of Insulin Glargine in Acute Management of Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department: A Pilot Study. *ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE* 2015;22:658–662
7. Harrison V. S., Rustico S., Palladino A. A., Ferrara C. Glargine co-administration with intravenous insulin in pediatric diabetic ketoacidosis is safe and facilitates transition to a subcutaneous regimen. *Pediatric Diabetes*, (2016). 18(8), 742–748. doi:10.1111/pedi.12462
8. Bunn, S., & Halm, M. Long-Acting Insulin on the Road to Recovery With Diabetic Ketoacidosis. *American Journal of Critical Care*, (2016) 25(3), 277–280. doi:10.4037/ajcc2016681
9. Barski, L., Brandstaetter, E., Sagy, I., & Jotkowitz, A. Basal insulin for the management of diabetic ketoacidosis. *European Journal of Internal Medicine*, (2018) 47, 14–16. doi:10.1016/j.ejim.2017.08.025

10. Dhatariya, K. K., & Umpierrez, G. E. Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, (2017). 5(5), 321–323. doi:10.1016/s2213-8587(17)30093-1
11. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38: 1687–93
12. Venkat Shankar, Anwarul Haque Kevin, Churchwell William Russell. Insulin glargine supplementation during early management phase of diabetic ketoacidosis in children. *Intensive Care Med* (2007) 33:1173–1178 DOI 10.1007/s00134-007-0674-3
13. Diagnóstico y tratamiento de la cetoacidosis diabética en niños y adultos. Guía de práctica clínica, Evidencias y recomendaciones Ciudad de México CENETEC 2016.
14. Cardoso L., Vicente N., Rodrigues D., Gomes L., Carrilho F. Controversies in the management of hyperglycaemic emergencies in adults with diabetes. *Metabolism*, (2017) 68, 43–54. doi:10.1016/j.metabol.2016.11.010
15. Leonid Barski, Louisen Kezerle, Lior Zeller. New approaches to the use of insulin in patients with diabetic ketoacidosis. *European Journal of Internal Medicine* (2013) 24, 213-216. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.01.014>
16. Nyenwe E. A., Kitabchi A. *The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. Metabolism*, (2016) 65(4), 507–521. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.007
17. Jefferies, C. A., Nakhla, M., Derraik, J. G. B., Gunn, A. J., Daneman, D., Cutfield, W. S.. Preventing Diabetic Ketoacidosis. *Pediatric Clinics of North America*, (2015) 62(4), 857–871. doi:10.1016/j.pcl.2015.04.002
18. Maletkovic, J., Drexler, A. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, (2013). 42(4), 677–695. doi:10.1016/j.ecl.2013.07.001
19. Dhatariya K. K., Vellanki P. Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA). *Current Diabetes Reports*, (2017) 17(5). doi:10.1007/s11892-017-0857-4.

20. Misra, S., & Oliver, N. S. Diabetic ketoacidosis in adults. *BMJ*, (2015). h5660. doi:10.1136/bmj.h5660
21. Dalfrà, M. G., Burlina, S., Sartore, G., & Lapolla, A. Ketoacidosis in diabetic pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, (2015). 1–7. doi:10.3109/14767058.2015.1107903
22. Lavoie, M. E.. Management of a Patient With Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department. *Pediatric Emergency Care*, (2015) 31(5), 376–380. doi:10.1097/pec.0000000000000429
23. Hirsch, T. M. Diabetic ketoacidosis. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, (2017) 30(11), 46–47. doi:10.1097/01.jaa.0000525920.14882.60
24. Cashen, K., & Petersen, T. Diabetic Ketoacidosis. *Pediatrics in Review*, (2019). 40(8), 412–420. doi:10.1542/pir.2018-0231
25. Karslioglu French, E., Donihi, A. C., & Korytkowski, M. T.. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*, (2019) 11-14. doi:10.1136/bmj.l1114
26. Dhatariya, K. K. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*, (2019). 10 77-97. doi:10.1016/j.diabres.2019.107797
27. Sperling, M. Fluid Composition, Infusion Rate, and Brain Injury in Diabetic Ketoacidosis. *New England Journal of Medicine* . (2018). 378(24), 2336–2338. doi:10.1056/nejme1806017
28. Rahman, S. A., Karmakar, A., Almustafa, M. M., & Kumar, N.. Preoperative steroids triggering diabetic ketoacidosis in the neurosurgical patient. *Journal of Clinical Anesthesia*, (2018)46, 33–34. doi:10.1016/j.jclinane.2017.12.025
29. Kamel, K. S., Schreiber, M., Carlotti, A. P. C. P., Halperin, M. L.. Approach to the Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *American Journal of Kidney Diseases*, (2016) 68(6), 967–972. doi:10.1053/j.ajkd.2016.05.034
30. Del Degan, S., Dubé, F., Gagnon, C., Boulet, G.. Risk Factors Of Recurrent Diabetic Ketoacidosis In Adults With Type 1 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*. (2019) doi:10.1016/j.jcjd.2019.01.008

## 14. ANEXOS

### ANEXO 1. HOJA DE CAPTUA DE DATOS

"Uso simultáneo de Gargina al tratamiento convencional de cetoacidosis diabética para prevenir la hiperglicemia de rebote en pacientes tratados en las unidades de cuidados críticos del Hospital General Dr. Nicolás San Juan "

	Grupo 1	Grupo 2
Número de expediente		
Edad		
Sexo		
CAD severa		
CAD moderada		
Glicemia capilar T1 ( 4 h)		
Glicemia capilar T2 (8 h)		
Glicemia capilar T3 (12 h)		
Unidades de insulina Gargina		
Efectos adversos		

**ANEXO 2.**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLO DE INVESTIGACION**

**TITULO DEL PROTOCOLO:** Uso simultáneo de Glargina al tratamiento convencional de cetoacidosis diabética para prevenir la hiperglicemia de rebote en pacientes tratados en las Unidades de Cuidados críticos del Hospital General Dr. Nicolás San.

**Investigador principal:** Itzel Guadalupe Romero Guzmán

**Lugar en donde se realizará el estudio:** Hospital General “Dr Nicolás San Juan”

**Nombre del paciente:** \_\_\_\_\_

**Número de expediente:** \_\_\_\_\_

**Fecha y Hora:** \_\_\_\_\_

Antes de que decida su participación, debe de conocer el propósito del estudio el cual es: comprobar que la administración al mismo tiempo de insulina subcutánea + insulina intravenosa en cetoacidosis diabética previene que los niveles de glucosa (azúcar) en sangre sean mayores a 180mg/dl una vez resuelto el cuadro agudo, lo cual es un beneficio indiscutible para su salud, existe el riesgo de presentar bajones de glucosa (azúcar), si lo anterior llega a suceder recibirá tratamiento inmediatamente para ello y de esta manera evitaremos consecuencias graves.

Riesgos y posibles complicaciones: Episodios de hipoglicemia

**NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE O FAMILIAR RESPONSABLE:** \_\_\_\_\_

**TESTIGO 1:** \_\_\_\_\_

**TESTIGO 2:** \_\_\_\_\_

**NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR:** \_\_\_\_\_