

Análisis de las variables involucradas en el tiempo de resolución de los parámetros metabólicos en adultos con cetoacidosis diabética

Analysis of the variables involved in the time to resolution of metabolic parameters in adults with diabetic ketoacidosis

Análise das variáveis envolvidas no tempo de resolução dos parâmetros metabólicos em adultos com cetoacidose diabética

Paula María Gago Noble¹, María Celia Jaime², Luis Agustín Ramírez Stieben³

La cetoacidosis diabética es una complicación grave y que pone el riesgo a las personas que padecen diabetes mellitus. Infecciones, cirugías, traumatismos o el abandono de la medicación e insulina pueden precipitar una cetoacidosis. Se caracteriza por elevación de la glucosa en sangre y por la producción de unas sustancias, denominadas cuerpos cetónicos, que acidifican la sangre. Los pacientes pueden presentar náuseas, vómitos, dolor abdominal, deshidratación y alteraciones en la conciencia. Habitualmente, se requiere internación para mejorar la hidratación y administrar insulina. La mayoría de las personas muestran una mejoría en las primeras 24 horas de tratamiento.

Conceptos clave:

A) ¿Qué se sabe sobre el tema?

La cetoacidosis diabética es una complicación grave caracterizada por hiperglucemia, acidosis metabólica y cetonemia. El tiempo para la resolución se ha estimado entre 12 a 18 horas.

B) ¿Qué aporta este trabajo?

Nuestro trabajo permite estratificar a los pacientes que requerirán un mayor tiempo para resolver la cetoacidosis y con un mayor riesgo de complicaciones metabólicas e hidroelectrolíticas.

Resumen:

Introducción. La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación potencialmente mortal caracterizada por hiperglucemia, acidosis metabólica y cetonemia. Aunque el tiempo para la resolución de la CAD se ha estimado en 12 a 18 horas, los factores que podrían prolongarlo no se han estudiado con exhaustividad. **Métodos.** Estudio retrospectivo de historias clínicas de pacientes adultos admitidos a sala general con diagnóstico de CAD. Se clasificaron según la severidad en leve, moderada y severa. El tiempo de resolución de la crisis (TRC) se definió como aquel necesario hasta normalización de parámetros metabólicos. Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre TRC>12 horas y variables continuas. Se realizó un análisis ROC y un análisis de supervivencia utilizando un modelo de regresión de Cox.

Resultados. Se estudiaron 85 pacientes. El 48.23% presentó CAD severa. El TRC fue de 14 horas, siendo mayor en CAD severa. Los pacientes con TRC>12 horas presentaron menor pH y HCO₃, y mayor anión gap, glóbulos blancos y volumen de cristaloides utilizados. El análisis de regresión logística demostró que el pH y el volumen de cristaloides correlacionaron con TRC>12 horas. El análisis ROC determinó un valor de corte de pH de 7.13 para TRC>12 horas (sensibilidad 77%, especificidad 88%). La regresión de Cox demostró que un pH <7.13 al ingreso se asocia a mayor TRC (HR 3.30). **Conclusión.** Un pH menor a 7.13 al momento de admisión hospitalaria identifica a pacientes con CAD que necesitarán un mayor tiempo para resolver sus parámetros metabólicos.

Palabras clave: diabetes mellitus; cetoacidosis diabética; hiperglucemia

Abstracts:

Introduction. Diabetic ketoacidosis (DKA) is a life-threatening complication characterized by hyperglycemia, metabolic acidosis, and ketonemia. Although the time to resolution of DKA has been estimated at 12 to 18 hours, the factors that could prolong it have not been fully studied. **Methods.** Retrospective study of medical records of adult patients admitted to the general ward with a diagnosis of DKA. They were classified according to severity as mild, moderate, and severe. The time to resolution of crisis (TRC) was defined as that necessary until normalization of metabolic parameters. A logistic regression analysis was performed to evaluate the association between TRC>12 hours and continuous variables. ROC analysis and survival analysis were performed using a Cox regression model.

Results. 85 patients were studied. 48.23% presented severe DKA. The TRC was 14 hours, being higher in severe DKA. Patients with TRC>12 hours had a lower pH and HCO₃, and a higher anion gap, white blood cells, and volume of crystalloids used. Logistic regression analysis showed that pH and crystalloid volume correlated with TRC>12 hours. ROC analysis determined a pH cutoff value of 7.13 for TRC>12 hours (sensitivity 77%, specificity 88%). The Cox regression showed that a pH<7.13 on admission is associated with a higher TRC (HR 3.30). **Conclusion.** A pH lower than 7.13 at the time of hospital admission identifies patients with DKA who will need a longer time to resolve their metabolic parameters.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic ketoacidosis; hyperglycemia

Resumo:

Introdução. A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação com risco de vida caracterizada por hiperglicemia, acidose metabólica e cetonemia. Embora o tempo para resolução do CAD tenha sido estimado em 12 a 18 horas, os fatores que poderiam prolongá-lo não foram totalmente estudados. **Métodos.** Estudo retrospectivo de prontuários de pacientes adultos internados na enfermaria geral com diagnóstico de CAD. Eles foram classificados de acordo com a gravidade em leve, moderado e grave. O tempo de resolução da crise (TRC) foi definido como o necessário até a normalização dos parâmetros metabólicos. Foi realizada análise de regressão logística para avaliar a associação entre TRC>12 horas e variáveis contínuas. A análise ROC e a análise de sobrevivência foram realizadas usando um modelo de regressão de Cox.

Resultados. 85 pacientes foram estudados. 48.23% apresentavam DAC grave. O TRC foi de 14 horas, sendo maior na CAD grave. Pacientes com TRC>12 horas apresentaram pH e HCO₃ mais baixos, e maior gap aniônico, leucócitos e volume de cristaloides usados. A análise de regressão logística mostrou que o pH e o volume de cristalóide se correlacionaram com TRC>12 horas. A análise ROC determinou um valor de corte de pH de 7.13 para TRC>12 horas (sensibilidade 77%, especificidade 88%). A regressão de Cox mostrou que um pH <7.13 na admissão está associado a um TRC maior (HR 3.30).

Conclusão. Um pH menor que 7.13 no momento da admissão hospitalar identifica os pacientes com CAD que precisarão de mais tempo para resolver seus parâmetros metabólicos.

Palavras chave: diabetes mellitus; cetoacidose diabética; hiperglicemia

¹ Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Rosario (Rosario)

² Servicio de Clínica Médica del Hospital Intendente Carrasco (Rosario)

³ Servicio de Endocrinología del Hospital Privado de Rosario (Rosario). E-mail de contacto: ramirez.stieben@gmail.com

Recibido: 2021-09-30 Aceptado: 2022-02-22

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n3.34968>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una afección crónica caracterizada por hiperglucemia, deficiencia en la secreción de insulina o defectos en su acción.¹ La International Diabetes Federation (IDF) estima que 536.6 millones de personas padecen DM, pudiendo incrementarse a 783.2 millones para el año 2045 debido al incremento en la incidencia tanto de DM tipo 1 (DM1) como DM2.² Mientras que la hiperglucemia crónica puede provocar daños en varios órganos (enfermedades cardiovasculares, neuropatía, nefropatía y/o retinopatía), la cetoacidosis diabética (CAD) y el estado de hiperglucemia hiperosmolar no cetósica (HHNC) son complicaciones agudas graves que requieren un reconocimiento, diagnóstico y tratamiento rápidos.³

La CAD se caracteriza por hiperglucemia, acidosis metabólica y cetonemia. Es una complicación potencialmente mortal que se observa típicamente en pacientes con DM1, aunque también puede ocurrir en pacientes con DM2. En la mayoría de los casos, el desencadenante es una DM de nueva aparición, infecciones o incumplimiento terapéutico.³ La mortalidad actual por CAD en países desarrollados es menor al 1% en población general y hasta 2.6% en los ancianos.^{4,5} La CAD es una emergencia médica que requiere un tratamiento oportuno en un hospital. Los pilares de su manejo incluyen corregir la depleción de volumen, corregir las anomalías electrolíticas, tratar la hiperglucemia y diagnosticar y tratar la causa desencadenante.³

Los criterios comúnmente aceptados para la CAD son glucemia mayor de 250 mg/dl, pH arterial menor a 7.3, bicarbonato sérico menor de 15 mEq/l y la presencia de cetonemia o cetonuria. Un anión gap (AG) superior a 14-15 mEq/l indica la presencia de un aumento de la acidosis metabólica con anión gap incrementado.³ El tiempo para la resolución se ha estimado entre 12 a 18 horas y se define por la normalización de estos parámetros.^{6,7} Un estudio retrospectivo demostró que niveles bajos de pH y niveles elevados de potasio sérico al ingreso son predictores independientes de un tiempo más lento para la resolución de la CAD en pacientes adultos.⁸ Sin embargo, no se establecieron valores de corte de estas variables que permitan estratificar a los pacientes con CAD.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar los factores implicados en el tiempo necesario hasta la resolución de la CAD en pacientes adultos y determinar las variables que permitan identificar a aquellos que necesitarán un tiempo de resolución de la CAD más prolongado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio y población de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico a partir del registro de historias clínicas de pacientes adultos ingresados por CAD desde el 01/06/2013 al 30/05/2019 en un centro médico de tercer nivel de atención. Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, ingresados por CAD y tratados inicialmente en sala general. Se excluyeron a aquellos pacientes que ingresaron directamente a unidad de cuidados críticos. Se obtuvo la aprobación del comité de docencia de la institución y se respetaron los principios de la Declaración de Helsinki.

Variables de estudio

Demográficas

Se registraron datos antropométricos (peso [kg], talla [cm], IMC [kg/m²], sexo y edad. Se registró el tipo de diabetes mellitus (tipo 1, tipo 2 y debut) y las siguientes comorbilidades: hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, etilismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Clínicas

Se clasificó a los pacientes según la severidad de la CAD en leve, moderada y severa. Se definió tiempo de resolución de la crisis (TRC) a aquel tiempo (en horas) necesario hasta alcanzar una glucemia ≤ 200 mg/dl, $\text{HCO}_3^- \geq 15$ mN, $\text{pH} \geq 7.3$ y $\text{AG} \leq 12$ mN. Se registró el evento desencadenante, el tiempo en horas desde el inicio de los síntomas hasta la consulta al efector, el volumen de cristaloides e insulina regular (en UI) administrados hasta resolución de la crisis, complicaciones hidroelectrolíticas durante el tratamiento (hipernatremia, hipokalemia, sobrecarga hidrosalina), frecuencia de hipoglucemias durante el tratamiento, shock y/o deterioro de sensorio al momento de admisión. Se registraron los días de internación en sala general.

Bioquímicas

Se registraron los siguientes datos de laboratorio: glucemia (mg/dl), HbA_{1c} (%), creatinemia (mg/dl), pH, HCO_3^- , AG, hemograma, ionograma, urea (mg/dl) y creatinemia (mg/dl).

La severidad de la CAD se definió mediante los hallazgos del estado ácido-base y el nivel de conciencia, clasificándose en leve (pH 7.25-7.3, bicarbonato 15-18 mEq/l, paciente alerta), moderada (pH 7-7.24, bicarbonato 10-14 mEq/l, sensorio alternante) y severa (pH < 7 , bicarbonato < 10 mEq/l, confusión, estupor o coma).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa estadístico R versión 4.0.4. Las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje (%). Las variables continuas se expresaron como medianas (percentilos 25-75%). La comparación entre dos grupos se realizó con prueba de Mann-Whitney mientras que la comparación entre más de dos grupos se realizó con prueba de Kruskal-Wallis (post-test Bonferroni). Se realizaron pruebas de correlación de Spearman para evaluar la interdependencia entre el TRC y otras variables continuas. El TRC se analizó como variable cuantitativa continua y como variable discreta según el tiempo sea mayor o menor a 12 horas, que es el tiempo estimado en estudios previos hasta la resolución de la CAD.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariado con variable dependiente TRC > 12 horas para evaluar la interacción de variables continuas. La selección del modelo final se realizó mediante el criterio de información de Akaike (AIC) y valor de p. Con cada variable analítica incluida en el modelo final se calculó el área bajo la curva ROC para un TRC > 12 horas, determinándose sensibilidad, especificidad, área bajo la curva (AUC) e índice de Youden. El análisis de supervivencia se realizó utilizando un modelo de Kaplan-Meier y un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se incluyeron en el análisis las variables analíticas que interactuaron significativamente en el análisis multivariado.

Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 85 pacientes en el estudio. La mayoría presentaba diagnóstico previo de DM. Solo el 7.05% se consideró como debut de diabetes. De los 79 pacientes que presentaban diagnóstico previo de DM, 63 de ellos (79.7%) realizaba tratamiento con insulina, 14% realizaba antidiabéticos orales y 6.3% no realizaba tratamiento. Un 52.94% presentaba antecedentes de haber padecido CAD previas. En la Tabla 1 se resumen las características de la muestra. [Tabla 1]

Edad (años)	28 (22-33.93)
Sexo femenino (%)	49 (57.64)
DM1 (%)	54 (63.53)
DM2 (%)	26 (29.42)
Debut (%)	6 (7.05)
CAD previas (%)	45 (52.94)
Obesidad (%)	10 (11.76)
Dislipidemia (%)	8 (9.41)
HTA (%)	13 (15.29)
IRC (%)	11 (12.94)
Tabaquismo (%)	35 (41.17)
Etilismo (%)	7 (8.23)
Drogadicción (%)	10 (11.76)
Datos expresados como número y porcentaje.	

Tabla 1. Características de la población de estudio

El evento desencadenante de CAD más frecuente fue el abandono de la medicación (42.35%), seguido por infecciones (37.65%) y transgresiones alimentarias (11.76%). El 48.23% de los pacientes se clasificó como CAD severa (n=41), 30.6% CAD moderada (n=26), y un 21.2% CAD leve (n=18). Las manifestaciones clínicas más frecuentes reportadas fueron deshidratación (48.23%), hipotensión arterial (35.25%), deterioro de sensorio 11.76% y shock (2.35%). El tiempo de inicio de los síntomas a la consulta fue de 2 horas (1-4). La estadía hospitalaria (en días) fue de 6 días (4-8 días), sin diferencias según la severidad de la CAD (CAD leve 6.2 días, para CAD moderada 6.17 días y para CAD severas 6.5 días). La mediana de HbA_{1c} fue de 11.3% (9.62-13.35). Los niveles de glucemia, HbA_{1c}, recuento de glóbulos blancos, ionograma, urea y creatinina no difirieron según la severidad de la CAD.

El TRC fue de 14 horas (8.5-18), siendo mayor en la CAD grave (Tabla 2). No hubo diferencias en el TRC según el tipo de DM ni el factor desencadenante. No hubo diferencias en los días totales de internación según la severidad de la CAD. [Tabla 2]

Severidad CAD	TRC
CAD leve (n=18)	7 (6-9)
CAD moderada (n=26)	10 (8-13)
CAD grave (n=41)	17.5 (15-23.25)
Datos expresados como mediana y rango intercuartil.	
Prueba Kruskal-Wallis (p<0.001).	
Ajuste de p según Bonferroni: leve vs moderada p 0.019; leve vs severa p<0.0001; moderada vs severa p<0.0001.	

Tabla 2. TRC según severidad de la CAD

El TRC correlacionó negativamente con pH (rho -0.680) y HCO₃ (rho: -0.661), mientras que positivamente con recuento de glóbulos blancos (rho: 0.265), AG (rho: 0.508) y potasemia (rho: 0.253). Se constató una correlación positiva entre TRC y UI de insulina regular utilizadas (rho 0.821) y entre TRC y volumen de cristaloides administrados (rho 0.753). Un TRC>12 horas se asoció a una mayor

frecuencia de hipoglucemias y de complicaciones hidroelectrolíticas. No hubo correlación entre el TRC y los días totales de internación. Tampoco demostramos diferencias en el TRC según el evento desencadenante. Los pacientes con un TRC>12 horas presentaron menor pH [7.01 (6.91-7.12) vs 7.26 (7.20-7.30)], menor HCO₃ [5 mEq/l (4-9) vs 14 mEq/l (11.87-15.05)], mayor AG [27 mEq/l (24-31) vs 20 mEq/l (17.4-23)], mayor recuento de glóbulos blancos [16900 cél./mm³ (12650-22850) vs 13300 (10325-16850)] y mayor volumen de cristaloides utilizados [8000 ml (5200-9250) vs 5500 ml (4000-6500)]. No hubo diferencias en los niveles de potasio sérico [4.6 mEq/l (4.2-5.3) vs 4.4 mEq/l (4-4.7)]. Se realizó un análisis de regresión logística multivariado y se demostró que solo el pH (p=0.000801) y el volumen de cristaloides utilizados (p=0.014) correlacionaron significativamente con TRC>12 horas.

Teniendo en cuenta el modelo final de regresión logística, se realizó un análisis ROC para TRC>12 horas con la variable pH, obteniéndose un AUC 0.88 (0.81-0.95), con un índice de Youden de 7.13 (sensibilidad 77%, especificidad 88%) (Figura 1).

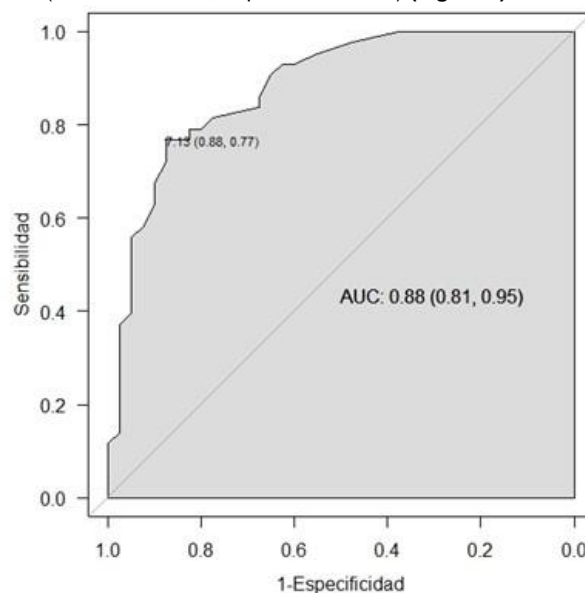


Figura 1. Análisis ROC para TRC >12 horas según pH.

Cuando se comparó el TRC según este valor de corte de pH, los pacientes con pH menor a 7.13 al momento de admisión hospitalaria presentaron un TRC de 17 horas (16-20 horas) mientras que los pacientes con pH mayor a 7.13 un TRC de 9 horas (7-10 horas). Se realizó un análisis de regresión de Cox que demostró que un pH <7.13 al ingreso se asocia a mayor TRC, con un HR 3.30 (IC95% 2.06-5.28; p<0.0001) (Figura 2).

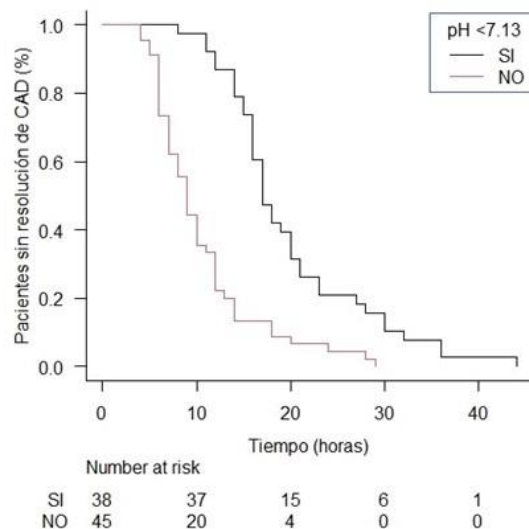


Figura 2. Análisis de supervivencia: TRC según pH

DISCUSIÓN

La CAD, caracterizada por hiperglucemia, acidosis metabólica y cetonemia, es una complicación potencialmente mortal que se observa, típicamente, en personas con DM1. En la mayoría de los casos, el desencadenante es una diabetes de nueva aparición, infecciones o falta de cumplimiento terapéutico.³ En nuestra serie, solo el 7.05% de los casos fue por debut diabético, mientras que los eventos precipitantes predominantes fueron el abandono de la medicación, infecciones y transgresiones alimentarias. Los factores socioeconómicos y educativos juegan un rol importante en la mala adherencia a los medicamentos, incluida la insulina.⁹ Los niveles elevados de HbA_{1c} (11.3%) también podrían sugerir una mala adherencia al tratamiento o falta de acceso al mismo.

Se ha informado una tasa de mortalidad superior al 5% en ancianos y pacientes con enfermedades concomitantes. La muerte en estas afecciones rara vez se debe a complicaciones metabólicas o a la severidad de la CAD. Debe subrayarse que en nuestro estudio no analizamos la mortalidad intrahospitalaria.¹⁰

El paciente con CAD puede presentar una gran variedad de síntomas y hallazgos en el examen físico, como polifagia, pérdida de peso, poliuria o polidipsia, anorexia, náuseas, vómitos y/o dolor abdominal.¹¹ Asimismo, pueden constatarse signos de depleción de volumen como hipotensión arterial, disminución del ritmo diurético, boca seca o disminución de la sudoración. En casos graves o ante un proceso infeccioso intercurrente, puede presentarse deterioro del nivel de conciencia o shock.¹² Nuestro análisis demostró que las manifestaciones más comunes fueron los signos clínicos compatibles con deshidratación e hipotensión arterial. Solo el 11.76% y 2.35% presentaron deterioro del nivel de conciencia y shock, respectivamente.

Los criterios comúnmente aceptados para el diagnóstico de CAD son glucemia mayor a 250 mg/dl, pH arterial menor de 7.3, bicarbonato sérico menor de 15 mEq/l y la presencia de cetonemia o cetonuria. Asimismo, se evidencia un AG superior a 14-15 mEq/l.³ En nuestra cohorte, la mayoría de los pacientes presentaron CAD severa (48.23%). No encontramos diferencias en glucemia, HbA_{1c}, recuento de glóbulos blancos, ionograma, urea y creatinina según la severidad de la CAD.

El TRC se define como el tiempo necesario hasta alcanzar una glucemia ≤ 200 mg/dl, HCO₃⁻ ≥ 15 mN, pH ≥ 7.3 y AG ≤ 12 mN. Al igual que en reportes previos,^{13,14} el TRC en nuestro estudio fue mayor en aquellos pacientes con CAD severa. Evidenciamos una correlación negativa entre el TRC, pH, bicarbonato sérico y edad, y una correlación positiva con el recuento de glóbulos blancos, AG, potasemia y volumen de cristaloides utilizados. No demostramos correlación entre TRC y la estadía hospitalaria. Con el objetivo de evitar la interacción de posibles factores de confusión entre estas variables y el TRC, realizamos una regresión logística multivariada y demostramos que tanto el pH como el volumen de cristaloides se asocian de manera significativa con el TRC. Al respecto, un estudio retrospectivo que incluyó a 71 pacientes con CAD arrojó resultados similares respecto al pH, pero también demostró que tanto los niveles de potasio como las infecciones prolongan el TRC.⁸ Sin embargo, los autores no definieron un valor de corte de pH que estratifique a los pacientes con CAD. En este sentido, nuestro estudio demostró que un pH menor a 7.13 al momento de admisión se asocia a mayor TRC (pH <7.13: 17 horas vs pH >7.13 horas: 9 horas) con un HR de 3.3 y que, además, permite discriminar a aquellos pacientes con un TRC >12 horas con una sensibilidad y especificidad del 77% y 88%, respectivamente. Aunque en el análisis inicial los valores de potasio correlacionaron positivamente, el análisis multivariado no demostró una asociación significativa. Por otra parte, no evidenciamos diferencias en el TRC según el evento desencadenante.

Las guías de práctica clínica actuales sobre CAD recomiendan la solución salina fisiológica (cloruro de sodio 0.9%) como el líquido de elección para la expansión de volumen.^{10,15,16}

Aunque con bajo poder estadístico, evidencia creciente sugiere cierto beneficio con el uso de cristaloides balanceados en el tratamiento de pacientes con CAD.¹⁷⁻²¹ En nuestro medio, la solución mayormente utilizada es la solución salina fisiológica y, en menor medida, Ringer Lactato. Como describimos previamente, demostramos una correlación positiva entre el TRC y el volumen de cristaloides

utilizados y, además, el análisis multivariado demostró que el volumen de cristaloides junto al pH son las únicas variables que se asocian significativamente con un TRC >12 horas. Al respecto, se ha demostrado que la administración de grandes volúmenes de solución salina fisiológica contribuye al desarrollo de acidosis metabólica.²² El efecto acidificante se explicaría por la administración excesiva de iones cloruro contenidos en la solución salina dando lugar a acidosis hiperclorémica. En la CAD, la incidencia de hipercloremia aumenta con el tiempo de tratamiento. Por lo tanto, la resolución de la CAD puede enmascarse por el efecto acidificante del cloruro, siendo las cetonas el principal contribuyente a la acidosis al principio y el cloruro al final del tratamiento de la CAD.²³

Nuestro trabajo presenta varias limitaciones. En primer lugar, el número reducido de pacientes analizados. En segundo lugar, la naturaleza retrospectiva de nuestro análisis nos impide establecer una direccionalidad en la relación entre el TRC y el volumen de cristaloides administrados. Finalmente, no se pudo registrar el tipo de cristaloides utilizados en cada paciente ni el desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica. Sin embargo, como fortaleza presenta la inclusión de múltiples variables que podrían actuar como factores de confusión para el objetivo de estudio propuesto.

CONCLUSIÓN

Un pH menor a 7.13 al momento de admisión hospitalaria permite estratificar a pacientes con CAD que necesitarán un mayor tiempo para normalizar sus parámetros metabólicos, mayores requerimientos de insulina y cristaloides y, asimismo, con mayor riesgo de hipoglucemia y de complicaciones hidroelectrolíticas.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

Conflicto de interés:

Ninguno.

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoogwerf BJ. Type of diabetes mellitus: Does it matter to the clinician? *Cleve Clin J Med.* 2020 Feb;87(2):100-108. doi: 10.3949/ccjm.87a.19020.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
3. Umpierrez G, Korytkowski M. *Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol.* 2016 Apr;12(4):222-32. doi: 10.1038/nrendo.2016.15.

4. Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in Hospital Admission for Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes in England, 1998-2013: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018 Sep;41(9):1870-1877. doi: 10.2337/dc17-1583.
5. Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia*. 2016 Oct;59(10):2082-7. doi: 10.1007/s00125-016-4034-0.
6. Crasto, W., Htike, Z. Z., Turner, L., Higgins, K. Management of diabetic ketoacidosis following implementation of the JBDS guidelines: Where are we and where should we go?. *British Journal of Diabetes*. 2015 15(1), 11-16.
7. Dhataria KK, Nunney I, Higgins K, Sampson MJ, Icceton G. National survey of the management of Diabetic Ketoacidosis (DKA) in the UK in 2014. *Diabet Med*. 2016 Feb;33(2):252-60. doi: 10.1111/dme.12875.
8. Lee MH, Calder GL, Santamaria JD, MacIsaac RJ. Diabetic ketoacidosis in adult patients: an audit of factors influencing time to normalisation of metabolic parameters. *Intern Med J*. 2018 May;48(5):529-534. doi: 10.1111/imj.13735.
9. Randall L, Begovic J, Hudson M, Smiley D, Peng L, Pitre N, Umpierrez G, Umpierrez G. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):1891-6. doi: 10.2337/dc11-0701.
10. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1335-43. doi: 10.2337/dc09-9032.
11. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care*. 2002 Mar;17(1):63-7. doi: 10.1053/jcrc.2002.33030.
12. Lorber D. Nonketotic hypertonicity in diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 1995 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30083-9.
13. von Oettingen JE, Rhodes ET, Wolfsdorf JL. Resolution of ketoacidosis in children with new onset diabetes: Evaluation of various definitions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Jan;135:76-84. doi: 10.1016/j.diabres.2017.09.011.
14. Wei Y, Wu C, Su F, Zhang H, Zhang J, Zheng R. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetic ketoacidosis of different severity. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 6;99(45):e22838. doi: 10.1097/MD.00000000000022838.
15. Savage MW, Dhataria KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JA, Courtney CH, Hilton L, Dyer PH, Hamersley MS; Joint British Diabetes Societies. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med*. 2011 May;28(5):508-15. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03246.x.
16. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic Emergencies in Adults. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S109-S114. doi: 10.1016/j.cjcd.2017.10.013.
17. Van Zyl DG, Rheeder P, Delpont E. Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM*. 2012 Apr;105(4):337-43. doi: 10.1093/qjmed/hcr226.
18. Yung M, Letton G, Keeley S. Controlled trial of Hartmann's solution versus 0.9% saline for diabetic ketoacidosis. *J Paediatr Child Health*. 2017 Jan;53(1):12-17. doi: 10.1111/jpc.13436.
19. Tran TTT, Pease A, Wood AJ, Zajac JD, Mårtensson J, Bellomo R, Ekinci EI. Review of Evidence for Adult Diabetic Ketoacidosis Management Protocols. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Jun 13;8:106. doi: 10.3389/fendo.2017.00106. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Jul 31;8:185.
20. Williams V, Jayashree M, Nallasamy K, Dayal D, Rawat A. 0.9% saline versus Plasma-Lyte as initial fluid in children with diabetic ketoacidosis (SPinK trial): a double-blind randomized controlled trial. *Crit Care*. 2020 Jan 2;24(1):1. doi: 10.1186/s13054-019-2683-3.
21. Self WH, Evans CS, Jenkins CA, Brown RM, Casey JD, Collins SP, Coston TD, Felbinger M, Flemmons LN, Hellervik SM, Lindsell CJ, Liu D, McCoin NS, Niswender KD, Slovis CM, Stollings JL, Wang L, Rice TW, Semler MW; Pragmatic Critical Care Research Group. Clinical Effects of Balanced Crystalloids vs Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis: A Subgroup Analysis of Cluster Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2024596. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.24596.
22. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during in vitro hemodilution. *Crit Care Med*. 2002 Jan;30(1):157-60. doi: 10.1097/00003246-200201000-00022.
23. Taylor D, Durward A, Tibby SM, Thorburn K, Holton F, Johnstone IC, Murdoch IA. The influence of hyperchloraemia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med*. 2006 Feb;32(2):295-301. doi: 10.1007/s00134-005-0009-1.