

# Cetoacidosis diabética en pacientes que cursan internación en hospital de segundo nivel

**Carrera de Postgrado de Especialización en Clínica Médica**

**Universidad Nacional de Rosario**

**Hospital Juan Bautista Alberdi, Rosario, Santa Fe, Argentina**

**Autora: Lucía Cichillitti**

**Alumna de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica de la Universidad Nacional de Rosario (UNR) desde el 1º de junio de 2017 hasta el 30 de septiembre de 2020 en los hospitales Juan Bautista Alberdi y Dr. Clemente Álvarez. Correspondencia: lucichi@hotmail.com**

**Tutor: Javier Severini**

**Médico de planta. Servicio de Clínica Médica. Hospital J. B. Alberdi. Rosario. Docente de Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. Docente estable de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica. UNR. Colaborador Docente Sistema de Medico Interno Rotatorio y Ciclo Práctica Final. Facultad Ciencias Médicas. UNR.**

**Índice:**

Introducción.....	2
Objetivos.....	3
Pacientes y métodos.....	4
Definiciones y valores de referencia.....	5-7
Resultados.....	8-18
Discusión.....	19-22
Limitaciones y Conclusiones.....	22
Bibliografía.....	23-24
ANEXO.....	25

## **Introducción:**

La cetoacidosis diabética (CAD) es una de las complicaciones metabólicas agudas más graves de la diabetes mellitus. Se caracteriza por presentar hiperglicemia, cetonemia y acidosis metabólica, secundario a lipólisis de tejidos grasos, provocando deshidratación y trastornos electrolíticos. (1-2)

En aproximadamente un 10% de las CAD existe euglicemia (2) que puede deberse al advenimiento de los inhibidores de cotransporte de sodio - glucosa (SGLT 2) (3), suministro de insulina exógena, restricción alimentaria y falla hepática, entre otras. (4)

La CAD puede ser la primera manifestación de diabetes, o bien puede tratarse de una descompensación de diabetes preexistente, debido a factores precipitantes como casos de estrés catabólico ya sea por infecciones, principalmente neumonías e infecciones del tracto urinario, procedimientos quirúrgicos o traumatismos; o bien por omisión de dosis de insulina o trasgresión alimentaria. (2)

Existen otras causas desencadenantes como la deshidratación, embarazo, infarto agudo de miocardio (IAM), enfermedad tiroidea autoinmune, pancreatitis, accidente cerebrovascular (ACV), fármacos (corticoides, tiazidas, simpaticomiméticos, antipsicóticos) y tóxicos (cocaína y alcohol). (5)

Es más frecuente en pacientes con diabetes tipo I predominantemente en niños y adultos jóvenes, aunque hay casos en pacientes diabéticos tipo II y diabetes gestacional. Ocurre con una frecuencia de 4.6 a 8 casos cada 1000 diabéticos por año en Estados Unidos. (6)

En la actualidad la mortalidad es de aproximadamente 1% en centros especializados, pudiendo llegar al 5% en casos de existir comorbilidades, en adultos mayores y según los factores precipitantes. (2)

Dentro del abordaje terapéutico se considera la fluidoterapia como un pilar fundamental junto con la insulino terapia; siendo material de controversias el uso de cristaloides balanceados como el ringer lactato durante la reanimación con fluidos. (7- 8)

Así mismo existen estudios para establecer los criterios de infusión de bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>) en los casos más graves, concluyendo su uso adecuado en pacientes con pH menor a 6.9. (2 - 9)

Se decide realizar este estudio ya que no existen suficientes datos epidemiológicos locales sobre los pacientes que presentan cetoacidosis diabética en nuestra población, así como del abordaje de dicha patología en el lugar de estudio.

## **Objetivos:**

### **Primario:**

- Describir y clasificar las características clínicas y analíticas de cada internación de pacientes con cetoacidosis diabética como causa de ingreso al nosocomio o complicación durante la estadía en el mismo (considerando que un mismo paciente puede presentar múltiples internaciones por CAD).

### **Secundarios:**

- Conocer los posibles factores desencadenantes de CAD.
- Registrar la cantidad de reingresos a internación de pacientes con CAD.
- Conocer el porcentaje de pacientes en los que se utilizó Ringer Lactato durante la fluidoterapia y comparar su evolución con aquellos expandidos solamente con solución fisiológica.
- Describir la frecuencia del uso de Bicarbonato de Sodio durante el tratamiento de CAD.
- Establecer el tiempo de resolución de CAD en los pacientes en relación a diferentes variables: natremia, edad, sexo, factores desencadenantes y severidad.

### **Pacientes y métodos:**

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo y analítico de corte transversal en el Hospital Juan Bautista Alberdi. Se trata de un efector de mediana complejidad de la zona norte de la ciudad de Rosario, que forma parte de la Red de Salud Pública Municipal, actuando como hospital de referencia de 10 centros de salud del distrito. Cuenta con 32 camas de internación de adultos a cargo del servicio de Clínica Médica distribuidas de la siguiente manera: 12 camas de hombres en una sala tipo pabellón, 12 camas de mujeres en una sala tipo pabellón y 8 camas distribuidas en cuatro habitaciones de dos camas cada una. Dos de las habitaciones se encuentran preparadas para realizar aislamiento respiratorio (doble puerta, presión negativa, luz UV) y en las dos restantes se realizan aislamientos de contacto cuando es requerido.

Se revisaron las historias clínicas (HC) de cada paciente con diagnóstico de CAD que cursaron internación en sala general desde el 1 de enero de 2017 hasta el 30 de junio de 2021; y las variables epidemiológicas, clínicas y de la analítica se registraron en una planilla diseñada para tal propósito. (VER ANEXO 1)

Los pacientes se identificaron a partir de base de datos del servicio de clínica médica y se incorporaron en forma consecutiva según si cumplen con los criterios de inclusión y no cumplan con los criterios de exclusión.

Previo a la realización del estudio se solicitó la autorización correspondiente al comité de docencia e investigación del hospital y al área correspondiente de la Secretaría de Salud Pública de la Municipalidad de Rosario.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 14 años de ambos sexos que hayan presentado CAD al ingreso o durante la internación que ingresan a la sala de clínica médica del Hospital Juan Bautista Alberdi. Considerando cada internación del paciente como independiente.

### **Criterios de exclusión:**

- Extravío de historia clínica o la misma se encuentra incompleta.
- Presentación de estado hiperosmolar no cetósico.

### **Análisis estadístico:**

Las variables cuantitativas fueron resumidas a través de medias y desvíos estándar (DE) o mediana, mínimo y máximo o cuartiles y las variables cualitativas a través de frecuencias absolutas y porcentuales. La comparación de grupos con respecto a variables cuantitativas fue llevada a cabo a partir de las Pruebas de Wilcoxon o de Kruskal-Wallis según correspondiera. La comparación de grupos con respecto a variables cualitativas fue llevada a cabo a partir de la Prueba Exacta de Fisher. Los valores  $p < 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos. Todos los análisis fueron realizados mediante el software R v4.0.3.

### **Definiciones y valores:**

- **Edad:** en años.
- **Tiempo de internación:** en días desde ingreso a la institución hasta el alta del paciente.
- **Tiempo de resolución de CAD:** en horas desde el diagnóstico de CAD hasta presentar criterios de resolución de CAD (2)
- **Sexo:** femenino o masculino.
- **VES:** valor normal hasta 12 ml/hr. Medido por método Wintrobe y por fotometría - cinética
- **PCR:** valor normal hasta 6mg/litro. Medido por método turbimétrico.
- **Cetoacidosis diabética (CAD):** se considera aquellos cuadros que presenten en la analítica glicemia mayor a 250 mg/dl, pH menor a 7.3, bicarbonato menor a 18 meq/litro, presencia de cetonemia o cetonuria y anión GAP mayor de 12. Así mismo la CAD se clasifica según su severidad en leve: bicarbonato entre 15 y 18 meq/l; moderado: bicarbonato entre 10 y 15; y severo: bicarbonato menor a 10. (2)
- **Resolución de cetoacidosis diabética:** aquellos casos en lo que luego del tratamiento se logra glicemia menor a 200 mg/dl y dos o más de los siguientes: Bicarbonato mayor o igual a 15 meq/l, pH  $> 7.3$  y anión GAP menor o igual a 12 meq/litro. (2)
- **Diabetes (DBT):** se considera aquellos pacientes que posean historia de diabetes (tipo I o II) o sean diagnosticados al ingreso (debut) , en tratamiento farmacológico o no, que hayan sido diagnosticados con glucemia en ayunas igual o mayor a 126 mg/dl; o hemoglobina glicosilada  $> 6,5\%$ ; o glucosa plasmática a las dos horas de la administración de una carga de glucosa anhidra de 75 gramos disuelta en agua (PTOG)  $\geq 200$  mg/dl; o concentración de glucosa plasmática al azar  $\geq 200$  mg/dl asociado a síntomas de hiperglicemia .(10)
- **Latent autoimmune diabetes in adults (LADA):** subtipo de diabetes tipo 1 inmunomediada que produce destrucción de islotes de células beta del páncreas en forma progresiva manifestándose en la edad adulta. Se diagnostica a partir del dosaje de anticuerpos antiinsulares (ICA), antiinsulina (IAA) y antigitámico descarboxilasa (GAD). (10)

- **Estado hiperosmolar no cetósico:** presencia de glicemia mayor a 600 mg/dl asociado a osmolaridad plasmática > 320 mOsm/kg , bicarbonato mayor a 18 meq/l, pH mayor a 7.3 y alteración del estado de la conciencia. (2)
- **Glicemia:** (hipo/eu/hiper) valor normal en ayunas 70-110 mg /dl. Medido por método enzimático.
- **Natremia (Na):** (hipo/eu/hiper) valor normal 135-145 meq/litro. Medido por método ion selectivo.
- **Hiponatremia traslocacional:** hiponatremia debido a dilución plasmática por aumento de osmolitos activos (glicemia). Na corregido: Na medido + 0.016 \* (glicemia – 100)
- **Cloremia (Cl):** (hipo/eu/hiper) valor normal 98-108 meq/litro. Medido por método ion selectivo.
- **Potasemia (K):** (hipo/eu/hiper)valor normal 3.5-5 meq/ litro. Medido por método ion selectivo.
- **Fosfatemia (P):** valor normal 2.5 – 4.5 mg/dl. Medido por método ion selectivo.
- **Leucocitos:** valor normal 4000-10000 cel/mm. Medido por autoanalizador hematológico multiparamétrico.
- **Bicarbonato (HCO<sub>3</sub>):** valor normal 24 +/- 2 meq/litro.
- **Hematocrito:** valor normal 35-50%. Medido por autoanalizador hematológico multiparamétrico.
- **Creatininemia (Cr):** valor normal 0.4-1.2 mg/dl. Medido por método enzimático.
- **Fiebre:** temperatura axilar mayor a 37.8°.
- **Taquicardia:** frecuencia cardíaca mayor a 100 latidos por minuto.
- **Hipotensión arterial:** tensión arterial menor a 90/60 mmHg.
- **Taquipnea:** frecuencia respiratoria mayor a 20 por minuto.
- **Omisión dosis de insulina:** Falta de administración de al menos una dosis de insulina.
- **Trasgresión alimentaria:** según criterio del médico tratante.
- **Infección urinaria:** recuento de unidades formadoras de colonias mayor de 10 a la 5 en urocultivo asociado a síntomas urinarios.
- **Neumonía Aguda de la comunidad:** según criterio del médico tratante.
- **Estado de conciencia:** evaluada con escala de Glasgow. Valores: 15/15: alerta; 11-14/15: letargo; 7-10/15: estupor y < 7/15 coma.
- **Acidosis metabólica:** se define como incremento en la concentración de hidrogeniones a nivel plasmático, con pH <7.35, debido al descenso de la concentración de bicarbonato. (11)
- **Cetonemia:** (positivo/ negativo) Se mide la presencia en forma cualitativa de cuerpos cetónicos (acetoacetato e hidroxibutirato) en suero mediante tira reactiva marca Combur Test y evaluado en forma visual posteriormente. En caso de positividad se mide su valor en +. Referencias: +: escasos, ++: regular cantidad, +++: abundante cantidad, ++++: muy abundante cantidad.

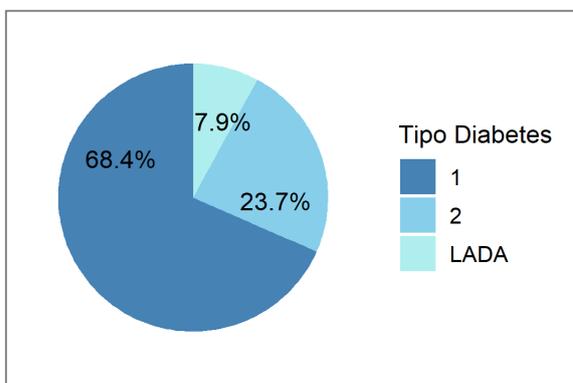
- **Cetonuria:** (positivo/negativo) Presencia de cuerpos cetónicos en orina fortuita medidos con tiras reactivas marca Combur test en forma cualitativa, el resultado se expresa en + al igual que la cetonemia.
- **Anión GAP:** valor normal  $10 \pm 2$  meq/litro, surge de la diferencia entre el sodio y la suma del cloruro y bicarbonato.(11)
- **Factor desencadenante:** se considera cualquier episodio que genere aumento de requerimientos de insulina o disminución de disponibilidad de la misma y concluya en CAD

## RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 y el 30 de junio de 2021, 23 pacientes presentaron un total de 38 episodios de CAD en la sala de clínica médica del Hospital Juan Bautista Alberdi. La edad promedio de estos pacientes fue 36,3 (DE=16,1) años siendo 15 (65,2%) de ellos de sexo femenino y 8 (34,8%) de sexo masculino.

El tipo de diabetes fue 1 en 26 (68,4%) casos, 2 en 9 (23,7%) pacientes y LADA en los 3 (7,9%) restantes (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución de los episodios según tipo de Diabetes



Del total de episodios de CAD, 15 resultaron reingresos (Gráfico 2) ocurridos en 4 pacientes. El número de reingreso por paciente fue 0 en 18 (78,3%) pacientes, 1 en 2 (8,7%) pacientes, 3 en 1 (4,3%) paciente y 5 en 2 (8,7%) pacientes (Gráfico 3). Al momento de la internación, 33 (86,8%) habían realizado tratamiento previo, 3 (7,9%) no lo habían realizado y 2 (5,3%) lo habían abandonado.

Gráfico 2. Distribución de los pacientes según reingreso

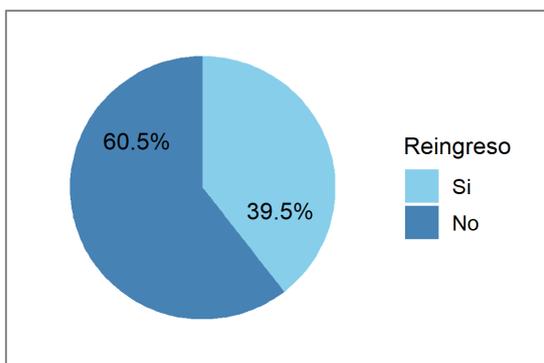
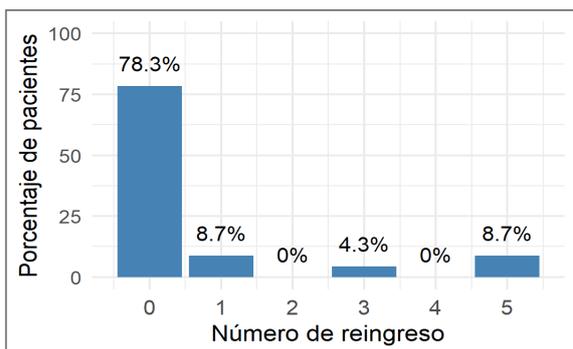


Gráfico 3. Distribución de los pacientes según el número de reingreso por paciente



La Tabla 1 exhibe la descripción de los pacientes según signos vitales al ingreso. Ningún paciente presentó fiebre al ingreso, el 47,4% de los pacientes presentó taquicardia, 28,9% taquipnea, el 13,2% presión arterial sistólica menor a 90 mmHg y el 39,5% presión arterial diastólica menor a 60 mmHg. En cuanto al estado de conciencia, sólo 2,6% de los pacientes presentaron una escala de Glasgow 10/15, el resto presentó escala de Glasgow entre 13/15 y 15/15.

Tabla 1. Medidas descriptivas de signos vitales al ingreso.

<b>Parámetro</b>	<b>N</b>	<b>Medida descriptiva</b>
<b>Temperatura (°)</b>	38	
Media (DE)		36,2 (0,5)
Mínimo - Máximo		35,1 - 37,4
<b>Fiebre (temperatura &gt;37,8°)</b>	0	
<b>Frecuencia cardíaca</b>	38	
Media (DE)		104,2 (20,3)
Mínimo - Máximo		70 - 150
<b>Taquicardia</b>		18 (47,4%)
<b>Frecuencia respiratoria</b>	38	
Media (DE)		20,6 (7,0)
Mínimo - Máximo		12 - 40
<b>Taquipnea</b>		11 (28,9%)
<b>Presión arterial sistólica</b>	N=38	
Media (DE)		114,9 (18,8)
Mínimo - Máximo		80 - 150
<b>Presión arterial sistólica &lt;90</b>		5 (13,2%)
<b>Presión arterial diastólica</b>	N=38	
Media (DE)		72,1 (12,8)
Mínimo - Máximo		50 - 100
<b>Presión arterial diastólica &lt;60</b>		15 (39,5%)

<b>Estado de conciencia N=38</b>	
<b>(Escala de Glasgow)</b>	
10/15	1 (2,6%)
11/15	0
12/15	0
13/15	3 (7,9%)
14/15	1 (2,6%)
15/15	33 (86,8%)

*Continuación tabla 1*

La Tabla 2 presenta la descripción de los pacientes respecto de los parámetros de laboratorio. Todos los pacientes presentaron glicemia elevada y bicarbonato bajo. El 89,2% de los pacientes presentó cetonemia positiva y el 100% cetonuria positiva. El 100% presentó acidosis metabólica según pH y el 97,4% Anion GAP elevado.

El 47,4% de los pacientes presentó hiponatremia y el 5,2% hipernatremia.

Tabla 2. Medidas descriptivas de parámetros de laboratorio.

<b>Parámetro</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b>Glicemia</b>	<b>38</b>	
≤70		0
>70 y ≤110		0
>110 y ≤250		2 (5,3%)
>250		36 (94,7%)
<b>HCO<sub>3</sub></b>	<b>38</b>	
≤10	38	13 (34,2%)
>10 y ≤15		14 (36,8%)
>15 y ≤18		11 (28,9%)
<b>Cetonemia</b>	<b>37</b>	
Positivo		33 (89,2%)
+		10 (27,0%)
++		11 (29,7%)
+++		8 (21,6%)
++++		4 (10,8%)
Negativo		4 (10,8%)
<b>Cetonuria</b>	<b>26</b>	
Positivo		26 (100%)
+		1 (3,8%)
++		3 (11,5%)
+++		0
++++		22 (84,6%)
Negativo		0

<b>Acidosis metabólica</b>	38	38 (100,0%)
(pH<7.35)		
<b>Anion GAP</b>		
≤12		1 (2,6%)
>12		37 (97,4%)
<b>Sodio (Na)</b>		
	38	
≤135		18 (47,4%)
>135 y ≤145		18 (47,4%)
>145		2 (5,2%)

Continuación tabla 2

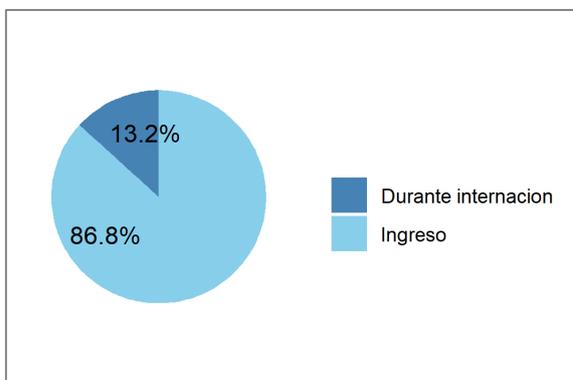
La Tabla 3 presenta la descripción de los pacientes con respecto al resto de los parámetros de laboratorio.

Tabla 3. Medidas descriptivas de parámetros de laboratorio

<b>Parámetro</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b>Potasio (K)</b>		
	38	
≤3.5		3 (7,9%)
>3.5 y ≤5		25 (65,8%)
>5		10 (26,3%)
<b>Cl</b>		
	38	
≤98		20 (52,6%)
>98 y ≤108		15 (39,5%)
>108		3 (7,9%)
<b>VES</b>		
	13	
≤12		3 (23,1%)
>12		10 (76,9%)
<b>PCR</b>		
	20	
≤6		6 (30,0%)
>6		14 (70,0%)
<b>Leucocitos</b>		
	38	
≤4000		0
>4000 y ≤10000		9 (23,7%)
>10000		29 (76,3%)
<b>Creatinina</b>		
	38	0,8 (0,3)
≤0.4		1 (2,6%)
>0.4 y ≤1.2		34 (89,5%)
>1.2		3 (7,9%)
<b>Hematocrito</b>		
	38	
≤35		3 (7,9%)
>35 y ≤30		30 (78,9%)
>35		5 (13,2%)

El diagnóstico de CAD fue durante la internación en 5 (13,2%) casos (Gráfico 4).

Gráfico 4. Distribución de los pacientes según el momento del Diagnóstico de CAD



La severidad de CAD fue leve en el 34,2% de los casos, moderada en el 31,6% y severa en el 34,2% restantes (Gráfico 5). Los factores desencadenantes más frecuentes fueron transgresión alimentaria y la omisión de dosis de insulina, presentados en el 34,2% (n=13) y 31,6% (n=12) de los casos respectivamente (Gráfico 6).

Gráfico 5. Distribución de los pacientes según la severidad de CAD

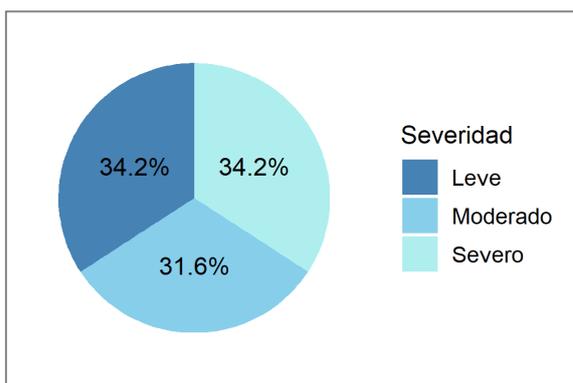
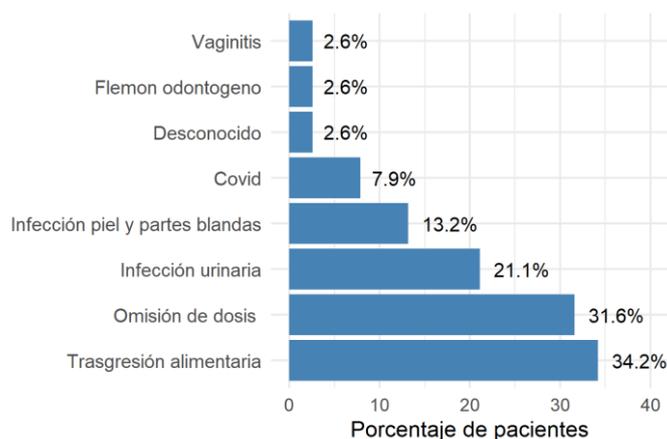


Gráfico 6. Porcentaje de pacientes según factores desencadenantes de CAD



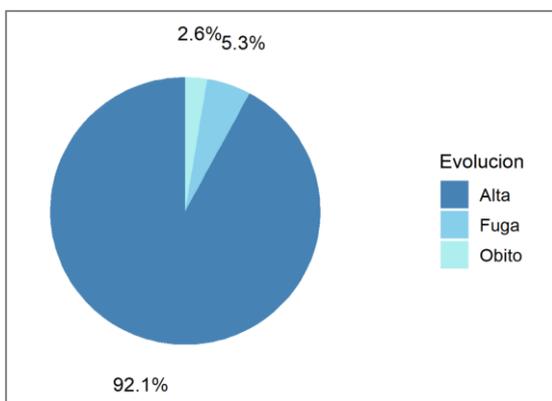
Con respecto a la fluidoterapia, la dosis media utilizada fue 5948,7 (3279,2) ml. Se utilizó Ringer Lactato durante la fluidoterapia en 14 (36,8%) casos siendo 1000 ml la dosis más frecuente. Se utilizó NaHCO<sub>3</sub> en 6 (15,8%) casos (Tabla 4).

Tabla 4. Medidas Descriptivas de la fluidoterapia utilizada

Parámetro	N	Medida descriptiva
<b>Fluidoterapia (ml)</b>	38	
Media (DE)		5948,7 (3279,2)
Mínimo - Máximo		1500 - 14100
<b>Ringer Lactato (ml)</b>	14	
500		2 (14,3%)
1000		8 (57,1%)
1500		1 (7,1%)
2000		3 (21,4)
<b>NaHCO<sub>3</sub> (ml)</b>	6	
100		4
200		2

La evolución fue el alta en el 92,1% (n=35) de los casos. Sólo se registró 1 (2,6%) óbito (Gráfico 7). Este caso corresponde a una paciente de 54 años, sexo femenino, diabética tipo II insulino-requiriente, secuelar neurológica de ACV, con CAD severa cuyo factor desencadenante fue infección urinaria en el que se había utilizado NAHCO<sub>3</sub> pero no Ringer Lactato en la fluidoterapia.

Gráfico 7. Distribución de los pacientes según evolución de los casos.



El tiempo de resolución varió entre 2,2 y 69,0 hs siendo en promedio 12,4 (12,7) hs (Tabla 5).

Tabla 5. Medidas Descriptivas del Tiempo de Resolución

Parámetro	N	Media (DE)	Mínimo Máximo
Tiempo de resolución (hs)	38	12,4 (12,7)	2,2 – 69,0

Se comparó la mediana del tiempo de resolución de los grupos de pacientes dados por sexo, edad, severidad, factores desencadenantes y uso de Ringer Lactato y NaHCO<sub>3</sub>. Se encontró que:

- La mediana del tiempo de resolución resultó mayor entre los casos de CAD severos que entre los casos leves o moderados (Leves: 12,9; Moderados: 6,6; Severo: 17,3;  $p=0,007$ ; Gráfico 8). La diferencia entre las medianas de los casos leves y los severos no resultó estadísticamente significativo ( $p=1,000$ ).
- La mediana del tiempo de resolución resultó mayor entre los casos de CAD en los que se utilizó Ringer en la fluidoterapia que entre los casos en los que no se utilizó (Uso de Ringer: 11,7; No uso de Ringer: 4,8;  $p=0,020$ ; Gráfico 9).
- La mediana del tiempo de resolución resultó mayor entre los casos de CAD en los que se utilizó NaHCO<sub>3</sub> en la fluidoterapia que entre los casos en los que no se utilizó (Uso de NaHCO<sub>3</sub>: 19,1; No uso de NaHCO<sub>3</sub>: 6,7;  $p=0,045$ ; Gráfico 10).
- La mediana del tiempo de resolución resultó mayor entre los casos de CAD cuyo factor desencadenante fue COVID que entre los casos en los que no lo fue (COVID: 31,4; No COVID: 7,1;  $p=0,032$ ; Gráfico 11).

Las diferencias no resultaron estadísticamente significativas entre los demás grupos (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación del tiempo de resolución de CAD entre grupos

Grupo	N	Mediana (Q1-Q3)	Valor p
<b>Sexo</b>			0,882
Femenino	22	7,3 (4,0 – 16,8)	
Masculino	16	8,3 (4,2 – 15,1)	
<b>Edad</b>			0,227
<=35 años	27	7,1 (4,0 – 15,1)	
> 35 años	11	8,3 (4,9 – 28,0)	
<b>Severidad</b>			0,002
Leve/Moderado	25	4,3 (4,0 – 9,2)	
Severo	13	15,2 (12,3 – 25,0)	
<b>COVID</b>			0,032
Si	3	31,4 (21,2 – 50,2)	
No	35	7,1 (4,0 – 15,1)	

<b>Transgresión</b>			0,288
Si	13	6,3 (4,0 – 12,0)	
No	25	8,3 (4,0 – 21,0)	
<b>Omisión</b>			0,379
Si	12	7,3 (4,0 – 12,3)	
No	26	8,3 (4,1 – 22,7)	
<b>Infección urinaria</b>			0,667
Si	8	9,7 (5,0 – 18,0)	
No	30	7,3 (4,0 – 15,2)	
<b>Infección piel y partes blandas</b>			0,252
Si	5	23,3 (4,3 – 25,0)	
No	33	7,4 (4,0 – 15,0)	
<b>Uso Ringer Lactato</b>			0,020
Si	14	11,7 (8,3 – 26,8)	
No	24	4,8 (4,0 – 13,1)	
<b>Uso NAHCO3</b>			0,045
Si	6	19,1 (13,1 – 24,6)	
No	32	6,7 (4,0 – 13,0)	
<b>Natremia</b>			0,406
≤135	18	6,2 (4,1 – 15,2)	
>135 y ≤145	18	10,7 (4,6 – 19,6)	
>145	2	4,6 (4,3 – 4,9)	

Continuación Tabla 7.

Gráfico 8. Mediana, Q1 y Q3 del tiempo de resolución (horas) según severidad de CAD.

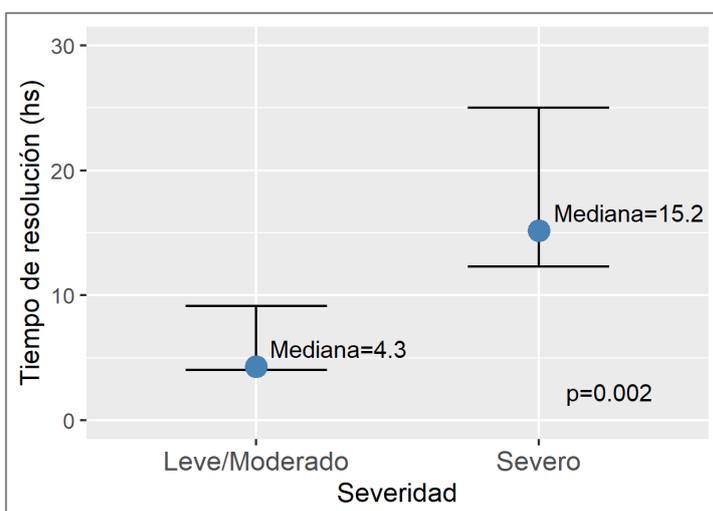


Gráfico 9. Mediana, Q1 y Q3 del tiempo de resolución (horas) según Uso de Ringer en la fluidoterapia.

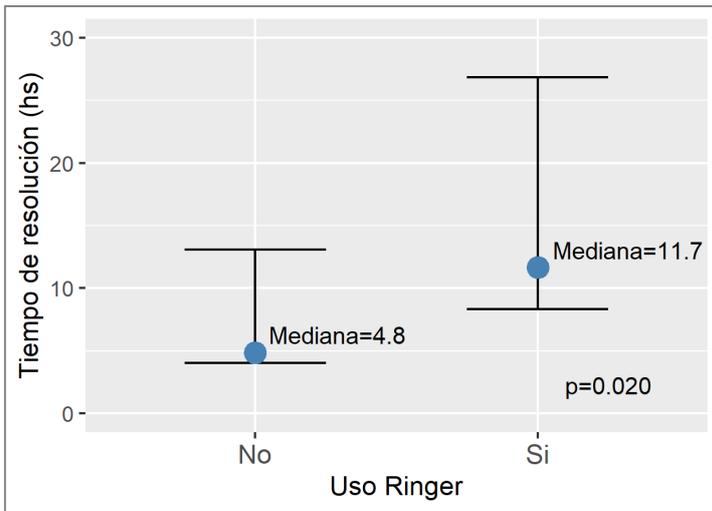


Gráfico 10. Mediana, Q1 y Q3 del tiempo de resolución (horas) según Uso de NaHCO3.

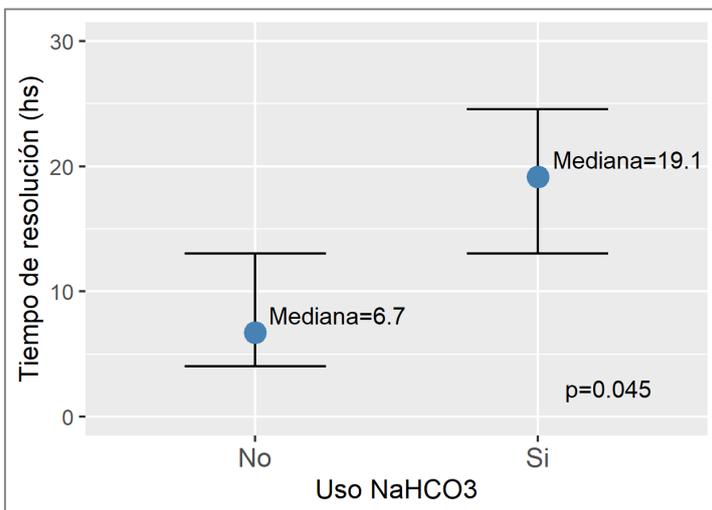
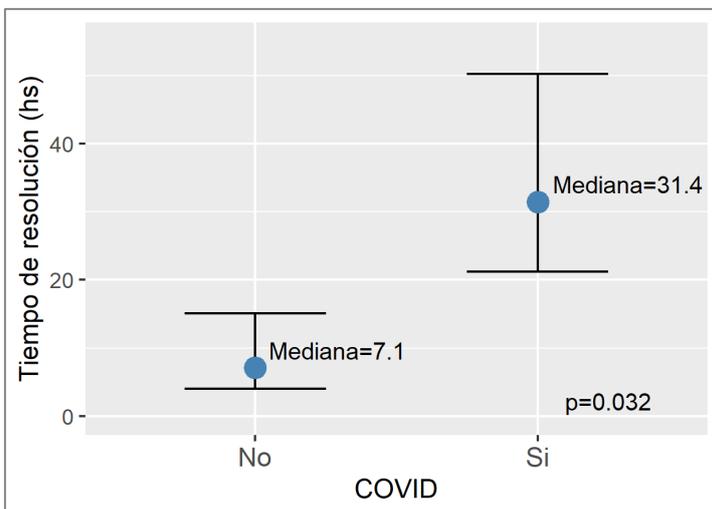


Gráfico 11. Mediana, Q1 y Q3 del tiempo de resolución (horas) según COVID como factor desencadenante.



Además, se comparó la mediana del tiempo de resolución de la CAD de los grupos de pacientes dados por el uso de Ringer Lactato y NaHCO<sub>3</sub> durante la fluidoterapia. Las diferencias no resultaron estadísticamente significativas (Tabla 8). La comparación entre los grupos dados por uso de NaHCO<sub>3</sub> de los casos leves o moderados no pudo ser llevada a cabo por no contar con pacientes en uno de los dos grupos.

Tabla 8. Comparación del tiempo de resolución de CAD entre grupos según severidad

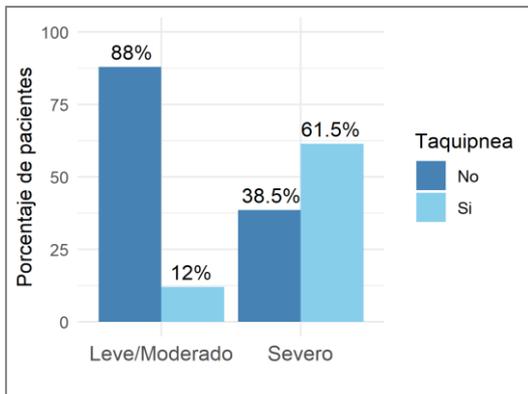
<b>Severidad</b>	<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Mediana (Q1- Q3)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Leve/Moderado</b>	Uso Ringer Lactato			0,053
	Si	8	8,8 (7,2 – 16,1)	
	No	17	4,0 (3,3 – 6,3)	
<b>Severo</b>	Uso Ringer Lactato			0,391
	Si	6	20,0 (13,0 – 26,8)	
	No	7	15,2 (8,8 – 22,2)	
<b>Leve/Moderado</b>	Uso NAHCO <sub>3</sub>			
	Si	0	( – )	
	No	25	4,3 (4,0 – 9,3)	
<b>Severo</b>	Uso NAHCO <sub>3</sub>			0,886
	Si	6	19,1 (13,1 – 24,6)	
	No	7	15,2 (9,9 – 24,1)	

Por otra parte, se compararon los grupos de pacientes determinados por la severidad de la cetoacidosis con respecto a los signos vitales al ingreso. El porcentaje de pacientes con taquipnea resultó mayor entre los pacientes con cetoacidosis severa que entre los pacientes con cetoacidosis moderada o leve (61,5% vs 12,0%; p=0,001, Gráfico 12). Los grupos en comparación no presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los demás parámetros (Tabla 9).

Tabla 9. Comparación de los signos vitales entre los grupos dados por severidad de la cetoacidosis.

Variable	Severidad		Valor p
	Leve/Moderado (n=25)	Severo (n=13)	
<b>Taquicardia</b>	10 (40,0%)	8 (61,5%)	0,307
<b>Taquipnea</b>	3 (12,0%)	8 (61,5%)	0,001
<b>Presión arterial sistólica&lt;90</b>	22 (88,0%)	11 (84,6%)	1,000
<b>Presión arterial diastólica&lt;60</b>	15 (60,0%)	8 (61,5%)	1,000

Gráfico 12. Distribución de los pacientes según taquipnea y severidad.



## DISCUSIÓN

La diabetes mellitus se encuentra dentro de las enfermedades no transmisibles (ENT) que más morbimortalidad causa en Argentina. Esta misma se encuentra en aumento reflejándose en las Encuestas Nacionales de Factores de Riesgo (ENFR) llevadas a cabo en el país desde el año 2005. En términos de morbilidad, la prevalencia de DBT presenta una tendencia ascendente en el país en los últimos 14 años. (12)

La CAD es una de las complicaciones agudas que presenta la DBT que puede comprometer la vida del paciente según su severidad. En Argentina existen pocas estadísticas en pacientes adultos sobre la incidencia de CAD.

Según el estudio realizado por la SATI la incidencia de ingreso de pacientes pediátricos con CAD a la Unidad de Terapia Intensiva pediátrica de 7 hospitales en Argentina es de 6 cada 1000 pacientes, valores coincidentes con incidencia anual de CAD de diversos países de 4.6 a 8 cada 1000 pacientes diabéticos. (13-14) En nuestro estudio se registraron 356 ingresos de pacientes diabéticos, de los cuales 38 ingresos fueron por CAD, lo que refleja una incidencia de 10.6 ingresos por CAD cada 100 ingresos en pacientes con diabetes durante el tiempo comprendido del estudio.

En el presente trabajo en un total de 23 pacientes se presentaron 38 episodios de CAD. El 65.2% de los pacientes fueron de sexo femenino y el 34.8% de sexo masculino. El promedio de edad fue 36.3 años. La edad es coincidente con otras series de casos reportados, no así el franco predominio del sexo femenino que se observa en nuestro estudio. (15 – 16 - 17)

El 68.4% de los pacientes presentó diabetes tipo I, el 23.7% diabetes tipo II y el 7.9% se presentó como debut diabético diagnosticándose LADA posteriormente durante la internación. Estas cifras son comparables a las publicadas en la guía de la ADA y series de casos ya citados previamente. (2 – 15- 16)

Durante el período del estudio el 39.5% de los pacientes presentaron reingresos por CAD.

Entre los factores desencadenantes de crisis hiperglicémicas se encuentran los procesos infecciosos, discontinuación o terapia inadecuada de insulina, trasgresión alimentaria, pancreatitis, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y uso de drogas como corticoides, tiazidas, simpaticomiméticos y pentamidina; así mismo el debut diabético es una causa frecuente de CAD (2).

En nuestro estudio la falta de adherencia al tratamiento, ya sea por trasgresión alimentaria u omisión de terapéutica, junto a los procesos infecciosos fueron los principales desencadenantes de CAD. Este resultado es similar a otros estudios que reportaron como principales desencadenantes de CAD los mencionados. (15 -18)

Los pacientes diabéticos presentan alteraciones que predisponen a intercorrientes infecciosas, entre ellas la disminución de la función de linfocitos y neutrófilos, la menor secreción de citoquinas, alteraciones en el sistema humoral, glucosuria, dismotilidad intestinal, y el aumento de virulencia de patógenos y apoptosis de neutrófilos debido a hiperglicemia. Esto asociado a la neuropatía, angiopatía y a la gran intervención farmacológica que reciben los pacientes diabéticos, determinan la mayor predisposición a infecciones. (19)

En el presente estudio las infecciones urinarias (21.1%), de piel y partes blandas (13.2%) y por COVID 19 (7.9%) fueron las principales infecciones desencadenantes de CAD. Con respecto al virus del COVID 19, desde el año 2019 se han incrementado los casos de CAD desencadenado por la infección por virus SARS - Cov - 2.

Existen múltiples mecanismos por los que dicho virus podría desencadenar CAD. La enzima de conversión de angiotensina 2 (ECA2) es el receptor del SARS-CoV- 2, esta se encuentra en múltiples tejidos, incluyendo el páncreas, su sustrato es la angiotensina 2, la que produce disminución de secreción de insulina y disminuye el flujo sanguíneo en los islotes pancreáticos.

La unión del SARS-CoV-2 a la ECA2 aumenta la disponibilidad de angiotensina 2 produciendo las alteraciones anteriormente nombradas. (20)

Si bien se necesitan más estudios para establecer la relación entre COVID 19 y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, diversos trabajos intentan demostrar la asociación de COVID 19 con el desenlace de diabetes como complicación de dicha infección, así como con la CAD en pacientes con debut diabético y en diabéticos previos. (21-22)

Para diagnóstico y seguimiento de los procesos infecciosos se solicitó VES y PCR en 13 y 20 pacientes respectivamente, presentando valores aumentados en el 76.9% y 70% de los pacientes evaluados. Así mismo el 76.3% del total de los pacientes presentó leucocitosis.

Con respecto a la severidad de la CAD en nuestro trabajo el 34.2% de los paciente presentó CAD leve, el 31.6% moderada y el 34.2% severa. Siendo los factores desencadenantes más frecuentes la trasgresión alimentaria y la omisión del tratamiento en todos los grupos, hallazgos acordes a la literatura mundial (2- 15- 16- 17-18). En nuestra región se puede observar la escasez de recursos económicos y educacionales que presentan los pacientes, reflejándose en la falta de adherencia al tratamiento y al cumplimiento de pautas nutricionales.

En el presente trabajo se constata que la taquipnea es la alteración dentro de los signos vitales que se presenta con mayor frecuencia en la CAD severa con respecto a los grupos de menor severidad ( $p=0.001$ ) concordante a otros estudios realizados. La presencia de acidosis metabólica normalmente desencadena una respuesta respiratoria, presentando hiperventilación y disminución de presión de CO<sub>2</sub> arterial (paCo<sub>2</sub>). La respuesta respiratoria comienza dentro de los 30 minutos en que se instaura la CAD, sin embargo puede existir un retraso en dicha respuesta cuando la acidosis metabólica se instaura rápidamente. Con la progresión de la acidosis metabólica se puede encontrar el patrón respiratorio de Kussmaul caracterizado por ser

respiraciones profundas, rápidas y agónicas. (23) En el caso de los pacientes presentados no se encontraron especificaciones en las historias clínicas sobre el tipo de respiración que presentaron durante el evento de CAD.

Dentro del grupo analizado, 1 paciente presentó estupor, 4 pacientes letargo y 33 pacientes se encontraron alerta. Los 5 pacientes que presentaron alteración del estado de conciencia pertenecieron al grupo de CAD severa. Se debe considerar que este estudio fue llevado a cabo en un Hospital de segundo nivel de complejidad y probablemente los casos con deterioro del sensorio severo que ingresaron a la guardia externa hayan sido derivados a centros de mayor complejidad que cuenten con Unidad de Terapia Intensiva.

Se tiene el conocimiento de que la fluidoterapia y la insulino terapia son la base del tratamiento de la CAD. Mientras que las indicaciones precisas de bicarbonato y el uso de cristaloides balanceados son materia de debate constante. Según la ADA la indicación de bicarbonato es cuando el pH es menor a 6.9. Un estudio prospectivo randomizado en 21 pacientes falló al demostrar beneficios en la morbimortalidad con el uso de bicarbonato en pacientes con pH entre 6.9 y 7.1. (2-24) Se ha demostrado que la administración de bicarbonato promueve alteración del medio interno sin demostrar beneficios en el tiempo de resolución de la acidosis, tiempo de hospitalización, oxigenación tisular y la acidosis del líquido cefalorraquídeo; generando alteraciones electrolíticas, pudiendo complicar con edema cerebral de mayor incidencia en los niños. (25)

El uso de bicarbonato en nuestro reporte se da en 6 pacientes (15.8%). La mediana del tiempo de resolución entre estos casos resultó mayor que entre los casos en los que no se usó ( $p=0.045$ ). Esto contrasta con otro estudio realizado en Rosario, donde no se encontró diferencia significativa en el tiempo de resolución de la CAD entre los grupos analizados (16). Sin embargo, estos 6 casos presentaron CAD severa por lo que la diferencia encontrada podría deberse a la severidad y no al uso de bicarbonato. Además, al realizar la comparación de la mediana del tiempo de resolución sólo para los casos severos, la diferencia no resultó significativa ( $p=0.886$ ). Aunque esto también podría deberse a la pérdida de potencia por no tener tamaño de muestra suficiente. Sería interesante realizar un estudio con mayor tamaño muestral que permita analizar estas cuestiones e incluso aplicar modelos que analicen el efecto del uso de bicarbonato y el de severidad simultáneamente en la mediana del tiempo de resolución.

El uso de cristaloides balanceados en la fluidoterapia también genera controversias. Existen estudios que comparan el uso de ringer lactato y solución salina al 0.9% en la fluidoterapia de CAD. Durante los años 2008-2009 se llevó a cabo un ensayo clínico randomizado doble ciego en dos hospitales de Sudafrica en donde se analizaron 57 pacientes (29 recibieron solución salina al 0.9% y 28 recibieron Ringer lactato) durante los episodios de CAD y se comparó el tiempo de resolución del episodio de CAD hasta lograr un pH mayor a 7.30. Este estudio falló en comprobar el beneficio del uso de Ringer lactato comparado con Solución salina al 0.9% en cuanto al tiempo de resolución de CAD ( $p= 0.758$ ). (26)

En contraste, en el año 2020 se publicó un análisis de dos estudios llevados a cabo entre 2016 y 2017 en EEUU, "Saline Against Lactated Ringer's or Plasma Lyte" (SALT-ED) y "Isotonic Solutions and Major Adverse Renal Events Trial" (SMART). Se analizaron un total de 172 pacientes (94 recibieron cristaloides balanceados y 78 recibieron solución salina al 0.9%). Se reportó un menor tiempo de resolución de CAD en el grupo que recibió cristaloides balanceados ( $p=0.04$ ) (27)

Si bien en nuestro estudio no se realiza una comparación entre el uso exclusivo de ringer lactato y solución salina al 0.9%, el grupo en el que se utilizó ringer lactato presentó una mediana del tiempo de resolución de CAD mayor que en el grupo en el que solo se utilizó solución salina al 0.9% ( $p=0.020$ ); no pudiendo demostrar el beneficio del uso de ringer lactato en la fluidoterapia, presentando similitud con el estudio realizado por Van Zyl et al. en Sudafrica. (26) Sin embargo, esta diferencia también podría deberse a la severidad de la CAD. A pesar de que la mencionada comparación no arrojó diferencias significativas separando en grupos según severidad, esto puede deberse a la pérdida de potencia por la reducción de los tamaños muestrales. Este es otro aspecto que sería interesante analizar en un nuevo estudio con mayor tamaño muestral

El tiempo de resolución fue mayor en los casos de CAD severa respecto a los casos leves y moderados ( $p=0.007$ ) y en los casos desencadenados por COVID 19 ( $p=0.032$ ).

Con respecto a la mortalidad, se estableció que la mortalidad por CAD en adultos es menor al 1%, pudiendo ser mayor en los casos de adultos mayores y en pacientes con comorbilidades. (2) En nuestro reporte se registró un caso de óbito (2.6%) en paciente secuelar neurológica con CAD severa desencadenada por infección del tracto urinario que progresa a shock séptico. De la totalidad de pacientes el 92.1% fueron dados de alta y el 5.3% se fugaron del nosocomio, ningún paciente fue derivado a UTI.

#### **Limitaciones:**

Se debe considerar que dicho estudio abarca una muestra de pacientes pequeña, ya que solo se analizaron a los pacientes que cursaron internación en la sala general, sin tener en cuenta a aquellos que cursaron su internación en la guardia o fueron derivados a UTI desde esta. En nuestro nosocomio existe limitación en la solicitud de ciertos parámetros como es el ácido láctico para despejar aquellos pacientes que presentan acidosis por hipoperfusión en contexto de proceso infeccioso.

Así mismo en muchas circunstancias no se tuvo acceso a Ringer lactato por faltante en la institución.

#### **Conclusiones:**

La CAD es una complicación aguda de la DBT que se manifiesta tanto en DBT tipo I como en DBT tipo II, está íntimamente relacionada a la falta de adherencia al tratamiento y controles médicos, reflejando el contexto socio-económico de la población estudiada, en donde no solo no

se cuenta con elementos nutricionales acorde a dicha patología sino también con faltante de recursos materiales como refrigerio para conservación de la insulina.

En cuanto a la terapéutica se observó que el uso de bicarbonato y de ringer lactato no mejoró el tiempo de resolución de la CAD si bien los mismos fueron utilizados en CAD severa la que por sí misma presentó un retraso en la resolución respecto a los casos leves y moderados.

Se debe considerar que el costo del ringer lactato es el doble que el de la solución fisiológica por lo que en muchas ocasiones se limita su uso por faltante.

## Bibliografía

1. Ketan K. Dhatariya. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice* 155 (2019) 107797
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335– 1343.
3. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38 (9):1687-93.
4. Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. *European Journal of Internal Medicine* 2019; 63: 9-14.
5. Goldman L, Schafer A. Goldman – Cecil. Tratado de medicina interna, 25° edición. España: Elsevier; 2017
6. Savage MW, Dhatariya A, Kilvert A, Rayman G, Rees JAE, Courtney CH, et al. Diabetes UK Position Statements and Care Recommendations. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis 2011.
7. Self, WH, Evans, CS, Jenkins, C A, Brown, R M, Casey, J D, Collins, S P, et al. & Pragmatic Critical Care Research Group (2020). Clinical Effects of Balanced Crystalloids vs Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis: A Subgroup Analysis of Cluster Randomized Clinical Trials. *JAMA network open*, 3(11), e2024596.
8. Van Zyl DG, Rheeder P, Delpont E. Fluid management in diabetic acidosis- Ringer´s lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJ Med* 2012; 105: 337-343.
9. Patel, MP, Ahmed, A, Gunapalan, T, Hesselbacher SE. Use of sodium bicarbonate and blood gas monitoring in diabetic ketoacidosis: A review. *World journal of diabetes* 2018;9(11): 199– 205.
10. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021;44 (Suppl. 1):S15-S33.
11. Vera Carrasco O. Trastornos del equilibrio acido base, Bolivia. *Rev Med La Paz*. 2018; 24(2): 65-66
12. Segunda encuesta Nacional de factores de riesgo de enfermedades no transmisibles. Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de Salud de la Nación, 2019. [www.msal.gov.ar](http://www.msal.gov.ar)
13. Taffarel, P, Jorro Barón F, Bonetto G. Cetoacidosis diabética en unidades de terapia intensiva pediátricas de argentina. Estudio multicéntrico. *SATI Vol. 36 Núm. 2. Octubre 2019*
14. Vergel MA, Jueida A, Meza M. Cetoacidosis diabética en adultos y estado hiperglucémico hiperosmolar. Diagnóstico y tratamiento. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab. Vol.10 Núm.3 Mérida Octubre 2012.*
15. Brandon P, Galm MD, Sean M. Acute management of diabetic ketoacidosis in adults at 3 teaching Hospitals in Canada: a multicentre, retrospective cohort study. *Canadian Journal of Diabetes* 43 (2019) 309-315
16. Cárcano M. Casos de Cetoacidosis diabética internados en la sala de clínica médica y/o UTI del Hospital Provincial del Centenario. Rosario. 2011
17. Builes-Montaña, C. E., Chavarriaga, A., Ballesteros, L., Muñoz, M., Medina, S., Donado-Gomez, J. H., & Ramirez-Rincón, A. (2018). Characteristics of hyperglycemic crises in an adult

population in a teaching hospital in Colombia. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 17(2), 143–148.

18. Shahid W, Khan F, Makda A. Diabetic Ketoacidosis: Clinical Characteristics and Precipitating Factors. *Cureus*. 2020;12(10):e10792. Published 2020 Oct 4. doi:10.7759/cureus.10792

19. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Mar; 16 Suppl 1():S27-36.

20. de Sá-Ferreira CO, da Costa CHM, Guimarães JCW, et al. Diabetic ketoacidosis and COVID-19: what have we learned so far?. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2022;322(1):E44-E53. doi:10.1152/ajpendo.00244.2021.

21. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1935-1941. doi:10.1111/dom.14057.

22. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, et al. Diabetic ketoacidosis in patients with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):120. Published 2021 Oct 26. doi:10.1186/s13098-021-00740-6.

23. Gallo de Moraes, A., & Surani, S. (2019). Effects of diabetic ketoacidosis in the respiratory system. *World journal of diabetes*, 10(1), 16–22. <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i1.16>

24. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 836-840. PMID: 3096181 doi: 10.7326/0003-4819-105-6-836

25. Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis – a systematic review. *Ann Intensive Care* 2011; 1:23 doi: 10.1186/21110-5820-1-23

26. Van Zyl DG, Rheeder P, Delpont E. Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM*. 2012;105(4):337-343. doi:10.1093/qjmed/hcr226

27. Self WH, Evans CS, Jenkins CA, et al. Clinical Effects of Balanced Crystalloids vs Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis: A Subgroup Analysis of Cluster Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2024596. Published 2020 Nov 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.24596

ANEXO 1 – Planilla de recolección de datos

Nombre y Apellido:	DNI:
Edad:	HC:
Sexo:	Núm. De internación:

Fecha de ingreso:	Fecha de egreso:
Diagnóstico de CAD: <input type="radio"/> al ingreso <input type="radio"/> durante la internación	

Tipo de diabetes

I

II

Debut

Desencadenante

Infeccioso: cuál.....

Trasgresión alimentaria

Omisión dosis de insulina

Otro:.....

Tratamiento previo

No

Abandono: Hace cuánto.....

Si

Laboratorio al ingreso	
Hematocrito	
Leucocitos	
Creatinina	
Ionograma ( Na/K/Cl)	
Fosfatemia	
Glicemia	
Cetonemia/Cetonuria	
Anion GAP	
Bicarbonato	
pH	
VES/PCR	

Examen físico al ingreso	
Glasgow	
Temperatura	
Tensión arterial	
Frecuencia cardíaca	
Frecuencia Respiratoria	

Tratamiento CAD

Fluidoterapia total: .....ml

Si: ..... ml

No

Uso de Ringer

No

Uso de NaHCO3

Si: .....meq

No

Severidad

Leve

Moderado

Severo

Evolución

Alta

Derivación UTI

Óbito

Tiempo de resolución de CAD: .....hrs.