

Cetoacidosis diabética: Casuística 2008-2012, epidemiología y fisiopatología

PABLO OLMOS¹, ANÍBAL DONOSO¹, JUAN PABLO ARAB^a,
IAN NIKLITSCHKEK^b, NICOLÁS MERTENS^b, ELIZABETH ARCE^{2,c},
ROSARIO LEMUS^{2,c}, VALENTINA SERRANO¹, BRUNO GRASSI^d,
KRISTEL STRODTHOFF^d, EDUARDO ABBOTT²,
ANDRÉS AIZMAN², MARÍA VERÓNICA GONZÁLEZ^e

Treatment of diabetic ketoacidosis using 2009 American Diabetes Association guidelines

Background: During 2009, new guidelines for the treatment of diabetic ketoacidosis were published by the American Diabetes Association. **Aim:** To assess the impact of new treatment guidelines on the evolution of patients treated for diabetic ketoacidosis (KAD). **Patients and Methods:** Anonymous data was obtained from computational medical records of patients treated for KAD at our institution two years before ("Traditional Protocol") and TWO years after ("ADA-2009 Protocol") the publication of the 2009 American Diabetes Association (ADA) KAD guidelines. **Results:** Twenty three patients aged 36.5 ± 15.1 years were treated with the traditional method and 23 patients aged 44.4 ± 21.1 years were treated following 2009 ADA guidelines. Among patients treated with the traditional protocol and treated following ADA 2009 guidelines, the diabetes type 1/type 2 ratio was 18/5 and 19/16 respectively ($p = NS$), the glycosylated hemoglobin on admission was 12.6 ± 2.5 and $14.3 \pm 2.7\%$ respectively ($p = 0.03$), minimal blood pH was 7.15 ± 0.14 and 7.19 ± 0.09 respectively ($p = NS$), bicarbonate was required in seven and no patient respectively ($p = 0.01$), hypokalemia < 3.5 mEq/L occurred in 78.2 and 48.5% of patients ($p = 0.03$), the lapse until resolution was 28.7 ± 28.0 and 28.8 ± 20.6 hours ($p = NS$). Only one patient, treated following ADA 2009 guidelines, died. **Conclusions:** Introduction of the ADA-2009 protocol for the treatment of KAD resulted in decrease in the use of intravenous bicarbonate and a reduction in the incidence of hypokalemia. There was no impact neither in the lapse until resolution or lethality.

(Rev Med Chile 2014; 142: 1267-1274)

Key words: Diabetes mellitus; Diabetic Ketoacidosis.

La cetoacidosis diabética (KAD), descrita en Alemania por A. Kussmaul en 1874¹, y por los siguientes cincuenta años², fue responsable de más de dos tercios de los fallecimientos de pacientes diabéticos. A partir del descubrimiento y rápida introducción de la insulina luego que ésta fuera aislada por Banting y Best en 1921³, la mortalidad específica por KAD descendió brus-

camente, para estabilizarse y mantenerse hasta la actualidad en cifras del orden de 4%⁴⁻⁸. Por otro lado, la letalidad de los episodios de KAD, que se mantenía en 100% entre 1874 y 1901^{1,2}, descendió gradualmente durante el siglo 20 en la medida que a la introducción de la insulina se sumaban, uno tras otro, grandes progresos en hidratación intravenosa, medición de electrolitos y masifica-

¹Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo Facultad de Medicina.

²Departamento de Medicina Interna. Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

^aResidente de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^bAlumno-Ayudante de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

^cEnfermera Universitaria.

^dResidente de Diabetes y Nutrición. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

^eResidente de Radiología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

Recibido el 24 abril de 2014, aceptado el 26 de septiembre de 2014.

Correspondencia a:

Dr. Pablo R. Olmos
Departamento de Nutrición,
Diabetes y Metabolismo
Facultad de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile
Avenida Libertador Bernardo
O'Higgins 340, Santiago, Chile.
Teléfonos: 56-2-23543863 y 56-
2-23543862
Fax: 56-2-26338298
polmos@med.puc.cl

ción de laboratorios clínicos hospitalarios⁹⁻¹⁹. En la actualidad, la letalidad de la KAD es del orden de 5%, y gran parte de las personas que fallecen lo hacen a consecuencia de alguna enfermedad desencadenante, y no por la KAD misma¹⁹. Por esta razón, se están haciendo esfuerzos por reducir las complicaciones no letales de la KAD, como el edema cerebral, la hipokalemia y la hipofosfemia.

En el año 2009, Kitabachi y cols. llevaron a cabo la iniciativa de sistematizar gráficamente el tratamiento de la KAD, publicándolo en *Diabetes Care*, revista de la *American Diabetes Association* (ADA)¹⁷. Estas normas de tratamiento, llamadas por esta razón "ADA 2009", fueron adoptadas por las unidades de terapia intermedia e intensiva de nuestra institución el mismo año 2009, y siguen vigentes hasta ahora.

Nuestro objetivo fue comparar la evolución de las KAD los dos años previos (2007-2008), con los dos años posteriores (2010-2011) a la adopción de estas normas, evaluando el impacto de éstas sobre las complicaciones no letales de la KAD.

Pacientes y Método

Mediante una dispensa formal de consentimiento informado, entregada por el Comité de Ética de nuestra institución, obtuvimos los datos anónimos de todas las KAD tratadas en nuestro Hospital Clínico en dos períodos: entre el 1° de enero de 2007 y 31 de diciembre de 2008 ("Protocolo Tradicional", previo a normas ADA-2009), y entre el 1° de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2011 ("Protocolo ADA-2009").

Los datos tabulados provienen de dos fuentes: a) La historia clínica, tanto médica como de enfermería, y b) El registro computacional de exámenes de laboratorio de nuestra institución, que incluye la fecha y la hora precisa de la toma de muestra.

El análisis estadístico incluyó pruebas "t" de Student para muestras independientes, pruebas de χ^2 (o test "exacto" de Fisher) para variables categóricas. Los datos de los pacientes fueron tabulados en el programa PASW Statistics N° 18 (version 18.0.0, July 30th, 2009; © 2003-2007 Polar Engineering Consulting, USA). Las regresiones no lineales fueron exponenciales de exponente negativo de segundo orden, y se llevaron a cabo en el programa GraphPad Prism 5.0 for Windows (©1992-2007 GraphPad Software, Inc., USA). Los valores se expresaron en media aritmética más/

menos una desviación estándar. Consideramos como significativo un valor de "p" inferior a 0,05 para todas las pruebas estadísticas. No se llevó a cabo la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, de acuerdo a las recomendaciones publicadas por Perneger TV²⁰.

Resultados

La Tabla 1 muestra los datos demográficos de ambos grupos de pacientes. El grupo con Protocolo Tradicional tuvo una mayor proporción de pacientes con KAD por debut de diabetes que el grupo sometido a Protocolo ADA-2009, siendo en estos últimos la "no adherencia" a tratamiento de una diabetes diagnosticada previamente la causa desencadenante de KAD más frecuente. Las demás variables demográficas (tipo de diabetes, edad, género, creatinina) fueron similares en ambos grupos.

La Tabla 2 muestra las características clínicas de ambos grupos al momento del diagnóstico de la KAD e inicio de tratamiento son similares, incluyendo glicemia, osmolaridad plasmática, electrolitos, función renal y ácido-base.

En el grupo de Protocolo Tradicional, 3 de los 7 pacientes (42,8%) que recibieron bicarbonato endovenoso desarrollaron alcalosis metabólica. En cambio, en el grupo Protocolo ADA 2009, ningún paciente recibió bicarbonato endovenoso, y ninguno (0,0%) desarrolló alcalosis metabólica (Tablas 3 y 4). Entre ambos períodos, los casos de hipokalemia ($< 3,5$ mEq/L) bajaron de 78,2% a 48,5%, y las hipokalemias leves, entre 3,0 y 3,4 mEq/L, bajaron de 47,8% a 22,8% (Tabla 4). Es importante recalcar que si bien las hipokalemias graves, con potasio menor que 3,0 mEq/L fueron similares en ambos períodos, en el primero de ellos (2007-2008), sólo uno de 15 (6,7%) pacientes que no recibieron bicarbonato endovenoso tuvo un potasio mínimo de 2,8 mEq/L o menos, y tres de 4 (75%) de aquellos que sí recibieron tratamiento con bicarbonato presentaron ese grado de hipokalemia ((2 de Parsons = 4,54, $p = 0,033$).

Combinando los resultados de Tablas 3 y 4, vemos que las hipokalemias en general ($< 3,5$ mEq/L), y las graves en particular ($< 3,0$ mEq/L) se concentran significativamente en el primer período (2007-2008), precisamente allí donde se concentra la totalidad de pacientes tratados con bicarbonato intravenoso (7 de 23 pacientes,

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes KAD

Variable	Protocolo tradicional (n = 23)	Protocolo ADA 2009 (n = 35)	p
Período histórico de la hospitalización	2007-2008	2010-2011	-
Tipo de diabetes (DM1/DM2)	18/5	19/16	0,094
Patología psiquiátrica o adicción (sí/no)	8/15	5/30	0,107
Género (mujer/hombre)	15/8	22/13	1,0
Debut de diabetes mellitus (sí/no)	12/11	7/28	0,012
Edad (años)	36,5 ± 15,1	44,4 ± 21,1	0,13
HbA1c (%) al ingreso	12,6 ± 2,5	14,3 ± 2,7	0,031
Creatinina (mg/dL) previa al ingreso	0,74 ± 0,04	0,94 ± 0,34	0,329
Patología desencadenante: infección/no-adherencia/debut/otros	5/4/12/2	8/18/7/2	0,0231

Tabla 2. Características al ingreso de los pacientes KAD

Variable	Protocolo tradicional (n = 23)	Protocolo ADA 2009 (n = 35)	p
Período histórico de la hospitalización	2007-2008	2010-2011	-
1° glicemia (mg/dL)	420,7 ± 213,8	384,1 ± 155,6	0,474
Osmolaridad plasmática (mOsm/Kg)	300,9 ± 13,7	297,3 ± 11,7	0,319
1° potasio sérico (mEq/L)	4,2 ± 0,77	4,6 ± 1,12	0,132
Hipokalemia/normokalemia/hiperkalemia	5/15/3	3/21/11	0,153
1° sodio sérico (mEq/L)	135,5 ± 6,9	135,0 ± 4,8	0,774
1° cloro sérico (mEq/L)	98,8 ± 13,2	99,1 ± 8,0	0,904
1° bicarbonato sérico (mEq/L)	10,0 ± 4,8	12,9 ± 6,0	0,061
1° brecha aniónica (Anion Gap, mEq/L)	26,6 ± 12,3	22,9 ± 6,7	0,163
1° nitrógeno ureico sérico (mg/dL)	18,6 ± 11,0	23,2 ± 16,3	0,243
1° fósforo sérico (mg/dL)	3,9 ± 2,8	3,2 ± 1,5	0,321
1° creatinina sérica (mg/dL)	1,08 ± 0,4	1,23 ± 0,7	0,389
1° proteína C reactiva (mg/dL)	5,6 ± 11,3	6,27 ± 11,2	0,846
1° proteína C reactiva (> 1,0/≤ 1,0 mg/dL)	12/11	21/14	0,597

contra cero en el período siguiente), y también el pH máximo es mayor ($7,38 \pm 0,05$, contra $7,34 \pm 0,02$ en el período siguiente).

Llama la atención en la Tabla 3, que el potasio alcanza su valor mínimo bastante tarde en relación al momento de la primera glicemia, $22,6 \pm 17,1$ h en el primer período, y $27,4 \pm 30,7$ h en el segundo ($p = NS$).

En la Tabla 5 se observa que la duración de la estadía en UCI/UTI fue similar en ambos grupos, lo mismo que la función renal al egreso. También en ambos grupos la mayoría de los pacientes quedaron con terapia insulínica al egreso: 16/23 (69,5%) en el grupo de Protocolo Tradicional, y 25/35 (71,4%) en el grupo de Protocolo ADA 2009.

Finalmente, la Tabla 6 muestra los resultados

Tabla 3. Evolución durante la hospitalización en unidad de intensivo o intermedio de los pacientes KAD

Variable	Protocolo tradicional (n = 23)	Protocolo ADA 2009 (n = 35)	p
Período histórico de la hospitalización	2007-2008	2010-2011	-
Potasio mínimo (mEq/L)	3,2 ± 0,41	3,46 ± 1,04	0,183
Potasio mínimo (horas desde 1° glicemia)	22,6 ± 17,1	27,4 ± 30,7	0,467
Bicarbonato mínimo (mEq/L)	8,59 ± 4,41	11,38 ± 4,0	0,025
Bicarbonato mínimo (horas desde 1° glicemia)	6,21 ± 11,2	4,06 ± 10,0	0,461
pH mínimo	7,15 ± 0,14	7,19 ± 0,09	0,241
pH mínimo (horas desde 1° glicemia)	10,14 ± 19,6	3,03 ± 11,6	0,154
pH < 7,1 (sí/no)	7/16	5/30	0,189
pH < 6,9 (sí/no)	1/22	0/35	0,397
Terapia con bicarbonato intravenoso (sí/no)	7/16	0/35	0,001
Potasio máximo (mEq/L)	4,60 ± 0,68	4,86 ± 0,91	0,233
Potasio máximo (horas desde 1° glicemia)	45,5 ± 63,7	21,6 ± 37,7	0,117
Bicarbonato máximo (mEq/L)	23,04 ± 2,9	22,9 ± 4,7	0,911
Horas desde 1° glicemia hasta bicarbonato máx	54,4 ± 47,1	46,3 ± 29,0	0,467
pH máximo	7,38 ± 0,05	7,34 ± 0,02	0,01
pH máximo (horas desde 1° glicemia)	44,8 ± 35,2	25,4 ± 20,4	0,033
Velocidad descenso de glicemia ([mg/dL]/h)	15,6 ± 10,7	11,4 ± 10,5	0,332
Tiempo desde ingreso hasta resolución (horas) ^a	28,7 ± 28,0	28,8 ± 20,6	0,995

^aCriterios de resolución: pH ≥ 7,35, glicemia 200 mg/dL.

Tabla 4. Complicaciones y Letalidad en unidad de intensivo o intermedio de los pacientes KAD

Variable	Protocolo tradicional (n = 23)	Protocolo ADA 2009 (n = 35)	p
Período histórico de la hospitalización	2007-2008	2010-2011	-
Al menos una glicemia < 70 mg/dL	4/23	10/35	0,233
Al menos una glicemia < 50 mg/dL	1/23	5/35	0,211
Hipokalemia < 3,5 mEq/L	18/23 (78,2%)	17/35 (48,5%)	0,031
Hipokalemia 3,0-3,4 mEq/L	11/23 (47,8%)	8/35 (22,8%)	0,034
Hipokalemia < 3,0 mEq/L	7/23 (30,4%)	9/35 (25,7%)	0,459
Alcalosis metabólica (pH > 7,45)	3/23 (13,0%)	0/35 (0,0%)	0,084
Edema cerebral	1/23 (4,3%)	0/35 (0,0%)	0,386
Letalidad de la KAD	0/23 (0,0%)	1/35 (2,85%)	0,386

de la investigación de los datos registrados en el sistema computacional de la red de salud de nuestra institución, con vistas a determinar la situación clínica de cada paciente el año 2013. Esta información fue posible de obtener en 15 de 23 pacientes (65,2%) en el grupo de Protocolo Tradicional, y en 17 de 35 (48,5%) en el grupo

de Protocolo ADA 2009. El tiempo pasado entre la KAD y la información obtenida fue de 57,1 ± 6,8 meses y 20,4 ± 6,3 meses, respectivamente. En esta etapa, ambos grupos tuvieron hemoglobina glicosilada similar, de 7,93 ± 1,3% y 8,0 ± 1,38%, respectivamente. Las tasas de recaída de KAD fueron 4,34% y 5,71%.

Tabla 5. Estado al egreso de unidad de intensivo o intermedio de los pacientes KAD

Variable	Protocolo tradicional (n = 23)	Protocolo ADA 2009 (n = 35)	p
Período histórico de la hospitalización	2007-2008	2010-2011	-
Estadía en UCI/UTI (días)	7,57 ± 3,5	8,2 ± 8,9	0,708
Dieta/HO/Insulina Convencional/Insulina Intensificada	0/2/3/16	3/5/0/25	0,172
Creatinina sérica (mg/dL)	0,62 ± 0,2	0,64 ± 0,1	0,747
Nitrógeno Ureico Sanguíneo (BUN, mg/dL)	12,5 ± 9,3	12,15 ± 6,3	0,892
Proteína C Reactiva (mg/dL)	2,7 ± 2,9	1,5 ± 2,1	0,215

Tabla 6. Estado al seguimiento posterior meses después de egresar desde la unidad de intensivo o intermedio de los pacientes KAD

Variable	Protocolo tradicional (n = 23)	Protocolo ADA 2009 (n = 35)	p
Período histórico de la hospitalización	2007-2008	2010-2011	-
Información posterior obtenida (%)	15 (65,2%)	17 (48,5%)	0,164
Momento de la información (meses post egreso)	57,1 ± 6,8	20,4 ± 6,3	0,000
Dieta/HO/Ins. Convencional/Ins. Intensificada	0/1/2/14	0/4/2/12	0,382
Hemoglobina Glicosilada más reciente (por ciento)	7,93 ± 1,3	8,0 ± 1,38	0,775
Nueva Ketoacidosis en los meses post egreso (%)	1 (4,34%)	2 (5,71%)	0,562
Muerte	0 (0,0%)	1 (2,85%)	1,0

HO= Hipoglicemiantes orales. Ins.= Insulina.

Discusión

Nuestros datos muestran que, dos años después de la introducción de las normas ADA 2009 para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, la frecuencia de hipokalemia, tanto en general como grave (< 3,0 mEq/L) se redujo significativamente. Este fenómeno ocurre en paralelo con (y a consecuencia de) una drástica reducción en la frecuencia de uso de bicarbonato intravenoso, con lo que también se redujo a cero la frecuencia de alcalosis metabólica en el grupo de Protocolo ADA 2009.

En efecto, la fisiopatología de la KAD nos muestra que la poliuria que la precede lleva a una pérdida importante de iones de potasio, que muchas veces no se nota al ingreso del paciente al hospital, porque la acidosis metabólica obliga a los iones hidrógeno (H⁺) a entrar en las células, intercambiándose con iones de potasio (K⁺) que

salen de éstas hacia el líquido extracelular. En otras palabras, al ingreso al hospital, el paciente con KAD está en una situación de “déficit de potasio corporal total con kalemia normal”. Este déficit de potasio alcanza a 3-15 mEq por Kg de peso del paciente²². Una vez iniciado el tratamiento del paciente sólo con insulina e hidratación, por un lado la insulina obliga al potasio a entrar a las células, y por otro, la producción hepática de cetoácidos cesa completamente, y a medida que éstos son metabolizados en tejidos extrahepáticos, el pH sanguíneo comienza a subir, acercándose a lo normal. En este proceso, aun sin mediar administración de bicarbonato, se reducen tanto la entrada de H⁺ a las células como la salida de K⁺ hacia el líquido extracelular. Como resultado, el potasio plasmático comienza a disminuir gradualmente, fenómeno que ocurrirá siempre, a no ser que el tratamiento de la KAD incluya cierta cantidad de cloruro de potasio (20-30 mEq) por

cada litro de suero administrado. Ahora bien, si a esta situación sumamos la administración de bicarbonato exógeno, el alza brusca de pH sanguíneo, que puede exceder el máximo normal, produce una inversión del intercambio hidrógeno/potasio en las células, con la consiguiente salida de H⁺ hacia el extracelular y entrada de K⁺ desde el líquido extracelular al interior de las células. El resultado es una hipokalemia grave y súbita, que puede producir arritmia refractaria, paro cardíaco y muerte²¹.

Es importante recalcar que la hipokalemia puede presentarse al momento del diagnóstico de KAD, es decir, antes de iniciar el tratamiento, lo que ocurrió en nuestros pacientes en 21,7% en el grupo convencional (5 de 23) y en 8,5% en el grupo tratado según protocolo ADA-2009 (3 de 35). En 2012, Arora y cols.²² comunicaron una serie de 54 KAD tratadas en Canadá según protocolo ADA 2009, donde la frecuencia de hipokalemia al ingreso fue de 5,6%. Estas cifras son lo suficientemente importantes como para que nosotros estemos de acuerdo con los autores de ese artículo y con las normas ADA-2009 en el sentido de obtener una medición de potasio plasmático antes de iniciar tratamiento con insulina en pacientes con KAD.

Otros grupos han comunicado la reducción significativa de la hipokalemia durante el tratamiento al aplicar las normas ADA-2009. HYPERLINK “[http://www.sciencedirect.com/science/](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882271400031X)

article/pii/S016882271400031X” Thuzar y cols²³, en Australia, comunicaron una reducción de la hipokalemia desde 52% a 28%, cifras similares a la reducción de hipokalemia moderada observada en nuestros pacientes desde 47,8% a 22,8% al pasar de terapia convencional a tratamiento con un protocolo similar al ADA-2009. HYPERLINK “<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882271400031X>” Thuzar y cols²³, también comunicaron una disminución significativa de las hipoglicemias desde 28% a 8,6% al aplicar las normas ADA-2009. En cambio, en nuestros pacientes no hubo cambio significativo en la frecuencia de hipoglicemia (glicemia < 50 mg/dL), que pasó de 4,3% (1/23) a 14,2% (5/35).

Aunque la mortalidad específica por cetoacidosis en la población diabética (Figura 1) ha disminuido desde cifras cercanas a 70% entre 1874 y 1920, hasta 4% en la actualidad, resulta de capital importancia mantener la letalidad de esta complicación (Figura 2), lo más baja posible, es decir, menor que 5%. Para ello se requiere que las unidades de tratamiento médico intermedio e intensivo se atengan a las normas más recientes, en este caso, las ADA-2009 (Figura 3), una de cuyas virtudes es, precisamente, la limitación estricta del uso de bicarbonato intravenoso, el que sólo deberá administrarse en caso de acidosis metabólica severa (es decir, con pH sanguíneo menor que 6,9). Otra virtud de esta norma es que posterga el

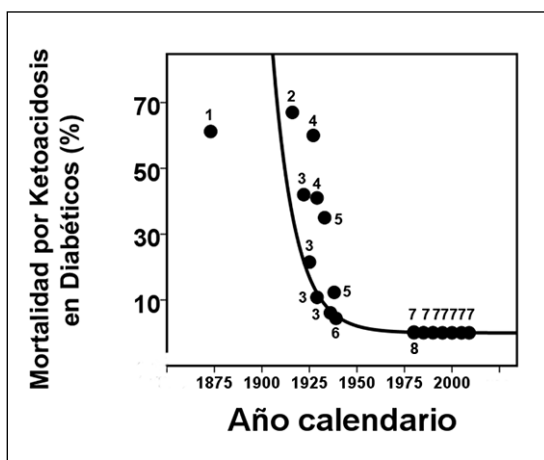


Figura 1. Mortalidad específica por ketoacidosis en pacientes diabéticos en el mundo, entre los años 1874 y 2012 ($r = 0,962$; $p = 0,000$). El número arábigo sobre cada punto del gráfico corresponde a la referencia bibliográfica.

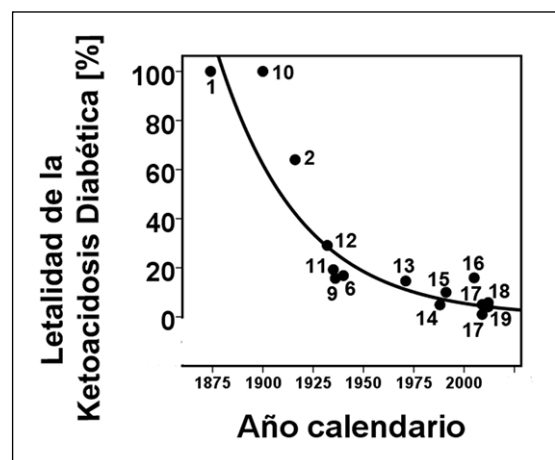


Figura 2. Letalidad de la ketoacidosis diabética en el mundo, entre los años 1875 y 2012 ($r = 0,879$; $p = 0,000$). El número arábigo sobre cada punto del gráfico corresponde a la referencia bibliográfica.

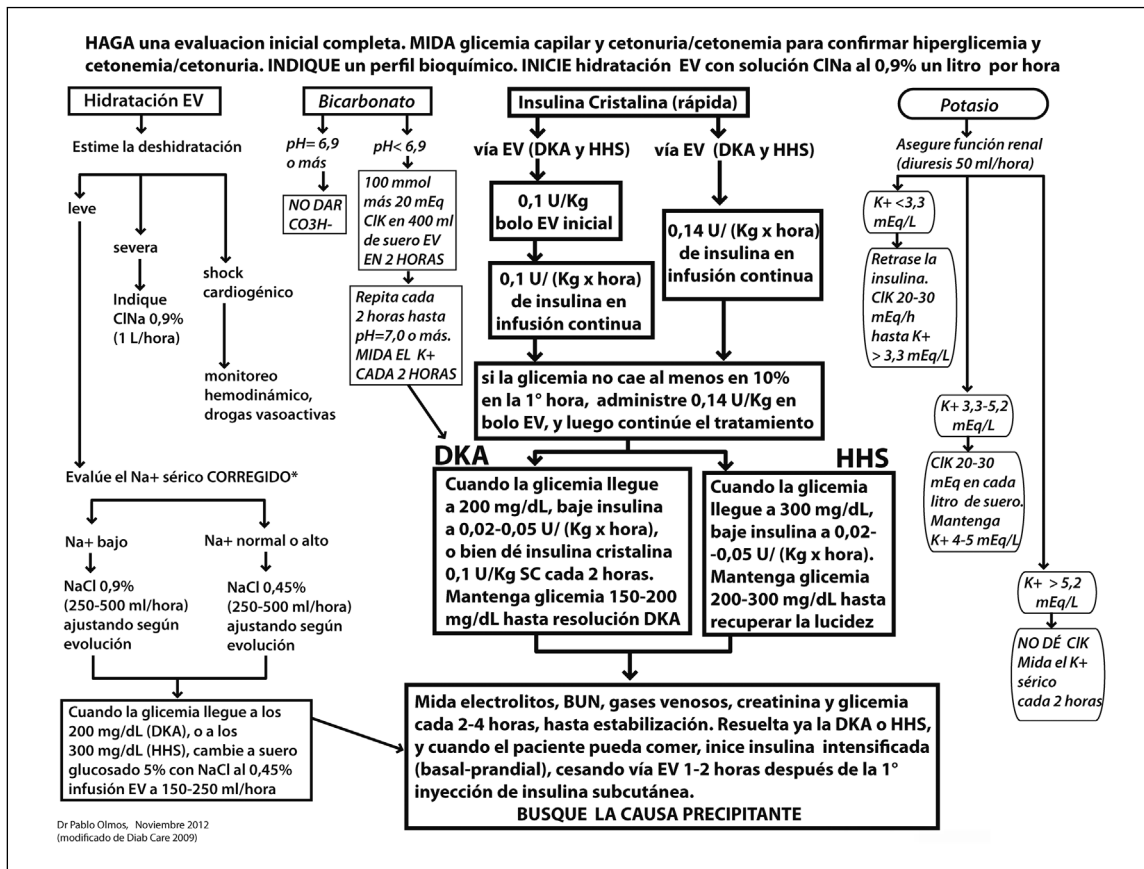


Figura 3. Flujograma que resume las normas de tratamiento de las “crisis hiperglicémicas” (DKA = ketoacidosis diabética por sus siglas en inglés o KAD y HHS = estado hiperglicémico hiperosmolar por sus siglas en inglés = coma hiperosmolar no cetósico), basado en (17). Abreviaturas: EV= endovenoso; SC= subcutáneo; ClK= cloruro de potasio; CO₃H= bicarbonato; BUN= nitrógeno ureico sanguíneo por sus siglas en inglés. K+ = potasio. *Na+ sérico corregido: Por cada 100 mg/dL de elevación de glicemia por sobre los 100 mg/dL, debe sumarse 1,6 mEq/L a la concentración de Na+ informada por el laboratorio¹⁷.

inicio de terapia con insulina cuando el potasio plasmático de ingreso es menor que 3,3 mEq/L¹⁷. En nuestros pacientes, aunque las frecuencias de hipokalemia de ingreso (< 3,5 mEq/L) fueron 5/23 (21,7%) y 3/35 (8,57%) en los protocolos tradicional y ADA-2009 respectivamente, en ningún caso el potasio de ingreso fue inferior a 3,3 mEq/L, de modo que la única causa de hipokalemia durante el tratamiento de la KAD sería atribuible a la terapia misma, particularmente al uso de bicarbonato. En otras palabras, postulamos que la totalidad de la reducción de la frecuencia de hipokalemia que observamos al pasar de protocolo tradicional a ADA-2009 es atribuible a la limitación drástica en el uso de bicarbonato intravenoso.

En conclusión, la introducción de la norma ADA-2009 para tratamiento de la KAD en nuestra institución ha resultado en: uso menos frecuente de bicarbonato intravenoso, y menor incidencia de hipokalemia. No se ha registrado un impacto significativo en el tiempo de resolución ni en la letalidad, esta última dentro de rangos aceptados a nivel internacional (menos que 5%).

Referencias

1. Kussmaul A. Zur Lehre von Diabetes Mellitus. Über eine eigentümliche Tosdesart bei Diabetischen, über Acetonämie, Glycerin-Behandlung des Diabetes und Einspitzungen von Diastase in's Blut bei dieser Krankheit.

- Deutsches Archiv für Klinische Medizin 1874; 14: 1-46 (texto completo disponible en: <http://www.bium.univ-paris5.fr/hist/medmedica/cote?epo0585>).
- Joslin EP. *The Treatment of Diabetes Mellitus. With observations upon the disease based upon one thousand cases.* 1916 por editorial Lea & Febiger, New York, USA. Pp 56-7.
 - Marble A. Chapter XII, Diabetic Coma. En: Joslin EP, Root HF, White P, Marble A, *The treatment of Diabetes Mellitus.* 1937 by Lea & Febiger, New York, USA. Pp 351-3.
 - Rabinowitch IM, Diabetic Coma and Diabetic Mortality Rates. *Can Med Assoc J* 1929; 21 (5): 583-6.
 - Rabinowitch IM, Fowler, Bensley. *Ann Internal Med* 1939; 12: 1403.
 - Marble A. Chapter XII, Diabetic Coma. En: Joslin EP, Root HF, White P, Marble A, *The treatment of Diabetes Mellitus.* 1940 by Lea & Febiger, New York, USA. Pp 366-7.
 - Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Crude and age-adjusted death rates for hyperglycemic crises and underlying cause per 100.000 diabetic population, United States, 1980-2009. <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/mortalitydka/fRateDKADiabTotals.htm> (page last reviewed May 10, 2012). Acceso el 9 de octubre de 2012.
 - Shenfield GM, Bhalla IP, Elton RA, Duncan LJ. Fatal coma in diabetes. *Diabete Metab* 1980; 6 (2): 151-5.
 - Baker TW. A clinical survey of one hundred and eight consecutive cases of diabetic coma. *Arch Int Med* 1936; 58 (3): 373-406 (citado x Joslin 1937).
 - Herter CA. The acid intoxication of diabetes in its relation to prognosis. *J Exp Med* 1901; 5 (6): 617-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/2118025/> (acceso el 4 de octubre de 2012).
 - John HJ. Treatment of diabetic coma. Clinical lecture at Atlantic City session: *JAMA* 1935; 105: 587-92.
 - Bertram F. Pathogenese und prognose des coma diabeticum Volume 43 de *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde.* J. Springer 1932.
 - Prachar H, Brudener H, Nobis H, Korp W. Diabetic coma. A report of 752 cases treated between 1931 and 1973. *MMW Munch Med Wochenschr* 1975; 117 (16): 661-8.
 - Hamblin PS, Topliss DJ, Chosich N, Lording DW, Stoc-kigt JR. Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. 1973-1988. *Med J Aust* 1989; 151 (8): 439-44.
 - Sajti I, Gyimesi A, Hoffmann E, Czuczor J, Tomóczy J, Iványi J. Diabetic ketoacidosis (169 episodes in 131 patients in the course of 10 years). *Orv Hetil* 1991; 132 (15): 787-91.
 - Niaz Z, Razzaq A, Chaudhary UJ, Awais M, Yassen MA, Naseer I, et al. Mortality review of diabetic ketoacidosis in Mayo Hospital, Lahore-Pakistan. *Biomedica* 2005; 21: 83-5.
 - Kitabachi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (7): 1335-43.
 - Anthanont P, Khawcharoenporn T, Tharavanij T. Incidences and outcomes of hyperglycemic crises: a 5-year study in a tertiary care center in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 (8): 995-1002.
 - Barski L, Nevzorov R, Rabaev E, Jotkowitz A, Harman-Bohem I, Zektser M, et al. Diabetic ketoacidosis: clinical characteristics, precipitating factors and outcome of care. *Isr Med Assoc J* 2012; 14 (5): 299-303.
 - Perneger TV. What's wrong with Bonferroni Adjustments. *BMJ* 1998; 316 (7139): 1236-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.316.7139.1236> (Published 18 April 1998).
 - Blouin D. Too much of a good thing: Management of diabetic ketoacidosis in adults. *Canadian Family Physician* 2012; 58: 1099-100.
 - Arora S, Cheng D, Wyler B, Menchine M. Prevalence of hypokalemia in ED patients with diabetic ketoacidosis. *American Journal of Emergency Medicine* 2012; 30 (3): 481-4.
 - Thuzar M, Usman H, Malabu UH, Tisdell B, Sangla KS. Use of a standardised diabetic ketoacidosis management protocol improved clinical outcomes. *Diab Res Clin Pract* 2014. Epub ahead of print: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.01.016>.