

I convención de Atención primaria y Salud Comunitaria "Dr. José Raimundo Oquendo"
Abreus 2023

Análogos de insulina de acción rápida subcutánea vs insulina regular intravenosa para el tratamiento de Cetoacidosis diabética.

Dra. Alicia del Rosario Ramírez Pérez
Dra. Yoilé Arnelys Valdés Garrido

Dirección Municipal de Salud Pública Palmira, Cienfuegos, Cuba

RESUMEN

La prevalencia en incremento de la diabetes mellitus suscita saturación de los servicios de Cuidados Intensivos por Cetoacidosis Diabética e incremento de la morbilidad hospitalaria. El uso intravenoso en infusión continua de Insulina es un procedimiento sustituible si se dispone de la evidencia científica necesaria para su actualización.

Objetivo. Analizar la evidencia científica disponible sobre las características farmacológicas de los análogos de insulina comparada con la insulina regular para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Método: Se realizó una revisión extendida desde 2012 hasta 2022, basado en la experticia de los autores. Los criterios de búsqueda, selección y el acceso a bases de datos y fuentes indexadas Cochrane Library, SciELO, Lilacs, PubMed, Hinari, MEDLINE, ScienceDirect, Elsevier permitió citar 35 investigaciones (85.71% actualización) y

redactar con metodología cualitativa, enfoque histórico-lógico, análisis-síntesis el documento final.

Desarrollo: Se presentan las indicaciones de la insulina y sus análogos, formulaciones disponibles, diferencias de la vía de administración según la situación clínica del paciente, reacciones adversas. Se evidencia que el desarrollo de análogos semeja mejor la secreción endógena de insulina, con diferencias farmacocinéticas y de seguridad que permite mejorar las metas en el control glucémico.

Conclusiones: Los análogos de insulina de acción rápida son mejor opción terapéutica para considerar en los protocolos de actuación para el manejo de cetoacidosis diabética no complicada.

Palabras clave: diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, insulina y sus análogos, efectividad, seguridad.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la insulina en Toronto, Canadá hace 100 años revolucionó el tratamiento de las personas con diabetes mellitus, particularmente los que padecían tipo 1. Esta condición metabólica se caracteriza por ser heterogénea, de origen multifactorial, genético - ambiental donde la hiperglucemia crónica es la expresión bioquímica más conocida. En el presente siglo, la enfermedad ha tenido una explosión como enfermedad crónica no trasmisible debido al rápido y progresivo incremento de sus tasas, siendo su prevalencia global la que ha suscitado saturación en las hospitalizaciones en Cuidados Intensivos por Cetoacidosis Diabética. ⁽¹⁾

La cetoacidosis diabética (CAD) es una de las complicaciones más graves que se observa en los pacientes diabéticos. Para los pacientes menores de 24 años se comporta como la causa principal de muerte debido al edema cerebral al que evoluciona. ⁽²⁾ Las mayores tasas de morbilidad muestran una frecuencia del 30% con más de 140 000 hospitalizaciones por año. La mortalidad oscila del 1 al 5% y afecta sobre todo a pacientes con comorbilidades asociadas. No obstante, con los avances en la tecnología, la mortalidad ha disminuido significativamente en los últimos 20 años. ⁽³⁾

El diagnóstico certero, el tratamiento temprano y el seguimiento posterior del control metabólico estricto, son pilares en la conducta que aminoran el tiempo de rescate del paciente del cuadro de descompensación ⁽⁴⁾. Los objetivos terapéuticos del manejo incluyen restauración del volumen circulante, prevención y/o corrección de anomalías electrolíticas, reducción gradual de la glucosa sérica y corrección de la osmolaridad mediante la terapia con insulina, además de la identificación y el tratamiento de cualquier evento precipitante subyacente. ⁽⁵⁾

En la terapia estándar de la CAD el elemento primordial es la administración de insulina regular en infusión intravenosa (IV) continua, incluso en los sujetos con la denominada cetoacidosis diabética euglucémica. Se inicia inmediatamente, a menos que haya evidencia de hipovolemia severa o hipopotasemia hasta

la resolución del cuadro agudo. ⁽⁶⁾ Dicha terapia demanda de la admisión del paciente en unidad de cuidados intensivos para su monitorización, lo cual complejiza el costo del tratamiento y el manejo de la atención médica. Esto impone altos costos de hospitalización y en pacientes no complicados gastos innecesarios. ⁽⁷⁾ Estudios revelan que el costo promedio del tratamiento de un episodio de CAD en un paciente adulto es de 2064 euros por día comparado con la estancia en sala general con un costo de 428 euros por día. ⁽⁵⁾

En las últimas dos décadas las estadísticas en Cuba reflejan incremento preocupante en la incidencia de ingresos hospitalarios por CAD que responden a las modificaciones del panorama mundial. Entre los factores implicados se exponen los psicosociales, culturales y económicos que a menudo limitan el acceso a la insulina en la atención médica extrahospitalaria, causando un creciente impacto en la salud asociado a la morbilidad. ⁽⁸⁾ Al respecto, la comunidad científica se ha pronunciado por el interés creciente en protocolizar un tratamiento seguro para pacientes con CAD fuera de la UCI planteando un manejo con análogos de insulina de acción rápida subcutánea (SC) como alternativa.

La inobservancia de estudios al respecto que pudiera mitigar la admisión innecesaria en Cuidados Intensivos de pacientes con CAD no complicados y la necesidad de revisión del tema con la mejor evidencia científica en el contexto actual desde la Atención Primaria, son argumentos que sustentan la investigación. El presente artículo de revisión analiza la evidencia científica disponible sobre las características farmacológicas y la efectividad de los análogos de insulina comparada con la insulina regular para el manejo de la cetoacidosis diabética, alternativa de tratamiento que el médico de emergencia debe considerar frente a un paciente no complicado.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda de artículos y revisión disponibles sobre análogos de la insulina en el primer trimestre de 2022. La



ejecutaron médicos especialistas en Medicina General Integral y Farmacología, con más de 20 años de experiencia asistencial y basada en la experticia de los autores. Se definieron los siguientes criterios de búsqueda: ensayos clínicos controlados, metaanálisis, revisiones sistemáticas, artículos originales, reportes de casos y guías de manejo de la diabetes de los últimos 10 años diseñados por diferentes Sociedades de Endocrinología, Medicina Interna y Medicina de Emergencia en grupos de trabajo en América Latina y otras partes del Mundo.

La búsqueda extendida abarcó desde el 2012 a 2022, los descriptores fueron los siguientes: cetoacidosis diabética, análogos de la insulina, insulina intravenosa, insulina subcutánea. Se emplearon los booleanos "AND" para combinación de descriptores y "OR", para la búsqueda de fuentes relacionadas y secundarias disponibles. El acceso a bases de datos y fuentes de información en salud indexadas en Scopus, Cochrane Library, SciELO, Lilacs, PubMed, Hinari, MEDLINE y en editoriales como ScienceDirect, Elsevier, permitió localizar 78 publicaciones en español, inglés y portugués. En la selección (35 trabajos) que cumplieron con los criterios antes mencionados: evidencias actualizadas de los últimos 5 años (85.71%)

Extracción e información. A partir de la estrategia de búsqueda se identificaron publicaciones de acceso gratuito y se descargaron los artículos que cumplieron con los criterios de selección. La información se organizó en una matriz de datos, con información sobre: año, país de publicación, revista, volumen, características de la población estudiada, principales hallazgos o resultados del estudio y dirección URL/Doi. Para la gestión bibliográfica se utilizó el programa Mendeley v19.1.4.

En la redacción del documento final se empleó la metodología cualitativa, con enfoque histórico-lógico, análisis-síntesis, diferentes protocolos de actuación y su plausibilidad en el contexto ecuatoriano, siendo necesario en su descripción los contenidos: cetoacidosis diabética, diferencias farmacológicas e indicaciones de la Insulina y sus análogos, dosificación, vía de administración según la

situación clínica del paciente y las formulaciones disponibles.

DESARROLLO

La cetoacidosis diabética se caracteriza por ser un disturbio catabólico crítico en el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos, consecuencia de una deficiencia relativa o absoluta de insulina. En ello concomita la elevación de hormonas contrarreguladoras tales como el glucagón, hormona de crecimiento, catecolaminas, glucocorticoides y citoquinas ⁽²⁾ que aumentan la producción hepática de glucosa y resistencia a la insulina periférica y hepática ⁽⁹⁾ que resulta en la tríada de hiperglucemia, acidosis metabólica y cetosis (niveles elevados de cetonas) en sangre u orina. ⁽¹⁰⁾ Por ello, estos pacientes requieren tratamiento con insulina.

Los objetivos terapéuticos de su manejo incluyen la optimización del estado del volumen, hiperglucemia y cetoacidosis, alteraciones electrolíticas y determinar las causas o factores precipitantes del cuadro. La administración de insulina es lo apropiado para los pacientes con cetoacidosis. La infusión de insulina inhibe la lipólisis y la gluconeogénesis totalmente y produce una estimulación casi máxima de la aportación de glucosa. En la CAD la deshidratación y el desequilibrio electrolítico debe ser evaluado y corregido apropiadamente. ⁽¹¹⁾

La velocidad inicial de la administración IV de insulina debe ser a un ritmo recomendado de disminución de la glucosa de 100-125 mg/dl/h, para evitar consecuencias neurológicas por una rápida reducción de la tonicidad y del edema intracelular. El objetivo o meta de glucemia oscila entre 140-180 mg/dl. ^(11,12)

Los criterios de resolución para CAD son: Glucosa menor a 250mg/dl, pH por encima de 7.35, bicarbonato sérico por encima de 18mEq/L, anión GAP normal. La vida media de la insulina humana regular es 10-30 minutos, si la infusión de insulina es suspendida de manera repentina, el paciente tiene riesgo de recaer en CAD, por lo tanto la infusión de insulina debe de continuarse de 2-4 horas posteriores a la aplicación del régimen de



insulina subcutánea de mantenimiento. Para paciente con DM de reciente diagnóstico o que previamente no utilizaban régimen de insulina pueden iniciar con dosis total a 0.5-0.7UI/Kg de análogos de insulina de acción prolongada o insulina de acción intermedia NPH. ⁽¹²⁾

Diferencias farmacológicas (formulaciones disponibles, diferencias entre la administración IV y SC, reacciones adversas). La vía intravenosa es la de primera elección dado su rápido inicio de acción administrada y al corto tiempo de vida media (aproximadamente 10 minutos), haciendo posible una mejor titulación, alcanzar la ventana terapéutica en el menor tiempo y de esta manera evitar cualquier retraso en la acción como se vería al usarse la insulina regular como inyección SC o intramuscular, siendo por ambas vía su absorción mucho más lenta, el inicio de acción posterior a la hora de la inyección, y su duración o tiempo de acción de 4 a 6 horas. ^(13,14) Sin embargo, con el uso de insulina regular IV se reporta un mayor costo hospitalario y altos requerimientos.

Cuando se administra por vía IV, el uso de alguno de los diversos dispositivos médicos para monitoreo de la glucemia es mandatorio, para ajustar la infusión de insulina y prevenir hipoglucemias, evento adverso y riesgo principal de su empleo por esta vía. Con su empleo la resolución de la cetoacidosis es en promedio entre 10 a 18 horas. ⁽¹⁵⁾

Con la creación de los nuevos análogos de la insulina humana con inicio de acción rápida, muchos estudios han propuesto como alternativas efectivas al uso de insulina regular en el tratamiento de la diabetes y con ello, en complicaciones agudas como la cetoacidosis diabética. Su administración vía SC cada 1 o 2 horas, iniciando como bolo a dosis de 0.2 a 0.3 U/kg seguidos de 0.1 a 0.2U/kg cada 1 a 2 horas, respectivamente, hasta la resolución del cuadro de cetoacidosis diabética. ^(14, 16,17)

Entre los preparados de insulina que se clasifican de acuerdo con la duración de su acción se encuentran los preparados de acción corta. Dentro de esta categoría generalmente se hace una distinción entre la insulina regular y sus análogos que son los de acción muy rápida (aspártica, glulisina, lispro). La insulina

regular o cristalina es una insulina de corta acción, soluble, contiene zinc, forma hexámeros y tiene la misma secuencia de aminoácidos que la insulina humana endógena. ^(9,18)

Para modificar la absorción y el perfil farmacocinético de la insulina se utilizan dos enfoques: el primero se basa en formulaciones que reduzcan la absorción después de la inyección subcutánea; el otro consiste en alterar la secuencia de aminoácidos o la estructura proteica de la insulina humana para que retenga la capacidad de unirse al receptor de insulina, pero su comportamiento en solución o después de la inyección, se acelere o se prolongue, en comparación con la insulina regular. La cinética de la acción de la insulina varía mucho entre los individuos e incluso en un mismo individuo con dosis repetidas. El tiempo para alcanzar el pico del efecto hipoglucémico y los niveles de insulina pueden variar hasta 50%, en parte debido a las grandes variaciones en el índice de absorción subcutánea. Existen varios algoritmos para iniciar y titular la dosis de insulina IV empleando las bombas de infusión continua. ⁽¹⁸⁾

Las moléculas de insulina regular se asocian como hexámeros en solución acuosa a pH neutro, y esta agregación desacelera la absorción después de la inyección subcutánea. Los análogos de insulina de acción corta son absorbidos de los sitios subcutáneos más rápidamente que la insulina regular. El perfil tiempo- acción de estos análogos administrados por vía SC es similar para todos y superior en eficacia para reducir la glucosa circulante respecto al que produce la insulina regular; una de las diferencias fundamentales del perfil farmacocinético. ^(18, 19)

Efectos adversos de la farmacoterapia con insulina IV y SC.

Debido a que la insulina es el agente reductor más potente de la glucosa se asocia con mayor riesgo a desarrollar hipoglucemias, aumento de peso y constituye un factor limitante para el cumplimiento de las metas glucémicas. ⁽²⁰⁾ La hipoglucemia afecta la calidad de vida, se asocia a depresión,



cambios cognitivos y riesgos cardiovasculares.⁽²¹⁾ En pacientes hospitalizados con hiperglucemia tratados con insulina IV se deben de identificar los factores asociados con el riesgo de hipoglucemias pues esta condición constituye un riesgo de complicaciones cardiovasculares y prolonga la estancia hospitalaria.⁽²²⁾ Además, refleja la severidad de la condición del paciente y la presencia de múltiples comorbilidades.⁽²³⁾

Aunque los análogos de la insulina tienen un perfil de efectos adversos similar al de la insulina humana regular, siendo la hipoglucemia el más frecuente. Algunos ensayos clínicos han demostrado que la incidencia de hipoglucemias puede disminuir hasta en un 12% con el uso de este análogo de insulina en comparación con la insulina humana regular. El máximo beneficio se ha observado en la disminución de las hipoglucemias nocturnas. Como cabe esperar en base a los conocimientos farmacocinéticos, las hipoglucemias que se producen son más frecuentes a los 90 minutos de la ingesta de alimentos, mientras que con la insulina humana regular estos episodios se retardan mucho más en el tiempo.⁽²⁴⁾

En las situaciones de hipoglucemia como la CAD, las evidencias científicas demuestran la superioridad del perfil farmacocinético de los análogos de la insulina de acción corta por vía SC en relación con la administración de insulina regular por vía IV. En la mayoría de los pacientes con CAD, las concentraciones de glucosa en sangre caen casi 10% por hora con el uso de insulina IV; la acidosis demora más en corregirse. A medida que el tratamiento avanza, a menudo se hace necesario administrar glucosa junto con la insulina no sólo para prevenir la hipoglucemia sino además para permitir la eliminación de todas las cetosas. Los pacientes con un estado de hiperglucemia hiperosmolar no cetósica pueden ser más sensibles a la insulina que aquellos que tienen cetoacidosis.⁽²⁵⁾

Los análogos de insulina de acción corta tienen índices de hipoglucemia más bajos y producen una mejoría en los niveles de aclaramiento plasmático modesto en comparación con la insulina regular pues son

absorbidos de los sitios subcutáneos más rápidamente que la insulina regular.⁽²⁶⁾

La inmunogenicidad de la insulina lispro se ha estudiado con detalle. Existen al menos 4 ensayos clínicos que incluyen en conjunto a 317 pacientes con diabetes tipo 1 y 291 pacientes con diabetes tipo 2 previamente tratados con insulina humana regular. Todos los pacientes fueron aleatorizados para recibir insulina humana regular o insulina lispro por espacio de un año. Al final del estudio se determinaron los niveles de anticuerpos anti-insulina. No se demostró diferencia estadísticamente significativa entre el nivel circulante de anticuerpos entre los pacientes que recibieron ambos tipos de insulinas.⁽²⁷⁾ En lo concerniente al perfil lipídico y al aumento de peso los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han evidenciado diferencias al comparar la insulina humana regular con la insulina lispro.⁽²⁸⁾

En pacientes diabéticos donde se requiera más de 2 unidades / kilo / día de insulina para optimizar el control metabólico, debe explorarse la coexistencia de alteraciones inmunológicas específicas que alteren la acción de la insulina.^(27,28) Ndebele⁽¹⁰⁾ registra en su artículo como es conocido desde el año 1996 por Henrichs y cols., la eficacia de la insulina lispro (1,5 U/kg) para normalizar los niveles de glucemia en una paciente que recibía 235 unidades (3 U/kg) de insulina humana regular endovenosa por día debido a la incapacidad de las inyecciones subcutáneas de esta insulina para evitar la cetogénesis. Algunos reportes actuales sugieren que la insulina lispro puede constituir una alternativa terapéutica viable en el tratamiento de los síndromes de insulina-resistencia extrema causados por anticuerpos anti-insulina.^(15,21,28)

Beneficios adicionales de los análogos de insulina

La utilidad clínica de los análogos de la insulina reside predominantemente en el tratamiento de la hiperglucemia postprandial, dado su rápida absorción, su inicio de acción precoz y la corta duración de su efecto hipoglucemiante cuando se le compara con la insulina humana regular.⁽²⁷⁾



A pesar de que la insulina lispro, por ejemplo, cuenta con indicaciones clínicas específicas, ante la evidencia de que se dispone en la actualidad, las ventajas de su uso sobre la insulina humana regular parecen limitarse a la comodidad que supone la posibilidad de la administración preprandial inmediata y a la mejoría del control metabólico observado en pacientes tratados mediante infusión subcutánea continua. ^(25,28)

La aplicación de análogos de insulina de acción prolongada en las primeras horas del diagnóstico de CAD es atractiva por múltiples razones. Entre los efectos benéficos observados destacan la reducción en el tiempo de alivio del cuadro y menor incidencia de hiperglucemia de rebote. La hiperglucemia de rebote, definida por una glucemia > 180 mg/dl en las primeras 24 horas tras el retiro de la infusión IV de insulina, se observa en la transición hacia la aplicación del esquema subcutáneo una vez remitido el cuadro de la cetoacidosis diabética. ^(20,29)

En general, estas insulinas análogas han venido a complementar el arsenal terapéutico tanto en el tratamiento a largo plazo como el tratamiento de cuadros de hiperglucemias. El inicio de acción sucede entre los 5-15 minutos, máximo 25 minutos de ser administrada (Vs 50 minutos a 1 hora de la regular), el pico máximo de acción está entre 45 a 75 minutos (Vs 2-3 horas de la regular), y su efecto de duración es de 3- 4 horas. ⁽²⁹⁾

Las insulinas análogas de acción corta han permitido mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes, debido a la disminución de efectos adversos y permite al paciente alcanzar una mejor concentración de glucosa. Son efectivos, seguros y asociados con menos hipoglucemia, menor ganancia de peso comparado con las insulinas humanas, menor estancia hospitalaria, un manejo ambulatorio sin requerimiento de dosificación sistemática de glucosa capilar o central con mejor control glucémico a corto plazo. ⁽⁹⁾

Estudios controlados han demostrado que la terapia con insulina en dosis bajas es efectiva independientemente de la vía de administración. La vía intravenosa es la de primera elección dado su rápido inicio de acción y el corto tiempo de vida media,

haciendo posible una mejor titulación. De esta manera, se evita cualquier retraso en la acción como se vería al usarse la insulina regular por vía subcutánea o intramuscular que su absorción es mucho más lenta, al igual que su inicio de acción. ⁽⁷⁾

Con la creación de los nuevos análogos de insulina humana con inicio de acción rápida por vía SC, muchos estudios han propuesto como alternativas válidas y efectivas al uso de insulina intravenosa regular para el tratamiento de cetoacidosis no complicada. La ventaja es que este tratamiento puede realizarse en una sala de medicina general o sala de emergencia sin la necesidad de monitorización constante del paciente y sería una manera valiosa de disminuir los costos de atención médica y de obviar la necesidad de admisiones en UCI. ⁽³⁰⁾

En las revisiones de Bunn y Leonid Barski ^(31, 32) se demuestran la seguridad y efectividad relativas en el uso de un análogo de acción corta por vía SC durante la infusión intravenosa de insulina, dicho proceder evidencia ser seguro pues el número de eventos hipoglucémicos difiere del proceder convencional de insulina regular IV, así como aporta la ventaja de mayor control metabólico del paciente en menor tiempo con reducción de su estancia hospitalaria a 2 días.

En otro estudio aleatorizado, cruzado y multicéntrico con 113 pacientes se halló que los valores de glucemia en la primera y segunda hora postprandiales eran más bajos con insulina lispro. Así mismo, los pacientes que recibieron como terapia el análogo de insulina presentó una menor variabilidad de la glucemia durante el día. ⁽³³⁾ Además, el uso de este análogo de insulina se asocia a una disminución de los episodios de hipoglucemia en pacientes que siguen este tipo de terapia. ⁽³⁴⁾

Aunque se ha sugerido que la insulina lispro podría ser la insulina ideal para los pacientes que utilizan terapia con bomba de insulina, existe evidencia de que, en los sujetos con falta de reconocimiento de las hipoglucemias, la insulina lispro puede producir un aumento en el número de episodios de hipoglucemia y un empeoramiento del control metabólico. ^(32,33)

Vincent M, Nobécourt E ⁽³⁵⁾ realizan una revisión donde registran cuatro estudios aleatorizados pequeños con un total de 156 pacientes (3 estudios en pacientes adultos y 1 pediátrico) que comparan directamente a la insulina lispro cada 1 o 2 horas con la insulina regular en infusión intravenosa. En el mismo observan en todos los estudios que el tiempo promedio hasta la resolución de la cetoacidosis fue similar en ambos grupos (lispro 10, 12 y 15 horas, insulina regular 11, 11 y 13 horas), siendo similares entre los grupos la dosis total de insulina requerida (84 IU vs 98 IU (P = 0.22), 62 IU vs 65 IU y 100 IU vs 104 IU) para la insulina lispro SC y la insulina regular IV respectivamente. El número de episodios de hipoglicemia (solo 2 episodios en el grupo de insulina lispro SC y 3 episodios en el grupo de insulina regular IV, todos de severidad leve) y no hubo complicaciones severas o recurrencia de las cetoacidosis documentadas. Para el análisis estadístico las Pruebas utilizados fueron la prueba de Chi cuadrado. Los investigadores concluyen que, en pacientes con cetoacidosis leve y moderada, la inyección subcutánea de insulina lispro cada 1 o 2 horas ofrece una alternativa confiable a la infusión intravenosa continua de insulina regular.

El plan de tratamiento de cualquier hospital para CAD debe incluir criterios estándar para iniciar e interrumpir una infusión de insulina. Debido a que los efectos secundarios a largo plazo son tan severos y significativos, la prevención de CAD es crítica.

CONCLUSIÓN

A pesar de sus particularidades farmacocinéticas y aplicaciones clínicas específicas, no ha sido posible demostrar que los análogos de insulina de acción corta SC sean más eficaces que la insulina humana regular IV para mejorar el control metabólico del paciente diabético. Las evidencias científicas resaltan que los análogos de insulina de acción corta por vía subcutánea son una opción terapéutica para considerar en los protocolos de actuación teniendo en cuenta su efectividad, seguridad, conveniencia y costo efectividad para el manejo integral del paciente con cetoacidosis

diabética no complicada en casos leves y moderados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira, J., Facal, J. (2020, julio). Manejo diagnóstico y terapéutico de la cetoacidosis diabética. *Tendencias en medicina*, N° 56, 103–112. http://www.researchgate.net/publication/344243308_Manejo_diagnostico_y_terapeutico_de_la_cetoacidosis_diabetica
2. Santo Domingo DN. Protocolo de atención para el manejo de la cetoacidosis diabética en adultos. República Dominicana. [Internet]. 2018 [citado 2022 Sep 20]. Disponible en: <https://repositorio.msp.gob.do/bitstream/handle/123456789/889/ProtocoloAtencionManejoCetoacidosisDiabeticaenAdultos.pdf?sequence=1>
3. Galm, B. P., Bagshaw, S. M., & Senior, P. A. (2019). Acute management of diabetic ketoacidosis in adults at 3 teaching hospitals in Canada: A multicentre, retrospective cohort study. *Canadian Journal of Diabetes*, 43(5), 309-315.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2018.11.003>
4. Bayas M, Rivera J, Samaniego E, Asadobay P. (2020). Mortalidad en pacientes diabéticos hospitalizados en el Hospital de Puyo, provincia Pastaza, Ecuador. *Medisur vol18 no1 Cienfuegos ene-feb 2020.*, 104–111.
5. Dhatariya, Ketan K., Glaser, N. S., Codner, E., & Umpierrez, G. E. (2020). Diabetic ketoacidosis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 6(1), 40. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0165-1>
6. Karslioglu French, E., Donihi, A. C., & Korytkowski, M. T. (2019). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 365, l1114. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1114>
7. Gosmanov, A. R. (2022). Diabetic Ketoacidosis. En D. R.-W. Rick Kellerman, *Conn's Current Therapy 2022 (1st Edition)*

- ed., págs. 311-315). Elsevier. Obtenido de <https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20220054994>
8. Suarez G. Factores de riesgo de cetoacidosis diabética [Internet]. [Guayaquil]: Universidad de Guayaquil; 2018 [cited 2022 Jan 12]. Available from: http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/re dug/31236/1/CD_2652-SUAREZVIZUETA GEOVANNY RAFAEL.pdf
 9. Montero Jiménez JG, Villegas Barakat M, Carvajal Solórzano ML. Conceptos Actuales de la Terapia Con Insulina. Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos [Internet]. 2022 [citado 2022 Sep 20];6(3):65-78. Disponible en: <https://www.revistacienciaysalud.ac.cr/o js/index.php/cienciaysalud/article/downl oad/416/538>
 10. Ndebele, N. F. M., & Naidoo, M. (2018). The management of diabetic ketoacidosis at a rural regional hospital in KwaZulu-Natal. African journal of primary health care & family medicine, 10(1). <https://doi.org/10.4102/phcfm.v10i1.16 12>
 11. Rozas Moreno PJ, Merchante Alfaro A, Gorgojo Martínez JJ. Simplificación en el tratamiento con insulina en personas con DM2. [Internet]. 2022 [citado 2022 Sep 20]. Disponible en: <https://elmedicointeractivo.com/wp- content/uploads/2022/06/192EEB1.pdf>
 12. American Diabetes Association. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities Standard of Care in Diabetes 2020 ADA. Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S37-S47. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc20-S004>
 13. Lavin, Norman. Manual of Endocrinology and Metabolism. 5th Ed. England: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2018
 14. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Med Clin North Am. 2017;101(3):587-606. doi:10.1016/j.mcna.2016.12.011
 15. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care 44. Supplement 1 (2021): S111-S124.
 16. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. Diabetes Care 2004;27(8):1873-8.
 17. Benoit SR, Hora I, Pasquel F, et al. Trends in Emergency Department Visits and Inpatient Admissions for Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes in the U.S., 2006-2015. Diabetes Care 2020;43:1057-1064
 18. Andrade-Castellanos CA. Cetoacidosis diabética: puesta al día. Medicina Interna de México [Internet]. 2022 [citado 2022 Ago 31];38(3):634-641. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medi ntmex/mim-2022/mim223o.pdf>
 19. Rodríguez González P. Actuaciones terapéuticas frente a la cetoacidosis diabética. NPunto Vol. III Número 29. Agosto 2020: 27-42. Disponible en: <https://www.npunto.es/content/src/pdf- articulo/5f33c5fd33911art2.pdf>
 20. Ramírez PAR, Ramírez PJF, Borrell ZJC. Interacciones medicamentosas como un problema de salud imperceptible en la población. Rev Cubana Med Gen Integr. 2020;36(1):1-15.
 21. Ramírez Pérez, AR, Furones-Mourelle, JA, Ramos Cedeño, AM, Ramírez Pérez, JF, & Valladares Más, FC. (2021). Polypharmacy and pharmacotherapeutic complexity in patients from nursing homes in Cienfuegos. Revista Habanera de Ciencias Médicas, 20(3), e3643. Epub 16 de junio de 2021. Recuperado en 20 de septiembre de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci _arttext&pid=S1729- 519X2021000300014&lng=es&tlng=en.
 22. Jiménez-Montero JG, Hernández-Saborío I, Cob-Sánchez A. Severe Hypoglycemia in an Emergency Department of a General Hospital in Costa Rica. Diabetes Complications. 2019; 3(2): 1-5.
 23. Ramírez Pérez, A., Ramírez Pérez, J., & Borrell Zayas, J. (2019). Polifarmacia e

- interacciones medicamentosas potenciales en el adulto mayor, una polémica en la prescripción. *Revista Cubana de Farmacia*, 52(2). Recuperado de <http://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/335>
24. Rodríguez González, P. (2020). Actuaciones terapéuticas frente a la cetoacidosis diabética. *ACTUACIONES TERAPÉUTICAS FRENTE A LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA*, 130(130), 1-130.
 25. Elizondo, D. S. P., Morales, K. P. C., & Fernández, R. V. (2022). Manejo de la cetoacidosis diabética. *Revista Médica Sinergia*, 7(07).
 26. Gómez-Medina, A. M., Yepes-Cortés, C. A., Duarte-Osorio, A., Henao-Carrillo, D., Jaramillo-Parra, P., Stephens-Leal, I., ... & Botero-Arango, J. F. (2022). Consenso para el uso de monitoreo de glucosa flash en la población adulta colombiana con diabetes mellitus tipo 1 y 2. *Acta Médica Colombiana*, 47(2).
 27. Luna Alfaro, P. J. (2020). Eficacia y seguridad de insulina análoga de acción rápida subcutánea comparada con insulina rápida en infusión intravenosa en pacientes con cetoacidosis diabética leve y moderada atendidos en el hospital Víctor Lazarte Echegaray. 2020-2021, Trujillo.
 28. Garnica-Cuéllar, JC, Lavalle-González FJ, Magaña-Serrano JA, Almeda-Valdés P, Cetina-Canto JA, Chávez Iñíguez JS, et al. (2022). Documento de consenso sobre el uso de los iSGLT2 en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Gaceta médica de México*, 158(spe), 1-14. Epub 16 de mayo de 2022. <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000596>
 29. Hernández Colin I. Calidad de vida del adulto mayor con cetoacidosis diabética en el Hospital General de Zona Número 24 del Instituto Mexicano del Seguro Social: Universidad Veracruzana; 2022 [citado 2022 Ago 25]. Disponible en: <https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/1944/51975/HernandezColinIvan.pdf?sequence=1>
 30. Razavi, Z., Maher, S., & Fredmal, J. (2018). Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine*, 61(2), 267-274. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1635-z>
 31. Bunn, S., & Halm, M. Long-Acting Insulin on the Road to Recovery With Diabetic Ketoacidosis. *American Journal of Critical Care*. (2016);25(3):277-280. doi:10.4037/ajcc2016681
 32. Leonid Barski, Louisen Kezerle, Lior Zeller. New approachesto the use of insulin in patients with diabetic ketoacidosis. *European Journal of internal Medicine* (2013) 24, 213-216. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.01.014>
 33. Padilla Elizondo DS, Chaves Morales KP, Vargas Fernández R. Manejo de la cetoacidosis diabética. *Rev.méd. sinergia*. [Internet]. 2022 [citado 2022 Sep 20];7(7):e864. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/864>
 34. 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; 41 (9): 1870-1877. doi: 10.2337/dc17-1583.
 35. Vincent M, Nobécourt E. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin lispro: A review of the current evidence from clinical studies. *Diabetes & Metabolism* 39 (2013) 299-305.