



# MANEJO DE LAS CRISIS GLUCÉMICAS EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADA EN EVIDENCIAS

MANAGEMENT OF GLYCEMIC CRISES IN ADULT PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: EVIDENCE-BASED CLINICAL PRACTICE GUIDELINE CLINICAL

Helard Andrés Manrique Hurtado<sup>1,a</sup>, Fradis Eriberto Gil-Olivares<sup>2,b</sup>, Luis Castillo-Bravo<sup>3,c</sup>, Laura Perez-Tazzo<sup>2,b</sup>, Giovanni Carel Campomanes-Espinoza<sup>4,b</sup>, Karina Aliaga-Llerena<sup>2,d</sup>, José Humbert Lagos-Cabrera<sup>5,b</sup>, Alfredo Aguilar-Cartagena<sup>6,b</sup>, Guillermo E. Umpierrez<sup>7,a</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** El artículo resume el proceso de elaboración de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para el manejo de las crisis glucémicas en pacientes adultos con diabetes mellitus de la Red de Clínicas AUNA. **Métodos:** Las preguntas PICO fueron priorizadas por el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) luego de lo cual se concluyó en trabajar 10 preguntas PICO. Para dar respuesta a las preguntas se realizó una búsqueda sistemática de GPC, revisiones sistemáticas y estudios primarios. Se utilizó la metodología "GRADE-Adolopment" y los lineamientos de la normativa nacional para la formulación de recomendaciones. **Resultados:** Se formularon 10 recomendaciones (nueve fuertes y una débil), 18 puntos de buena práctica clínica, dos flujogramas para el manejo (uno para el diagnóstico y el otro para el tratamiento de crisis glucémicas), 5 tablas resumen sobre el manejo y 1 tabla para la vigilancia y seguimiento. Los temas que abarcaron las recomendaciones para el manejo de las crisis glucémicas fueron: crisis hiperglucémicas (evaluación de hemoglobina glucosilada; evaluación de b-hidroxitirato; tratamiento con insulina, potasio, cloruro de sodio 0.9%, fósforo y bicarbonato de sodio) y crisis hipoglucémicas (administración de carbohidratos, monitoreo y programa educativo para evitar el reingreso). **Conclusiones:** El presente artículo resume la metodología y las recomendaciones basadas en evidencia de la GPC para el manejo de la crisis glucémica en pacientes con diabetes mellitus de la Red de Clínicas AUNA.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus; Guía de práctica clínica; Manejo de la enfermedad; Hipoglucemia; Hiperglucemia (fuente: DeCS BIREME).

## ABSTRACT

**Introduction:** The manuscript summarizes the process of elaboration of the Clinical Practice Guide (CPG) for the management of glycemic crises in adult patients with diabetes mellitus of the AUNA Clinic Network. A multidisciplinary team of medical assistants and methodologists carried out the development of the CPG and then there was an external review by a specialist in the field. **Methods:** The Elaboration Group of the CPG (GEG) concluded on 10 PICO questions. A systematic search for CPG, systematic reviews and primary studies was carried out to answer these PICO questions. To make recommendations we used the "GRADE-Adolopment" methodology and the guidelines of the national regulations. **Results:** Ten recommendations were made (nine strong and one weak), 18 points of good clinical practice and two flowcharts for management (one for diagnosis and the other for the treatment of glycemic crises), 04 consensus tables on management and 01 table for surveillance and monitoring. The topics covered by the recommendations for the management of glycemic crises were hyperglycemic crises (glycosylated hemoglobin evaluation; b-hydroxybutyrate evaluation; insulin, potassium, 0.9% sodium chloride, phosphorus, sodium bicarbonate treatments) and hypoglycemic crises (carbohydrate administration, monitoring, educational program to avoid reentry). **Conclusions:** This article summarizes the methodology and evidence-based recommendations of the CPG for the management of glycemic crisis in patients with diabetes mellitus in AUNA.

**Key words:** Diabetes mellitus; Clinical Practice Guideline; Disease management; Hypoglycemia; Hyperglycemia (source: MeSH NLM).

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología, AUNA, Lima-Perú.

<sup>2</sup> Unidad de Guías de Práctica Clínica, AUNA, Lima-Perú.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Intensiva, AUNA, Lima-Perú.

<sup>4</sup> Servicio de Laboratorio, AUNA, Lima-Perú.

<sup>5</sup> Dirección Científica Académica, AUNA, Lima-Perú.

<sup>6</sup> Division of Endocrinology, Metabolism and Lipids, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Emory, Atlanta-EE.UU.

<sup>a</sup> Médico endocrinólogo, <sup>b</sup> Médico cirujano, <sup>c</sup> Médico internista, <sup>d</sup> Médico oncólogo.

**Citar como:** Helard Andrés Manrique-Hurtado, Fradis Eriberto Gil-Olivares, Luis Castillo-Bravo, Laura Perez-Tazzo, Giovanni Carel Campomanes-Espinoza, Karina Aliaga-Llerena, José Humbert Lagos-Cabrera, Alfredo Aguilar-Cartagena, Guillermo E. Umpierrez. Manejo de las crisis glucémicas en pacientes adultos con diabetes mellitus: Guía de Práctica Clínica basada en evidencias. Rev. Fac. Med. Hum. Enero 2021; 21(1):50-64. DOI 10.25176/RFMH.v21i1.3194

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con [revista.medicina@urp.pe](mailto:revista.medicina@urp.pe)





## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad con gran impacto a nivel mundial<sup>(1,2)</sup>. Para el año 2019 se ha estimado que el 9,3% (463 millones) de la población mundial se encuentran viviendo con esta enfermedad<sup>(3)</sup>. Sus complicaciones agudas (hipoglucemias e hiperglucemias) son una causa frecuente de ingreso a los servicios de emergencias hospitalarios sobre todo en países en vías de desarrollo<sup>(4-7)</sup>.

En Perú, para el 2015 se estimó la prevalencia global de diabetes mellitus entre 6,1 - 7 %. Dentro de las emergencias glucémicas se encontró que la cetoacidosis y la hipoglucemia fueron los más comunes (21,6%) seguidos del estado hiperglucémico hiperosmolar (18,2%)<sup>(5)</sup>. En ese año se aprobó mediante R.M. 719-2015/MINSA la Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención" la cual incluía algunas recomendaciones para el manejo de las crisis glucémicas; sin embargo, en el estudio realizado por Neira-Sánchez y Germán Málaga en donde se evaluó su calidad usando el instrumento AGREE II se encontraron calificaciones menores a 60% en todos los dominios (El porcentaje en rigor en la elaboración fue de 17,71%)<sup>(8,9)</sup>.

Durante el año 2019, tomando en cuenta la necesidad de contar con Guías de Práctica Clínica basadas en la mejor evidencia científica disponible del manejo de las crisis glucémicas, AUNA propuso a su Dirección Científico Académica que a través de la Unidad de Guías de Práctica Clínica se lidere la elaboración de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para el manejo de las crisis glucémicas en pacientes adultos con diabetes mellitus.

## MÉTODOS

El proceso de elaboración de la guía de práctica clínica fue desarrollado tomando en cuenta la propuesta metodológica "GRADE-Adolopment"<sup>(10,11)</sup> y los lineamientos metodológicos de la normativa nacional<sup>(12)</sup>. La metodología GRADE-ADOLOPMENT combina las ventajas formulación de recomendaciones mediante la adopción, adaptación y formulación de novo basadas en la estrategia GRADE que incluye para cada pregunta PICO propuesta por el panel, construir un resumen de evidencia encontrada (tabla "SoF") y un trabajo de discusión con un equipo multidisciplinario denominado "De la evidencia a la recomendación"

(EtD). La estrategia ya ha sido validada por el equipo de GRADE y ha tenido aceptación en la construcción de algunas guías de práctica clínica en diferentes países y organizaciones a nivel internacional y a nivel nacional<sup>(13-17)</sup>.

### Conformación del GEG y alcance de la GPC

La elaboración de la GPC fue llevada a cabo por el Grupo Elaborador de la Guía (GEG). El GEG estuvo conformado por dos equipos: El equipo metodológico de la Unidad de GPC y el equipo de médicos del área asistencial de las especialidades de endocrinología, medicina interna, medicina intensiva y laboratorio clínico.

El GEG decidió elaborar una GPC que brinde lineamientos a los profesionales asistenciales (médicos especialistas, médicos generales y otros profesionales de la salud dentro del ámbito de sus competencias) para la atención de pacientes adultos diabéticos en los servicios de emergencias, unidades de cuidados intermedios o cuidados críticos de las clínicas de la Red AUNA.

### Formulación de Preguntas PICO, Búsqueda Sistemática y Evaluación AGREE II

Se seleccionó las preguntas PICO basadas en los criterios de priorización del GEG. El equipo de especialistas decidió durante las sesiones de panel considerar la estructura final de la pregunta. Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica relacionadas al tópico de estudio en las bases de datos Medline (vía Pubmed), TRIP Database, Excerpta Medica Database (EMBASE, vía Ovid), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y Epistemonikos sin fecha de inicio hasta el 07 de agosto del 2019. Además, se realizó la búsqueda en organismos elaboradores y recopiladores de GPC. Se evaluó la calidad metodológica mediante dos pasos: siguiendo criterios de preselección y luego se utilizó la herramienta AGREE II (<https://www.agreerust.org/>) para valorar las GPC que pasaron los criterios de preselección<sup>(18-22)</sup> (Ver tabla 1).

### Revisión, síntesis y discusión de la evidencia

Las preguntas clínicas que pudieron ser respondidas por recomendaciones de GPC que obtuvieron una calificación favorable en el instrumento AGREE II (ver tabla 1) fueron sometidas a discusión del GEG y decidir si serían o no actualizadas. Para cada una de las demás preguntas priorizadas por los especialistas, se desarrolló una búsqueda sistemática de evidencias. Para el caso de preguntas respondidas

por alguna GPC, en las que se hubiera introducido alguna modificación en su estructura, se consideró la adaptación de las estrategias de búsqueda, mientras que en el caso de las preguntas que no hubieran sido respondidas por ninguna GPC se procedió a hacer una búsqueda de novo. En todos los casos, la revisión de evidencias encontradas siguió un

proceso por pares independientes que inició con una fase de lectura de títulos y resúmenes, seguida por una fase de lectura a texto completo de las citas potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Cualquier discrepancia fue resuelta por consenso durante la sesiones del GEG.

**Tabla 1.** Evaluación de calidad metodológica de las GPC de diabetes mellitus o Crisis Glicémica.

Nº	Guía de Práctica Clínica	Dominio 1: Alcance y objetivo	Dominio 2: Participación de los implicados	Dominio 3: Rigor en la elaboración	Dominio 4: Claridad de la presentación	Dominio 5: Aplicabilidad	Dominio 6: Independencia editorial	Evaluación Global
1	Canadian Diabetes Association Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada.	76%	85%	71%	96%	61%	86%	78%
2	American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes - 2019	92%	75%	83%	89%	81%	92%	92%
3	Cenetec Diagnóstico y tratamiento de la Cetoacidosis Diabética en niños y adultos	94%	72%	65%	56%	60%	63%	75%
4	Cenetec Diagnóstico y tratamiento del Estado Hiperglucémico Hiperosmolar en adultos con Diabetes Mellitus tipo 2	100%	81%	71%	58%	63%	71%	75%
5	NICE Type 1 diabetes in adults: Diagnosis and management	75%	81%	71%	58%	67%	96%	83%

Fuente: Elaboración propia.

### Formulación y Graduación de las Recomendaciones

La formulación de las recomendaciones se llevó a cabo durante las sesiones del GEG luego de la revisión y análisis de la evidencia encontrada (ver tablas 2 y 3). Para la graduación de la recomendación (fuerza y dirección) se utilizó el sistema GRADE (<https://gradepro.org/>) que brinda 4 criterios para graduar las recomendaciones basado en la calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias así como costes y uso de recursos: fuerte a favor (Las consecuencias

deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se recomienda hacerlo), Débil a favor (Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo), Fuerte en contra (Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. No se recomienda hacerlo), Débil en contra (Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. No se sugiere hacerlo) y Buena Práctica Clínica (Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y/o estudios no evaluados sistemáticamente por el GEG).



**Tabla 2.** Recomendaciones formuladas por el GEG en casos de crisis hiperglucémica con fuerza y dirección de la recomendación.

Nº	Recomendaciones	Fuerza y dirección	Certeza en la evidencia
1	No se sugiere la evaluación de la Hb glicosilada en pacientes diabéticos con diagnóstico de hiperglucemia para el manejo agudo.	Condicional en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
2	Luego del manejo agudo de pacientes diabéticos con hiperglicemia, realizar un análisis de Hb glicosilada para el seguimiento posterior.	BPC	
3	Se recomienda la evaluación del B-hidroxibutirato en sangre en pacientes diabéticos para diagnóstico de CAD.	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
4	Considerar el monitoreo periódico (cada 4 horas hasta la resolución) del B-hidroxibutirato en sangre de pacientes diabéticos que se encuentren con CAD en fase aguda.	BPC	
5	En pacientes diabéticos con b-hidroxibutirato $\geq 1$ deben ser considerados para el descarte de CAD.	BPC	
6	Se recomienda iniciar dosis de insulina en infusión a 0.05 - 0.1 U/Kg/h	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
7	Ajustar la dosis a 25% mientras se logre una disminución en promedio de 50 mg/dL por hora.	BPC	
8	Mantener los valores de glucosa entre 140 - 180 mg/dL en pacientes diabéticos con hiperglicemia en estado crítico o no crítico.	BPC	
9	Se recomienda en pacientes adultos diabéticos con crisis hiperglicemias (CAD/EHH) con hipokalemia marcada (Potasio sérico $< 3.3$ mmol/L), agregar potasio a dosis de 10 - 20 mmol/L	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
10	Evitar la administración de Potasio, si la concentración de K es $> 5.2$ mEq/l.	BPC	
11	En pacientes adultos diabéticos con crisis hiperglicemias (CAD/EHH) con normokalemia o ligera hipokalemia (Potasio sérico entre 3.3 mmol/L a 5 mmol/L, iniciar la administración de potasio endovenoso a concentraciones de 10 - 20 mmol/L, a un máximo rango de 20 mmol/h) una vez se haya restablecido la diuresis. Teniendo precaución si el paciente presenta insuficiencia renal.	BPC	
12	Se recomienda en pacientes adultos diabéticos con crisis hiperglicémicas (CAD/EHH), administrar inicialmente NaCl 0,9% a 1000 ml/h hasta corregir el shock hipovolémico, luego NaCl 0,9% a 500 mL/h por 4 horas y continuar a 250 mL/h.	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
13	En pacientes adultos diabéticos con crisis hiperglicémicas (CAD/EHH), realizar el monitoreo continuo de la diuresis (de ser necesario colocar sonda urinaria).	BPC	
14	No se recomienda en pacientes adultos diabéticos con crisis hiperglicémicas (CAD/EHH) e hipofosfatemia no severa, la reposición de fósforo.	Fuerte en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
15	En casos de que hipofosfatemia sea severa ( $< 1$ mg / dL (0,32 mmol / l), considerar su reposición.	BPC	
16	En pacientes adultos diabéticos con crisis hiperglucémicas (CAD/EHH) e hipofosfatemia, monitorear los niveles de fósforo sérico.	BPC	
17	No se recomienda en pacientes adultos diabéticos que presentan CAD con pH $\geq 6.9$ , la administración de bicarbonato de sodio.	Fuerte en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
18	Se recomienda en pacientes adultos diabéticos que presentan CAD severa con pH $< 6.9$ o en shock, la administración de 50 mmol de bicarbonato de sodio en 200 mL de solución salina normal durante una hora y continuar cada 1 - 2 horas hasta que el pH sea $\geq 6.9$ .	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
19	En pacientes adultos diabéticos que presentan CAD severa con pH $< 6,9$ o en shock a quienes se le reponga bicarbonato de sodio, monitorear el potasio sérico.	BPC	

Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 3.** Recomendaciones formuladas por el GEG en casos de hipoglucemia con fuerza y dirección de la recomendación

N°	Recomendaciones	Fuerza y Dirección	Certeza en la evidencia
1	Tratar la hipoglucemia severa en una persona consciente en área emergencia mediante la ingesta oral de 20 g de carbohidratos, preferiblemente como tabletas de glucosa o equivalentes (ej. diluir una cuchara sopera de azúcar en 1 vaso con agua u observar el equivalente en las tablas de balance nutricional de los productos a consumir).	BPC	
2	Analizar los valores de glucemia cada 15 minutos e ingerir otros 20 g de glucosa si el nivel de glucemia permanece <4,0 mmol / L (72 mg/dL).	BPC	
3	Tratar la hipoglucemia severa en una persona inconsciente mediante la administración vía endovenosa de 25 g (4 ampollas de dextrosa al 33%) de glucosa administrados durante los 3 primeros minutos.	BPC	
4	En pacientes con hipoglucemia severa considerar un tiempo de permanencia de 24 horas como mínimo.	BPC	
5	En pacientes con hipoglucemia severa asociada a complicaciones considerar que la estancia hospitalaria podría alargarse.	BPC	
6	En pacientes con hipoglucemia severa considerar el monitoreo de la glucemia capilar cada 1-2 horas durante las primeras 6 horas.	BPC	
7	SE RECOMIENDA estandarizar un programa educativo dirigido al paciente y/o familiar mientras se mantiene el control glucémico general dirigido a evitar el reingreso por hipoglucemia	Fuente a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
8	Incluir una intervención terapéutica psico-conductual dirigido hacia los pacientes si los reingresos son recurrentes (> 3 veces al año).	BPC	

Fuente: Elaboración propia.

### Conflictos de Interés de los Participantes en el GEG

Para asegurar la integridad y confianza pública en las actividades del GEG; cada uno declaró sus conflictos de interés según el Formulario para Declaración de Conflictos de Interés del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud.

### Revisión Externa

La GPC fue evaluada por un médico endocrinólogo especialista en el tema con experticia en la elaboración de guías de práctica clínica con metodología GRADE. Se le solicitó que declare si tiene algún conflicto de interés para emitir opinión acerca de alguno de los temas revisados dentro de la GPC. Luego de la revisión se realizó una tele-reunión para poder discutir las sugerencias remitidas por el revisor externo y concluir en versión final de la guía de práctica clínica.

### Implementación, Vigilancia del cumplimiento de Recomendaciones y actualización de la GPC

La GPC fue socializada a través de reuniones internas y se creó un espacio de la página web institucional: <https://clinicadelgado.pe/guias-de-practica-clinica/>. A través de ella se puede acceder a las 2 versiones de la GPC (versión extensa y versión resumen).

Para el seguimiento de las recomendaciones se decidió escoger recomendaciones clave sobre las cuales se construyó los indicadores (ver tabla 4). Dichos indicadores serían evaluados a los 06 meses y al año posterior a la aprobación de la presente GPC.

Se decidió en la reunión del GEG que la actualización de la GPC se lleve a cabo en un plazo de 3 años contados a partir de la fecha de su publicación, o cuando se identifique información relevante que pueda modificar el sentido de las recomendaciones clínicas incluidas. Para la identificación de información relevante, se desarrollará semestralmente una



actualización de las estrategias de búsqueda de las recomendaciones.

## RECOMENDACIONES

### Crisis Hiperglucémicas

Se desarrollaron 7 preguntas con respecto a crisis hiperglucémicas. Se elaboraron 2 tablas, la primera para resumir el diagnóstico y severidad de las crisis hiperglucémicas y la segunda para establecer criterios de administración de electrolitos (ver tabla 5 y tabla 6). Además; se elaboraron dos figuras, 1 figura que incluyó el diagnóstico de las crisis glucémicas y 1 figura que incluyó el tratamiento de las crisis glucémicas (ver figura 1 y figura 2)

- **Pregunta 1: En pacientes adultos diabéticos que presentan alteraciones de la glucosa ¿Cuál es la utilidad de solicitar Hb glucosilada para el manejo de alteraciones agudas de la glucosa?**

#### Resumen de la Evidencia

La HbA1c (hemoglobina glucosilada) es una prueba utilizada para el diagnóstico y el monitoreo de la diabetes y la prediabetes<sup>(23,24)</sup>. Generalmente confiable como indicador de glucemia crónica puede ser inexacto en presencia de glóbulos rojos anormales, hemoglobinopatía u otro trastorno que afecta a los eritrocitos<sup>(25)</sup>.

Se realizó una búsqueda sistemática la cual concluyó en la revisión de 03 artículos para texto completo (no se encontró revisiones sistemáticas). Dos fueron excluidos porque no incluyeron población de pacientes diabéticos o no lo especificaron como parte del estudio<sup>(26,27)</sup>. El estudio de Magee MF. et al.2011<sup>(28)</sup>, es un estudio de cohorte en el que se analizaron 86 pacientes, de los cuales el 81% de los participantes completaron 2 visitas, el 67% completó 3 visitas donde se obtuvieron mediciones repetidas de A1C, y el 60% completó las 4 visitas. La glucemia media disminuyó de  $356 \pm 110$  mg / dl al inicio del estudio a  $183 \pm 103$  mg / dl a las 4 semanas, lo que representa una reducción promedio de 173,5 mg / dl ( $p < 0.001$  para la prueba t pareada). Hubo cero casos de hipoglucemia en el día 1 y las tasas generales de hipoglucemia fueron bajas (1,3%). Al inicio del estudio, el 50% de los valores de A1C fueron  $> 13\%$ . La media de A1C al inicio del estudio fue del

$12\% \pm 1,5\%$ . En los 46 sujetos para quienes se obtuvo A1C al inicio del estudio y a las 2 semanas, A1C había disminuido en un 0.4% en la visita de 2 semanas a  $11,6\% \pm 1,6\%$  ( $p = 0,05$  para la prueba de rango con signo de Wilcoxon).

#### De la Evidencia a la Recomendación

El GEG concluyó que el uso de HbA1c no apoya en el diagnóstico de las crisis glucémicas, aunque sí es útil para llevar el control del paciente luego de que ya haya sido estabilizado. Además, los efectos no deseables por la intervención eran triviales, la certeza de la evidencia muy baja, no encontramos estudios de costo efectividad para la intervención. Por ello, se concluyó que la fortaleza y la dirección de la recomendación sean "Condicional en Contra".

- **Pregunta 2: En pacientes adultos diabéticos que presentan alteraciones de la glucosa ¿Cuál es la utilidad de solicitar cuerpos cetónicos para el manejo de alteraciones agudas de la glucosa?**

#### Resumen de la Evidencia

En la búsqueda sistemática se encontraron dos revisiones sistemáticas<sup>(29,30)</sup>. La revisión sistemática de Brooke fue excluida porque utilizaba sangre capilar en su evaluación y el GEG consideró que debería incluirse estudios donde la toma de muestra no sea capilar. El estudio de Klocker et al. incluyó 4 estudios<sup>(31-34)</sup> los cuales fueron revisados a texto completo. En él se demostró que la prueba de hidroxibutirato en sangre en comparación con la prueba de hidroxibutirato en orina, se asocia con una frecuencia reducida de hospitalización y menor tiempo de recuperación de la cetoacidosis diabética. La prueba de cetonas en sangre también se asocia con costos más bajos y mayor satisfacción del paciente / cuidador.

#### De la Evidencia a la Recomendación

El GEG consideró importante el uso del B-hidroxibutirato en sangre en los pacientes diabéticos debido a que la evidencia respalda los beneficios de las pruebas de b-hidroxibutirato sobre las pruebas de acetoacetato de orina para reducir la frecuencia de hospitalización y reducir los costos de atención médica, detectar

la resolución de la cetosis de manera más oportuna, que se dispone de los recursos para realizar la prueba, que la intervención es aceptada por el GEG y que es factible su implementación a nivel institucional. Se concluyó como una recomendación "Fuerte

a favor". Además, se elaboró una tabla que contiene criterios para establecer diagnóstico y severidad de cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar en el cual se incluya a los cuerpos cetónicos (ver tabla 5).

**Tabla 5 .** Indicadores de proceso, estructura y resultado de la GPC Manejo de las crisis glucémicas en pacientes adultos con diabetes mellitus.

Tipo de Indicador	Indicador	Fórmula de Indicador	Valor esperado (A los 6 meses)	Meta bianual
Proceso	Porcentaje de pacientes diabéticos con crisis hiperglucémicas con evaluación de prueba de B-hidroxibutirato en sangre	Pacientes diabéticos con crisis hiperglucémicas atendidos en emergencias con resultados de prueba de B-hidroxibutirato en sangre / Total de Pacientes diabéticos con crisis hiperglucémicas atendidos en emergencias	> 60%	100%
Proceso	Porcentaje de pacientes diabéticos con crisis glucémica que hayan sido estabilizados en un tiempo máximo de 24 horas	Pacientes diabéticos con crisis glucémica que hayan sido estabilizados en un tiempo máximo de 24 horas / Total de pacientes diabéticos que hayan ingresado por crisis glucémicas	> 60%	> 80%
Proceso	Porcentaje de eventos de hipoglicemia en pacientes diabéticos que hayan ingresado por crisis hiperglucémica	Número de eventos de hipoglicemia que hayan sucedido durante el manejo de las crisis hiperglucémicas / Total de mediciones realizadas a pacientes diabéticos que hayan ingresado por crisis hiperglucémica	< 5%	< 2%
Proceso	Porcentaje de pacientes diabéticos que ingresan a emergencias por crisis hipoglicémica y han recibido el programa educativo	Paciente diabético que ingresan a emergencias por crisis glucémica y reciben el programa educativo / Total de pacientes que ingresan a emergencias por crisis glucémica	> 60%	> 80%
Resultado	Porcentaje de pacientes diabéticos que reingresan por hipoglicemia luego de haber recibido el programa educativo	Pacientes diabéticos con hipoglicemia a quienes se les brindó el programa educativo y han reingresado a emergencias en los últimos 3 meses / Total de Pacientes diabéticos con crisis hipoglicémicas atendidos en emergencias	< 20 %	< 10%

Fuente: Elaboración propia.

- **Pregunta 3: En paciente adulto con diabetes que presenta diagnóstico de Estado Hiperglucémico Hiperosmolar/ Cetoacidosis Diabética (EHH/CAD) ¿Cuál es la dosis más útil de insulina para manejar la hiperglucemia?**

#### Resumen de la Evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática que

concluyó en la revisión de 2 artículos para texto completo (no se encontró revisiones sistemáticas)<sup>(35,36)</sup>. Se excluyó el estudio de Andrade-Castellanos et al porque en la revisión a texto completo el GEG evidenció que no respondía a la pregunta PICO planteada. El estudio de Firestone et al evaluó un total de 4393 lecturas de glucosa en sangre. Para el resultado primario de eficacia, se redujo la



estancia hospitalaria de  $149,9 \pm 134,4$  a  $114,4 \pm 103,1$  hr ( $p = 0,039$ ). Hubo una disminución en la mediana de estancia hospitalaria de 102,2 horas (rango intercuartílico [RIQ], 68,8-171,4 h) en el grupo que recibió terapia altamente intensiva con insulina a 92,4 horas (IQR, 60,4–131,4hr) en el grupo que recibió terapia moderadamente intensiva con insulina ( $p < 0,001$ ). El riesgo relativo (RR) de permanecer en el hospital en el día 7 (0,51; IC 95%, 0,29–0,91;  $p = 0,022$ ) y día 14 (0,28; IC 95%, 0,080–0,97;  $p = 0,044$ ) fueron significativamente reducido por la estrategia terapia de insulina de intensidad moderada.

### De la Evidencia a la Recomendación

El GEG consideró, en base al balance de los efectos a favor de la terapia de insulina de intensidad moderada, a que hay disponibilidad y la facilidad de su implementación y que todos los participantes del GEG aceptaron la intervención, iniciar la dosis de insulina en infusión baja (0,05 - 0,1 U/Kg/h). Además, ir ajustando la dosis de insulina hasta que el paciente con crisis hiperglucémica salga del estado crítico y establezca sus niveles de glucosa. Se concluyó en una fortaleza y dirección de "Fuerte a favor".

- **Pregunta 4: En pacientes adultos con diabetes que presentan diagnóstico de EHH/CAD con valor de  $K \leq 3,3$  ¿Cuál es la dosis más útil de reposición de potasio para tratar hipokalemia?**

La búsqueda sistemática concluyó en la revisión de 10 artículos para texto completo (no se encontró revisiones sistemáticas). Todos los artículos fueron excluidos por no responder a la pregunta PICO planteada. Se trabajó con la Guía de Práctica Clínica de Canadá<sup>(18)</sup> y se revisó el estudio de Kitabchi<sup>(37)</sup> y el estudio de Chiasson<sup>(38)</sup>. En estos manuscritos se establecen dosis entre 10-40 mmol/L de administración de potasio para controlar la hipokalemia y puntos a tomar en cuenta sobre los niveles de potasio en sangre. Luego del análisis de los estudios de la GPC el GEG decidió adoptar una recomendación y además establecer 02 puntos de buenas prácticas.

### De la Evidencia a la Recomendación

El GEG concluyó en una recomendación

"fuerte a favor" de administrar potasio a dosis de 10 – 20 mmol/L si el Potasio sérico  $< 3,3$  mmol/L debido a que la intervención fue aceptada por todo el GEG, es factible de implementar y que no se requieren recursos extras para su implementación. Además, como puntos de buena práctica Clínica: evitar la administración de potasio si  $K$  es  $> 5,2$  mEq/l y detener la administración de insulina (ver tabla 6)

- **Pregunta 5: En paciente adulto con diabetes que presenta diagnóstico de EHH/CAD ¿Cuál es la dosis más útil de solución electrolítica (fluidoterapia) para tratar la alteración?**

### Resumen de la Evidencia

La búsqueda sistemática concluyó en la revisión de 04 artículos para texto completo (no se encontró revisiones sistemáticas). Todos los artículos fueron excluidos por no responder a la pregunta PICO planteada. La evidencia se obtuvo de la Guía de Práctica Clínica de Canadá<sup>(18)</sup> y la Guía de Práctica Clínica de la Asociación Americana de Diabetes<sup>(19)</sup> y se extrajeron los estudios de Adrogué<sup>(39)</sup> y Fein<sup>(40)</sup>. El primer estudio concluye que es necesaria una administración moderada y cautelosa de fluidoterapia ya que permite una recuperación más rápida, reducción de costos y reducción de efectos nocivos. En el segundo se concluye que la administración de fluidoterapia a grandes volúmenes parece llevar a un estado hipooncótico que podría causar tanto edema cerebral como edema pulmonar subclínicos.

### De la Evidencia a la Recomendación

Tomando en cuenta las GPCs y los estudios primarios analizados y que durante la discusión de panel se evidenció que el balance iba a favor de la administración de NaCl 0,9% a 1 L/h, que no había una variación considerable tanto en los recursos requeridos ni en la factibilidad de su implementación y que el GEG estuvo por unanimidad a favor de considerar la intervención se concluyó en una recomendación "fuerte a favor" con respecto a la administración de NaCl 0,9% a 1 L/h hasta corregir el shock hipovolémico y un punto de buena práctica clínica.

- **Pregunta 6: En pacientes adultos con diabetes que presenta diagnóstico de**

## **EHH/CAD con hipofosfatemia ¿Cuál es la dosis más útil de Reposición de fósforo para tratar la alteración?**

### **Resumen de la Evidencia**

Se realizó una búsqueda sistemática en donde se identificó 236 estudios los cuales fueron removidos luego de la revisión de título y resumen por no responder a la pregunta PICO. La evidencia se obtuvo de la Guía de Práctica Clínica de Canadá<sup>(18)</sup> en donde se encontró el estudio de Fisher<sup>(41)</sup>. En este estudio se evaluó el efecto del fosfato como un intermediario para la oxigenación de los tejidos. Se estudió 30 pacientes a los cuales se les dividió en dos grupos para determinar el efecto del fosfato en 2,3-DPG, disociación de la oxihemoglobina, niveles séricos de fósforo, calcio, lactato, piruvato y electrolitos y la respuesta en los valores de glucosa, bicarbonato y pH. El estudio concluyó que la terapia con fosfatos podría acelerar la regeneración de los eritrocitos en un número reducido de los pacientes estudiados y que ello no podría demostrar una influencia en la oxigenación tisular ni una mejora en la respuesta clínica; además que se evidenció un aumento exagerado de la hipocalcemia en los pacientes tratados con fósforo que conlleva a tener mucha precaución al momento de usar el fosfato como terapia.

### **De la Evidencia a la Recomendación**

El GEG consideró evaluando el balance en contra de lo reportado por el estudio, tomando en cuenta el riesgo de la administración del medicamento y por unanimidad con respecto a los riesgos de la intervención concluyó en adoptar la recomendación y graduarla como "fuerte en contra". Se plantearon dos puntos de buena práctica clínica (ver tabla 6).

- **Pregunta 7: En pacientes adultos con diabetes mellitus que presenta diagnóstico de CAD ¿Cuál es la dosis más útil de reposición de HCO<sup>+</sup> para tratar la alteración?**

### **Resumen de la Evidencia**

La búsqueda sistemática concluyó en la revisión de 2 artículos para texto completo (no se encontró revisiones sistemáticas). Los dos artículos fueron excluidos por no

responder a la pregunta PICO planteada. Se trabajó con la Guía de Práctica Clínica de Canadá de donde se extrajo la revisión sistemática de Chua<sup>(42)</sup>. La revisión sistemática evaluó la eficacia y los riesgos asociados a la administración de bicarbonato en el tratamiento de emergencias de los eventos de acidemia severa en pacientes con cetoacidosis diabética. Revisaron 508 potenciales estudios de los cuales incluyeron 44 estudios de los cuales 3 fueron ensayos clínicos controlados en población adulta. Además, se identificó una marcada heterogeneidad en los valores de pH, concentración, cantidad y tiempo en la administración del bicarbonato entre los estudios. En 2 de los ensayos clínicos revisados se demostró mejoría en la acidosis metabólica con el tratamiento inicial de bicarbonato en las primeras 02 horas. Por otro lado, no hubo evidencia en mejoría de los controles de glucosa o eficacia clínica. No se encontró un incremento en el riesgo de edema cerebral y tiempo de hospitalización prolongado en niños que recibieron bicarbonato, se incrementó la necesidad de administrar suplemento de potasio en estos pacientes. No se reportó una diferenciación de diabéticos tipo 1 o diabéticos tipo 2 con cetoacidosis diabética lo cual hizo que el panel disminuya la certeza de la evidencia; sin embargo, se decidió que no debería administrarse.

### **De la Evidencia a la Recomendación**

El GEG analizó el balance de la intervención y tomando en cuenta los riesgos por unanimidad concluyó en una recomendación "Fuerte en contra" para casos donde el pH < 6.9 (debido a que la población incluida en los estudios de la revisión sistemática tenía estas características). Además, se estableció un punto de buena práctica clínica (ver tabla 6).

## **Hipoglucemia**

Se plantearon 3 preguntas con respecto a hipoglucemia. Se elaboró una tabla que resume el diagnóstico y severidad de la hipoglicemia (ver tabla 6). Además; se elaboró una figura que incluyó el resumen del diagnóstico y manejo de la hipoglucemia (ver figura 1).

- **Pregunta 8: En pacientes adultos diabéticos que presentan hipoglicemia severa ¿Cuáles es la dosis más útil de glucosa**



## **(dextrosa) para tratar la hipoglucemia severa?**

### **Resumen de la Evidencia**

Se realizó una búsqueda sistemática que concluyó en la revisión de 3 artículos para texto completo (no se encontró revisiones sistemáticas). Todos los artículos fueron excluidos por no responder a la pregunta PICO planteada. Se trabajó con la evidencia de la Guía de Práctica Clínica de Canadá<sup>(18)</sup> en donde por consenso se planteó la recomendación adoptada. Con respecto a la definición de hipoglicemia severa se decidió que esta obedecería a criterios clínicos o valores de laboratorio como se especifica en la tabla 7.

### **De la Evidencia a la Recomendación**

A pesar de que no se encontró estudios primarios ni revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta, tomando en cuenta la información encontrada en la GPC durante la discusión el GEG consideró importante el tratamiento endovenoso en hipoglucemia severa en una persona inconsciente con la administración vía endovenosa de 25 g (4 ampollas de dextrosa al 33%). Con respecto a la vía de administración, algunos expertos consideraron el término de "severa" es cuando hay pérdida de conciencia, pese a no haber encontrado evidencia que sustente ello necesariamente y que algunos pacientes pueden encontrarse con una hipoglicemia severa (Glucosa <2.8 mg/dl) sin estar inconscientes. En caso de encontrarse consciente el GEG consideró necesario especificar que la administración de glucosa sea vía oral. Se formularon tres puntos de buena práctica.

- **Pregunta 9: En pacientes adultos diabéticos con hipoglicemia ¿Cuál es el tiempo que deben quedarse en observación antes de ser dado de alta?**

### **Resumen de la Evidencia**

Se realizó una búsqueda sistemática que concluyó en la revisión de 3 artículos para texto completo (no se encontró revisiones sistemáticas). Todos los artículos fueron excluidos por no responder a la pregunta PICO planteada. Se trabajó con la Guía de

Práctica Clínica de Canadá<sup>(18)</sup> y se revisó el estudio de Tan H. K.<sup>(43)</sup>. En este último se analizaron 9550 pacientes en el período de 6 meses: 138 pacientes con diabetes (9,5%) y 70 pacientes (2,7%) sin diabetes los cuales hayan tenido un episodio de hipoglucemia y hayan sido atendidos en la unidad de evaluación médica. Los pacientes con diabetes e hipoglucemia al ingreso tuvieron una estadía significativamente mayor (SD media) (10,3 11,2 vs. 7,3 9,5 días,  $P = 0,001$ ) y una mayor tasa de mortalidad hospitalaria (14,5 vs. 5,2%,  $P < 0,001$ ) en comparación con aquellos sin hipoglucemia. Los pacientes sin diabetes con hipoglucemia tuvieron una estadía más larga (media SD) (9,1 10,5 vs. 6,7 9,9 días,  $P = 0,05$ ) y una mayor tasa de mortalidad hospitalaria (24,3 vs. 5,4%,  $P < 0,001$ ) en comparación con aquellos sin hipoglucemia. En conclusión, la hipoglucemia se asocia con una mayor duración de la hospitalización y un aumento en la tasa de mortalidad hospitalaria. La hipoglucemia puede haber contribuido al peor resultado, pero además parece ser un marcador de la gravedad de la enfermedad en pacientes mal controlados, especialmente pacientes con sepsis.

### **De la Evidencia a la Recomendación**

Luego del análisis el GEG concluyó en que debido a que no se encontró evidencia directa que sustente emitir una recomendación al respecto y que tanto el estudio antes mencionado como la GPC de Canadá evidencian la necesidad de una mejor vigilancia en pacientes hipoglicémicos que ingresan por emergencia es necesario considerar tres puntos de buena práctica y que fueron incluidos en la GPC.

- **Pregunta 10: En pacientes adultos diabéticos con hipoglicemia ¿Cuál es la utilidad de la terapia educativa individualizada para prevenir reingreso por hipoglicemia al alta?**

### **Resumen de la Evidencia**

Se realizó una búsqueda sistemática que concluyó en la revisión de 5 artículos para texto completo (no se encontró revisiones sistemáticas). Se excluyó 04 estudios<sup>(44-47)</sup> por no responder a la pregunta PICO. Se incluyó el estudio de Cox D.<sup>(48)</sup> el cual evaluó 60 adultos

con DM1 y un historial de  $\geq 2$  episodios de Hipoglucemia severa (incapacidad para tratarse a uno mismo debido a estupor hipoglucémico o inconsciencia) por 6 meses consecutivos. Se concluyó que los pacientes con entrenamiento de anticipación, conciencia y tratamiento de la hipoglucemia (HAATT) pudieron reducir la aparición de hipoglucemia, como se refleja en tres parámetros diferentes: índice de glucemia bajo, lectura media de glucemia más baja y porcentaje de glucemia  $<3,9$  mmol / L. Debido a que la población fue pequeña y que solamente fueron incluidos pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se estableció una certeza de evidencia muy baja.

### De la Evidencia a la Recomendación

En base a la evidencia y la discusión del GEG que incluyó el balance a favor de la intervención, la unanimidad en incluir la intervención, su escaso costo y factibilidad en la implementación (tanto por el hecho de que no involucraría un sobrecosto extra el estandarizar el programa como el capacitar a un grupo de profesionales de enfermería o psicología para que brinden la terapia) se concluyó en recomendar la estandarización del programa educativo como una recomendación “fuerte a favor” y agregar un punto de buena práctica clínica.

**Tabla 5.** Criterios para el diagnóstico y severidad de cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar en pacientes diabéticos.

Criterios Diagnósticos	Cetoacidosis Diabética			Estado Hiperosmolar
	Leve (Glucosa Plasma $\geq 250$ mg/dl)	Moderada (Glucosa Plasma $\geq 250$ mg/dl)	Severa (Glucosa Plasma $\geq 250$ mg/dl)	(Glucosa Plasma $\geq 600$ mg/dl)
Ph Arterial	7,25-7,30	7,00 a $<7,25$	$<7,00$	$>7,30$
Anión Gap	$>10$	$>12$	$>12$	Variable
Osmolaridad Sangre	Variable	Variable	Variable	$>320$ mOsm/Kg
Bicarbonato en Sangre	15-18 mEq /L	10- $<15$ mEq /L	$<10$ mEq /L	$>18$ mEq /L
Cuerpos Cetónicos en Sangre / Orina	Positivo	Positivo	Positivo	Ligeramente positivo
Estado Neurologico	Alerta	Alerta/Sopor	Estupor/Coma	Estupor/Coma

**Fuente:** Elaborado en base a los criterios traducidos de Kitabchi AE, Umpierrez GE. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. ADA. 2009;32 (7):1336.



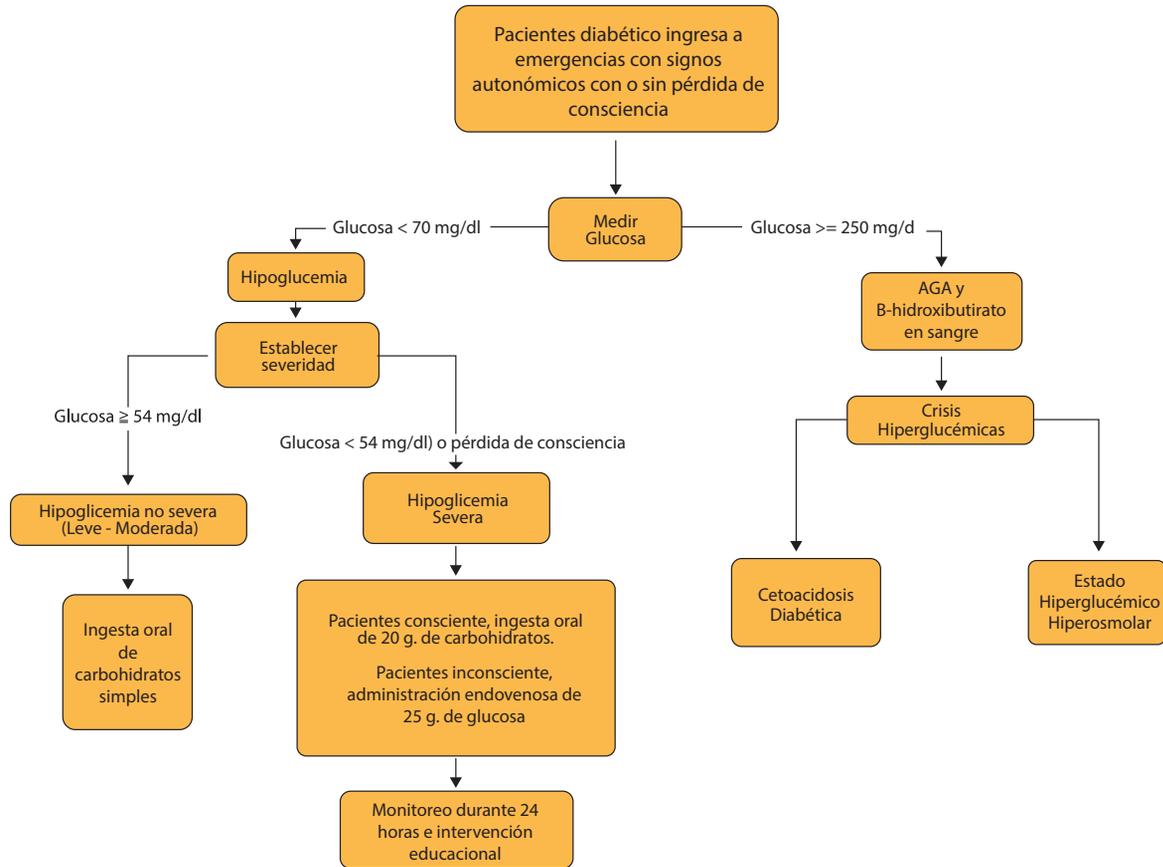
**Tabla 6.** Criterios para la administración de electrolitos (potasio, fósforo) y bicarbonato en cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar.

Criterios diagnósticos	Estándar para iniciar administración	
	Cetoacidosis diabética	Estado hiperglucémico hiperosmolar
Fósforo	Considerar la posibilidad de reposición de fósforo si el fosfato sérico <1 mg / dL (0,32 mmol / l) (también considere la reposición de fosfato en pacientes con disfunción cardíaca, anemia o dificultad respiratoria)	Limitar reposición de fósforo a la hipofosfatemia persistente (luego de transcurrida la fase aguda).
Potasio	<p>Si <math>K \geq 5,2</math> mEq / L (5,2 mmol / L), no reposición pero monitoreo continuo cada 2 horas.</p> <p>Si <math>K \geq 3,3</math> mEq / L y <math>K &lt; 5,2</math> mEq / L (5,2 mmol / L); reponer potasio según recomendación</p> <p>Si el <math>K &lt; 3,3</math> mEq / L (3,3 mmol / L) reemplaza al potasio antes según recomendación antes de iniciar terapia con insulina.</p>	El potasio suele estar elevado, generalmente debido al cambio extracelular causado por la deficiencia de insulina, la hipertonicidad y la acidemia.
Bicarbonato	Reponer usualmente si el pH es menor de 6,9. (Considerar la reposición en condiciones especiales como colapso vascular o arritmias cardíacas)	No requiere

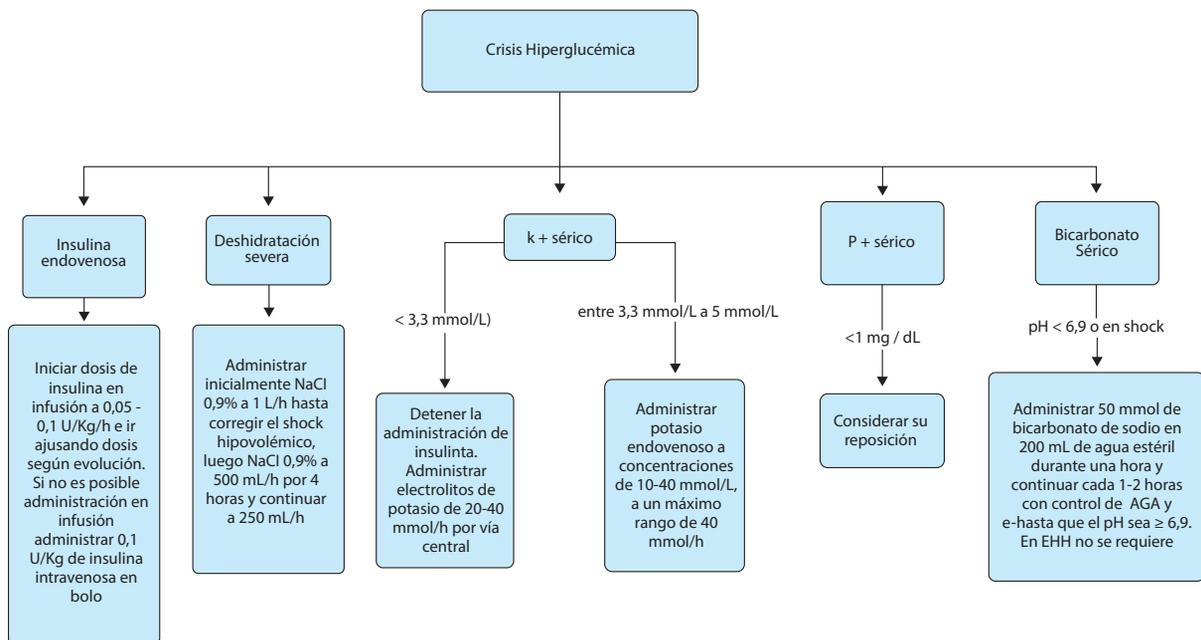
**Fuente:** Elaborado en base a los criterios traducidos Kitabchi AE, Umpierrez GE. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. ADA. 2009;32(7):1336.

**Tabla 7.** Criterios para el diagnóstico y severidad de la hipoglucemia en pacientes diabético.

Leve (nivel 1)	Moderada (nivel 2)	Severa (nivel 3)
Signos autonómicos: temblor, palpitaciones, transpiración, ansiedad, náusea presentes y/o	Síntomas autonómicos y neuroglucopénicos (Dificultad para concentrarse, Confusión, debilidad, somnolencia, cambios en la visión, dolor de cabeza, mareos) presentes y/o	Podría estar inconsciente. Evento severo caracterizado por alteraciones mentales y físicas y/o
Glucosa menos 70 mg/dL y $\geq 54$ mg/dL.(3,9 mmol/L)	Glucosa <54 mg/dL.(3 mmol/L)	Glucosa usualmente menor de 50 mg/dL.(2,8 mmol)



**Figura 1.** Flujograma para el diagnóstico de crisis glucémicas en pacientes diabéticos.



**Figura 2.** Flujograma para el tratamiento de crisis glucémicas en pacientes diabéticos.



**Contribuciones de autoría:** Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

**Financiamiento:** La elaboración de la Guía de Práctica Clínica hasta la etapa de publicación fue financiada por la Dirección Científica Académica de AUNA (Red

Peruana de Clínicas y Centros de Salud - <https://auna.pe/>).

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

**Recibido:** 01 de diciembre 2020

**Aprobado:** 06 de enero 2021

**Correspondencia:** Fradis Gil Olivares.

**Dirección:** Av. Arequipa 1388. Dpto 206-A., Lima-Perú.

**Teléfono:** 999141011

**Correo:** fradisgl@gmail.com

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Muka T, Imo D, Jaspers L, Colpani V, Chaker L, van der Lee SJ, et al. The global impact of non-communicable diseases on healthcare spending and national income: a systematic review. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(4):251-277. DOI: 10.1007/s10654-014-9984-2.
- Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(8):811-831. DOI: 10.1007/s40273-015-0268-9.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- McNaughton CD, Self WH, Slovis C. Diabetes in the Emergency Department: Acute Care of Diabetes Patients. *Clin Diabetes*. 2011;29(2):51-59. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/diaclin.29.2.51>.
- Villena JE. Diabetes Mellitus in Peru. *Annals of Global Health*. 2015;81(6):765-775. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.12.018>.
- Jawaid A, Sohaila A, Mohammad N, Rabbani U. Frequency, clinical characteristics, biochemical findings and outcomes of DKA at the onset of type-1 DM in young children and adolescents living in a developing country – an experience from a pediatric emergency department. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(2):115-119. DOI: 10.1515/jpem-2018-0324.
- Iloh GUP, Amadi ANK. Epidemiology of Diabetic Emergencies in the Adult Emergency Department of a Tertiary Hospital in South-Eastern Nigeria. *Int J Trop Dis Health*. 2018;1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.9734/IJTDH/2018/28806>.
- MINSa. Guía Técnica: «Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención». 2015. Disponible en: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/194552/193275\\_RM\\_719-2015\\_MINSa.pdf20180904-20266-1tlkwzr.pdf](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/194552/193275_RM_719-2015_MINSa.pdf20180904-20266-1tlkwzr.pdf).
- Neira-Sanchez ER, Málaga G. ¿Son las guías de práctica clínica de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 elaboradas por el MINSa, confiables? *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2016; 33(2):377. Disponible en: <https://rpmpesp.ins.gob.pe/index.php/rpmpesp/article/view/2093/2254>.
- Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101-110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.09.009>.
- Tugwell P, Knottnerus JA. Adolpment – a new term added to the Clinical Epidemiology Lexicon. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:1-2. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.01.002.
- Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica. 2015. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3300.pdf>.
- Wong CHL, Wu IX, Adams J, Steel A, Wardle J, Wu JCY, et al. Development of Evidence-Based Chinese Medicine Clinical Service Recommendations for Cancer Palliative Care Using Delphi Approach Based on the Evidence to Decision Framework. *Integr Cancer Ther*. 2020;19:1-13. DOI: 10.1177/1534735420940418
- Kallenbach M, Conrad S, Hoffmann F, Matthias K, Gartlehner G, Langer G, et al. GRADE Evidence-to-Decision-Tabellen für die Übernahme, Anpassung und De-novo-Entwicklung von vertrauenswürdigen Empfehlungen: GRADE-ADOLPMENT. *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen*. 2019;144(145):90-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2019.06.001>
- Darzi A, Harfouche M, Arayssi T, Alemadi S, Alnaqbi KA, Badsha H, et al. Adaptation of the 2015 American College of Rheumatology treatment guideline for rheumatoid arthritis for the Eastern Mediterranean Region: an exemplar of the GRADE Adolpment. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):183. Disponible en: <https://hqlq.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-017-0754-1>.
- Timana-Ruiz R. Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en el Seguro Social del Perú. *Rev Cuerpo Méd HNAAA*. 2019;12(2):95-96. Disponible en: <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2019.122.503>.
- Cabrera PA, Pardo R. Review of evidence based clinical practice guidelines developed in Latin America and Caribbean during the last decade: an analysis of the methods for grading quality of evidence and topic prioritization. *Glob Health [Internet]*. 19 de febrero de 2019 [citado 26 de agosto de 2020];15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6380043>.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. 2018;42(1):320-325. Disponible en: <http://guidelines.diabetes.ca/cpg>.
- American Diabetes Association. American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Clin Diabetes*. 2019;37(1):11-34. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/cd18-0105>.
- NICE. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>.
- CENETEC. Diagnóstico y Tratamiento de la cetoacidosis diabética en niños y adultos. 2016. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-227-09/ER1.pdf>.
- CENETEC. Diagnóstico y tratamiento del estado hiperglucémico hiperosmolar en adultos con diabetes mellitus tipo 2. 2016. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-227-09/ER1.pdf>
- Liang K, Sun Y, Li W, Zhang X, Li C, Yang W, et al. Diagnostic efficiency of hemoglobin A1c for newly diagnosed diabetes and prediabetes in community-based Chinese adults aged 40 years or older. *Diabetes Technol Ther*. diciembre de 2014;16(12):853-857. DOI: 10.1089/dia.2014.0157
- Yang C, Liu Y, Li X, Liang H, Jiang X. Utility of hemoglobin A1c for the identification of individuals with diabetes and prediabetes in a Chinese high risk population. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012;72(5):403-409. DOI: 10.3109/00365513.2012.689324



25. Guo W, Zhou Q, Jia Y, Xu J. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2019;25:8371-8. DOI: 10.12659/MSM.916719.
26. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, Hulinsky I, Ahmadi R, et al. Utility of HbA1c Levels for Diabetes Case Finding in Hospitalized Patients With Hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1064-1068. DOI: 10.2337/diacare.26.4.1064
27. Su Y-W, Hsu C-Y, Guo Y-W, Chen H-S. Usefulness of the plasma glucose concentration-to-HbA1c ratio in predicting clinical outcomes during acute illness with extreme hyperglycaemia. *Diabetes Metab.* 2017;43(1):40-47. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.07.036
28. Magee MF, Nassar C. Hemoglobin A1c Testing in an Emergency Department. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(6):1437-1443. DOI: 10.1177/193229681100500615.
29. Brooke J, Stiell M, Ojo O. Evaluation of the Accuracy of Capillary Hydroxybutyrate Measurement Compared with Other Measurements in the Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(9):837. DOI: 10.3390/ijerph13090837.
30. Klocker AA, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Blood  $\beta$ -hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2013;30(7):818-824. DOI: 10.1111/dme.12136.
31. Prisco F, Picardi A, Iafusco D, Lorini R, Minicucci L, Martinucci ME, et al. Blood ketone bodies in patients with recent-onset type 1 diabetes (a multicenter study). *Pediatr Diabetes.* 2006;7(4):223-228. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2006.00187.x.
32. Laffel LMB, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med.* 2006;23(3):278-284. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01771.x.
33. Vanelli M, Chiari G, Capuano C, Iovane B, Bernardini A, Giacalone T. The direct measurement of 3-beta-hydroxy butyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. *Diabetes Nutr Metab.* 2003;16(5-6):312-316. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15000443/>
34. Noyes KJ, Crofton P, Bath LE, Holmes A, Stark L, Oxley CD, et al. Hydroxybutyrate near-patient testing to evaluate a new end-point for intravenous insulin therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes.* 2007;8(3):150-156. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00240.x.
35. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 21 de enero de 2016 [citado 20 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011281.pub2>
36. Firestone RL, Parker PL, Pandya KA, Wilson MD, Duby JJ. Moderate-Intensity Insulin Therapy Is Associated With Reduced Length of Stay in Critically Ill Patients With Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: *Crit Care Med.* 2019;47(5):700-705. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003709
37. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1335-1343. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc09-9032>.
38. Chiasson J-L, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoé J-M, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2003;168(7):859-866. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/12668546>.
39. Adrogué HJ. Salutary Effects of Modest Fluid Replacement in the Treatment of Adults With Diabetic Ketoacidosis: Use in Patients Without Extreme Volume Deficit. *JAMA.* 1989;262(15):2108. DOI: 10.1001/jama.1989.03430150076029.
40. Fein IA. Relation of Colloid Osmotic Pressure to Arterial Hypoxemia and Cerebral Edema During Crystalloid Volume Loading of Patients with Diabetic Ketoacidosis. *Ann Intern Med.* 1982;96(5):570. DOI: 10.7326/0003-4819-96-5-570.
41. Fisher JN, Kitabchi AE. A Randomized Study of Phosphate Therapy in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis\*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(1):177-80. DOI: 10.1210/jcem-57-1-177.
42. Chua H, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):23. DOI: 10.1186/2110-5820-1-23.
43. Tan HK, Flanagan D. The impact of hypoglycaemia on patients admitted to hospital with medical emergencies. *Diabet Med.* 2013;30(5):574-580. DOI: 10.1111/dme.12123.
44. Naylor M. Comprehensive Discharge Planning for the Hospitalized Elderly: A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 1994;120(12):999. Disponible: [https://www.diagnostic.grifols.com/en/clinical-diagnostics?gclid=CjwKCAiA\\_eb-BRB2EiwAGBnXXgAc3MBX4jPKtm4\\_SUBMncfo6JEzVAoKK6by9weJlaNpTKOuVwmKhoCJ\\_gQAvD\\_BwE](https://www.diagnostic.grifols.com/en/clinical-diagnostics?gclid=CjwKCAiA_eb-BRB2EiwAGBnXXgAc3MBX4jPKtm4_SUBMncfo6JEzVAoKK6by9weJlaNpTKOuVwmKhoCJ_gQAvD_BwE).
45. Dai Y-T, Chang Y, Hsieh C-Y, Tai T-Y. Effectiveness of a pilot project of discharge planning in Taiwan. *Res Nurs Health.* 2003;26(1):53-63. DOI: 10.1002/nur.10067.
46. Jayakody A, Bryant J, Carey M, Hobden B, Dodd N, Sanson-Fisher R. Effectiveness of interventions utilising telephone follow up in reducing hospital readmission within 30 days for individuals with chronic disease: a systematic review. *BMC Health Serv Res [Internet].* 18 de agosto de 2016 [citado 20 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990979/>
47. Thompson CJ, Cummings F, Jung RT, Newton RW. The effects of an integrated education programme on the management of diabetic ketoacidosis. *Pract Diabetes Int.* 1995;12(5):235-237. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pdi.1960120518>.
48. Cox DJ, Kovatchev B, Kovatchev B, Koev D, Koeva L, Dachev S, et al. Hypoglycemia anticipation, awareness and treatment training (HAATT) reduces occurrence of severe hypoglycemia among adults with type 1 diabetes mellitus. *Int J Behav Med.* 2004;11(4):212-218. DOI: 10.1207/s15327558ijbm1104\_4.