

GACETA MÉDICA DE MÉXICO

ARTÍCULO ORIGINAL

Revisión sistemática con metaanálisis. Coadministración de insulina glargina en el manejo de la cetoacidosis diabética (CAD)

Carlos Alberto Andrade-Castellanos^{1*} y Luis Enrique Colunga-Lozano²

¹Servicio de Urgencias Adultos, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca; ²Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Guadalajara, Jal., México

Resumen

Antecedentes: La CAD se caracteriza por la tríada clínica de hiperglucemia, cetosis y acidosis. El impacto económico de este padecimiento es considerable, debido, en parte, a la estancia hospitalaria prolongada. Los análogos de insulina de acción prolongada pueden acortar el tiempo de resolución de esta enfermedad. **Material y método:** Búsqueda sistematizada en Embase, Medline y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) de ensayos clínicos con distribución al azar en los que se investigó la coadministración de insulina glargina subcutánea versus manejo estándar en pacientes con CAD. La selección, la extracción de los datos, la valoración de los riesgos de sesgo y la calidad de los estudios las realizaron dos investigadores. **Resultado:** Cuatro estudios cumplieron los criterios de inclusión. Con base en evidencia de calidad baja, la coadministración de insulina glargina disminuye de manera significativa el tiempo de resolución de la CAD cuando se compara con el manejo estándar (diferencia de medias [DM]: -4.19 h [intervalo de confianza (IC) 95%: -7.81-0.57]; $p = 0.02$). No hubo diferencia en el tiempo de estancia hospitalaria ni en los episodios de hipoglucemias. **Conclusiones:** La aplicación subcutánea de insulina glargina a las pocas horas de haber iniciado la infusión intravenosa (iv.) de insulina acorta el tiempo de resolución de la CAD.

PALABRAS CLAVE: Cetoacidosis diabética. Diabetes mellitus. Infusiones parenterales. Insulina.

Abstract

Background: The standard treatment of diabetic ketoacidosis involves intravenous infusion of regular insulin until recovery of the episode: this is associated with high costs. Coadministration of insulin glargin from the onset of management may prove beneficial, potentially avoiding rebound hyperglycemia, and hopefully improving the time to resolution of the disease. **Methods:** We searched MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL for randomized controlled trials comparing coadministration of insulin glargin versus standard treatment in patients with diabetic ketoacidosis. To be eligible, studies must assess the efficacy of insulin glargin and report clinically important outcomes. Two reviewers extracted data, assessed risk of bias and summarized strength of evidence using the GRADE approach. **Results:** Four studies (135 participants during hospital follow-up) were included in this review. Low-quality evidence from three trials suggested that subcutaneously administered insulin glargin, in addition to the standard treatment, significantly reduces the time to resolution of diabetic ketoacidosis.

Correspondencia:

*Carlos Alberto Andrade-Castellanos
Servicio de Urgencias Adultos
Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca
Salvador Quevedo y Zubieta, 750
C.P. 44340, Guadalajara, Jal., México
E-mail: caandrade@hcg.gob.mx

Fecha de recepción: 17-09-2015
Fecha de aceptación: 20-02-2016

(*MD -4.19 hours; 95% CI: -7.81 to 0.57; p = 0.02*). There was neutral difference between the two groups regarding length of hospital stay and hypoglycemic episodes. **Conclusions:** subcutaneously administered insulin glargine, in addition to standard treatment, significantly reduces the time to resolution of diabetic ketoacidosis, with neutral effects on hypoglycemic episodes.

(Gac Med Mex. 2016;152:761-9)

Corresponding author: Carlos Alberto Andrade-Castellanos, caandrade@hcg.gob.mx

KEY WORDS: Diabetic coma. Diabetic ketoacidosis. Diabetes mellitus. Insulin glargine. Long-acting insulin.

Introducción

La CAD se caracteriza por la tríada clínica de hiperglucemia, cetosis y acidosis, la cual es el resultado de la disminución (cuantitativa o cualitativa) de insulina con posterior aumento en la excreción de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento). La CAD es la presentación inicial de la diabetes *mellitus* tipo 1 en el 21% de los pacientes. Para el caso de la diabetes *mellitus* tipo 2, la CAD es la presentación inicial en aproximadamente el 10% de los pacientes¹.

En países como EE.UU., la incidencia de la CAD es de 4.6-8 episodios por 1,000 pacientes diabéticos de todas las edades². La mortalidad estimada de la CAD es del 0-19%³, cifra que ha variado muy poco con el paso de los años. Además del impacto clínico de la CAD, el impacto económico de este padecimiento es considerable: anualmente se gastan 2.4 billones de dólares tan sólo en EE.UU.⁴. En gran medida, estos elevados costos se explican por el amplio uso de recursos para el manejo de estos pacientes. Entre estos destacan: la atención en Unidades de Terapia Intensiva^{5,6}, el uso de bomba de infusión para la administración iv. de insulina, el monitoreo constante y la estancia hospitalaria prolongada. Sin duda, uno de los factores causales de que un paciente con CAD permanezca más tiempo de lo planeado en el hospital es la hiperglucemia de rebote, observada en la transición de la bomba de insulina hacia la aplicación del esquema subcutáneo de esta hormona una vez remitido el cuadro de la CAD⁷. Los métodos para determinar la cantidad de insulina subcutánea a aplicar tras dicha transición se basan, la mayoría de las veces, en los requerimientos de insulina iv. administrados el día anterior⁸, un método que se antoja poco práctico y propenso a errores.

Los análogos de la insulina de acción prolongada, en base a sus propiedades farmacológicas, podrían evitar la hiperglucemia de rebote al ayudar a mantener un nivel más estable de insulina plasmática⁹. La insulina

glargina, tras su administración por vía subcutánea, produce un perfil de concentración sin picos a lo largo de 24 h con un perfil de seguridad excelente en lo que se refiere a episodios de hipoglucemias. En base a lo anterior, Hsia, et al.¹⁰ realizaron un ensayo clínico con distribución al azar en donde se aplicó insulina glargina por vía subcutánea dentro de las primeras 12 h del inicio de la infusión iv. de insulina en pacientes diabéticos con diversas enfermedades caracterizadas por hiperglucemia, entre ellas la CAD. El desenlace principal fue el porcentaje de pacientes que presentaron hiperglucemia de rebote. El análisis final de los datos reveló que la coadministración de insulina glargina reduce de forma significativa dicho desenlace¹⁰. No obstante, de momento se ignoran los efectos de esta intervención en otros desenlaces aún más relevantes, como lo es el tiempo de resolución de la CAD. Esto último, sin embargo, es bastante plausible dadas las propiedades farmacológicas de la insulina glargina, que podrían acortar el tiempo de uso de la bomba de infusión iv. de insulina.

El objetivo de esta revisión sistemática con metaanálisis es evaluar el efecto de la coadministración de insulina glargina en el manejo de la CAD (aunado al manejo estándar con infusión iv. de insulina). Para ello, y a fin de disponer de un panorama más completo acerca de la utilidad de tal intervención, decidimos realizar una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos con distribución al azar que evaluarán la administración de este fármaco versus el manejo estándar en los episodios de CAD.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda sistematizada y exhaustiva en Embase, Medline via Ovid y CENTRAL hasta el 01 de agosto de 2015, sin restricción de lenguaje y utilizando los términos y descriptores MeSH: *diabetic ketoacidosis; diabetic coma; dka; hyperglycemic; insulin glargine; insulin, long-acting; lantus; blind; randomised controlled trial; random; controlled; placebo; clinical trial*, siguiendo las recomendaciones PRISMA¹¹.

Además, se realizaron búsquedas en registros de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov), resúmenes de conferencias y otras búsquedas manuales. Se contactó, de igual forma, con todos los autores relevantes por vía electrónica.

Para la realización de la presente revisión sistemática se diseñó un protocolo *a priori*, el cual fue registrado en PROSPERO¹².

Selección de los estudios

Se incluyeron ensayos clínicos con distribución al azar de pacientes con CAD sin importar su edad, su severidad (según los criterios de la *American Diabetes Association*)¹³ o su tipo de diabetes (1, 2 o gestacional), en los que se estudió la coadministración de insulina glargina más el manejo estándar versus sólo el manejo estándar con infusión iv. de insulina. Para ser incluidos en el análisis, los ensayos clínicos debían reportar desenlaces clínicos importantes para los pacientes y no sólo desenlaces subrogados. Además, el inicio de la intervención debía ser en un periodo no mayor de 12 h desde el inicio de la bomba de infusión iv. de insulina. Los criterios de exclusión fueron: a) sujetos con hipotensión persistente en manejo con aminas vasoactivas, b) pacientes con insuficiencia renal crónica y c) pacientes con insuficiencia hepática conocida. La valoración de los criterios de inclusión o exclusión de estudios la realizaron de manera independiente dos investigadores. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Extracción de datos y evaluación de la calidad de los estudios

La extracción de los datos y la valoración de la calidad de los estudios las realizaron dos investigadores. Los desenlaces clínicos de interés fueron: tiempo de resolución de la CAD (según la definición de la *American Diabetes Association*)¹³, hiperglucemia de rebote (definida por los autores), tiempo de estancia hospitalaria y efectos adversos de la intervención: principalmente hipoglucemias (≤ 70 mg/dl) e hipocalcemia (< 3.5 mEq/l). La calidad de los estudios se evaluó con la herramienta de sesgos de la Colaboración Cochrane¹⁴. Se utilizó el sistema GRADE para resumir la calidad de la evidencia en relación con los desenlaces importantes¹⁵. El sistema GRADE evalúa la calidad de los estudios de acuerdo con los siguientes parámetros: diseño, riesgos de sesgo, inconsistencia, datos indirectos, imprecisión y otras consideraciones

(por ejemplo, sesgo de publicación). Este sistema sitúa la calidad de la evidencia como alta, moderada, baja o muy baja.

Síntesis y análisis de los datos

El análisis estadístico se realizó con la ayuda del programa Review Manager, versión 5.3 (Centro Cochrane Nórdico, Copenhague, Dinamarca). Los resultados se expresaron en DM para los desenlaces continuos y en riesgo relativo (RR) para los desenlaces dicotómicos con su respectivo IC 95%. Se eligió el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird para la estimación del efecto en vista de la variabilidad esperada entre los ensayos¹⁶. La heterogeneidad se evaluó con el estadístico I^2 , que se consideró leve si resultó menor del 25%, moderada si resultó del 50% y sustancial si resultó del 75%¹⁷. No fue posible el análisis de sesgo de publicación con gráfica de embudo debido a que se evaluaron menos de 10 ensayos clínicos¹⁸.

Resultados

A partir de la estrategia electrónica de búsqueda y de otras fuentes relevantes, se identificaron 159 títulos y resúmenes. Tras eliminar los registros duplicados, se excluyeron 145, ya que éstos eran artículos de revisión o ensayos clínicos con distribución al azar en pacientes sin CAD. Se evaluaron a detalle ocho estudios, de los que se excluyeron cuatro según los criterios de inclusión y exclusión (Fig. 1). Existe un estudio registrado en ClinicalTrials.gov (NCT00179127) que podría ser relevante; sin embargo, y a pesar de nuestros esfuerzos por contactar con la autora principal y la universidad sede de dicho estudio, en el momento del envío de este manuscrito no se ha obtenido respuesta de ellos.

En total, sólo cuatro ensayos clínicos se incluyeron en el análisis^{10,19-21}. La población total de estos estudios fue de 135 individuos, que se distribuyeron al azar para recibir insulina glargina subcutánea más infusión iv. de insulina ($n = 67$) o manejo estándar con infusión iv. de insulina ($n = 68$). La dosis subcutánea de insulina glargina osciló entre los 0.25 y los 0.4 U/kg, la cual fue administrada entre las primeras 2²⁰, 3²¹, 6¹⁹ y 12 h¹⁰ de haber iniciado la bomba de infusión iv. de insulina, para posteriormente continuar con una dosis subcutánea cada 24 h hasta la resolución de la CAD. La dosis iv. de insulina fue la misma en todos los estudios y para ambos grupos de tratamiento, siguiendo

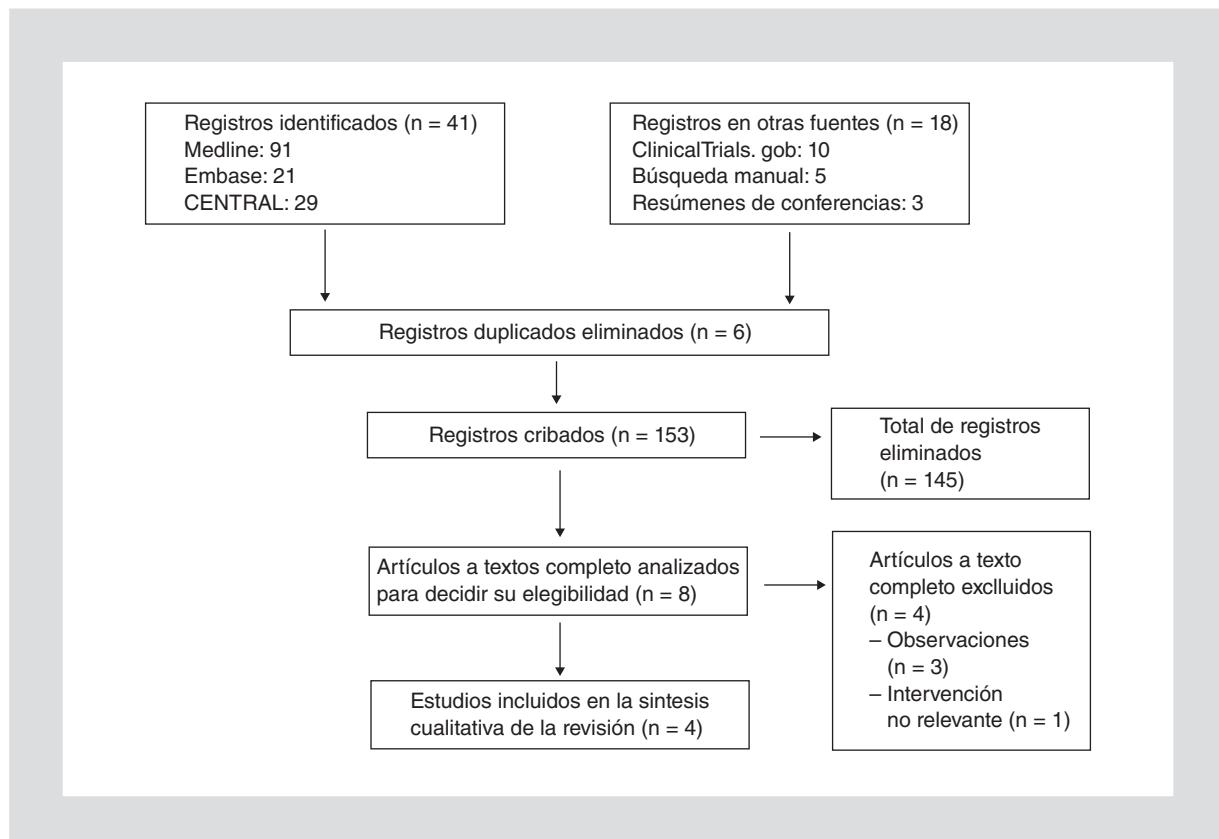


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la revisión sistemática.

las recomendaciones de la *American Diabetes Association*¹³. La duración del tratamiento y el seguimiento ofrecido a los participantes fue sólo durante la estancia hospitalaria. Las características de los ensayos se muestran en la tabla 1.

Todos los estudios evaluaron pacientes con CAD entre los 12 y 60 años de edad, a excepción del estudio de Hsia, et al.¹⁰, en donde sólo la mitad de los participantes cursó con este trastorno (n = 25). En tres de los estudios se reportaron los tipos de diabetes^{10,20,21}, siendo el tipo predominante la diabetes tipo 1, con un 70% de los casos analizados. No se analizaron casos de diabetes gestacional complicada con CAD. El factor precipitante del cuadro agudo fue reportado en sólo un estudio²⁰. De acuerdo a los datos del autor, el 75% de los casos de CAD ocurrieron a consecuencia de transgresión médica-dietética. De igual forma, sólo Assaad-Khalil, et al.¹⁹ reportaron la severidad de la CAD. La comparación de lo anterior y el resto de los parámetros bioquímicos relevantes entre el grupo de intervención versus el grupo de control se exponen, a su vez, en la tabla 1.

Desenlaces clínicos

El metaanálisis con el modelo de efectos aleatorios reveló que la administración subcutánea de insulina glargina a las pocas horas del inicio de la infusión iv. de insulina se asocia a una reducción significativa en el tiempo de resolución de la CAD cuando se compara con el manejo estándar sólo con infusión iv. de insulina (DM: -4.19 h [IC 95%: -7.81-0.57]; p = 0.02; 110 participantes; 3 ensayos). Sin embargo, estos datos fueron significativamente heterogéneos ($I^2 = 73\%$) (Fig. 2).

Sólo dos de los estudios analizaron el efecto de la coadministración de insulina glargina en la hiperglucemia de rebote^{10,21}. En el estudio de Hsia, et al.¹⁰ la hiperglucemia de rebote, definida por una glucemia > 180 mg/dl en las primeras 12 h del retiro de la infusión iv. de insulina, se presentó en el 33.3% de los participantes asignados al grupo de glargina en comparación con el 93.5% de los participantes asignados al grupo de control (p < 0.001). A través de la comunicación por vía electrónica con uno de los autores, se nos señaló que ninguno de los pacientes con CAD

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis

	Assaad-Khalil, et al. (2011)¹⁹	Hsia, et al. (2012)¹⁰	Doshi, et al. (2015)²⁰	Houshyar, et al. (2015)²¹
Características de la población	Pacientes con CAD (moderada y severa) entre los 15 y 60 años de edad País: Egipto	Pacientes diabéticos con hiperglucemia (61 en total, 25 con CAD) País: EE.UU.	Pacientes adultos (> 18 años de edad) con CAD País: EE.UU.	Pacientes mayores de 12 años de edad con CAD País: Irán
Tratamiento				
Intervención	Glargina 0.3 U/kg sc. + IIVI (manejo estándar)	Glargina 0.25 U/kg sc. + IIVI (manejo estándar)	Glargina 0.3 U/kg sc. + IIVI (manejo estándar)	Glargina 0.4 U/kg sc. + IIVI (manejo estándar)
Control	30 (53)	25 (56)	40 (60)	40 (45)
Número de pacientes (% varones)				
Edad en años con media ± DS	20.7 ± 4.9 vs. 21.2 ± 4.4	ND*	38.5 ± 7.0 vs. 41.5 ± 10.7	29.6 ± 13.6 vs. 29.2 ± 15.6
Severidad de la CAD (casos)				
Leve	0	ND*	ND*	ND*
Moderada	5 vs. 4	ND*	ND*	ND*
Severa	10 vs. 11	ND*	ND*	ND*
Variables iniciales con media ± DS				
Glicosa	634.4 ± 106 vs. 626.2 ± 121	ND*	640.5 ± 112 vs. 542.0 ± 125	540 ± 190 vs. 497.3 ± 102
Bicarbonato (mg/dl)	6.3 ± 3.3 vs. 7.1 ± 3.3	ND*	12.5 ± 3.2 vs. 13.0 ± 2.7	6.51 ± 3.3 vs. 6.37 ± 3.4
pH	7.12 ± 0.10 vs. 7.13 ± 0.11	ND*	7.2 ± 0.10 vs. 7.1 ± 0.10	7.09 ± 0.15 vs. 7.09 ± 0.14
Híato aniónico	41.1 ± 5.7 vs. 40.9 ± 9.1	ND*	18.5 ± 4.2 vs. 19.5 ± 2.0	ND*
Potasio (mEq/l)	ND*	ND*	ND*	4.65 ± 0.74 vs. 4.59 ± 0.59
HbA1c (%)	ND*	ND*	ND*	12.3 ± 2.4 vs. 12.7 ± 2.4
Tipo de diabetes (%)				
Tipo 1	25 (41)	16 (40)	33 (82.5)	
Tipo 2	0	24 (60)	7 (17.5)	
Factor precipitante (%)				
Debut	ND*	ND*	3 (7.5)	16 (40)
Transgresión	ND*	ND*	30 (75)	17 (42.5)
Infección	ND*	ND*	7 (17.5)	7 (17.5)
Desenlace principal estudiado	Tiempo de resolución de la CAD	Hiperglucemia de rebote	Tiempo de resolución de la CAD	Tiempo de resolución de la CAD

*ND: no hay datos.
DS: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IIVI = infusión iv. de insulina; sc. = subcutáneo.

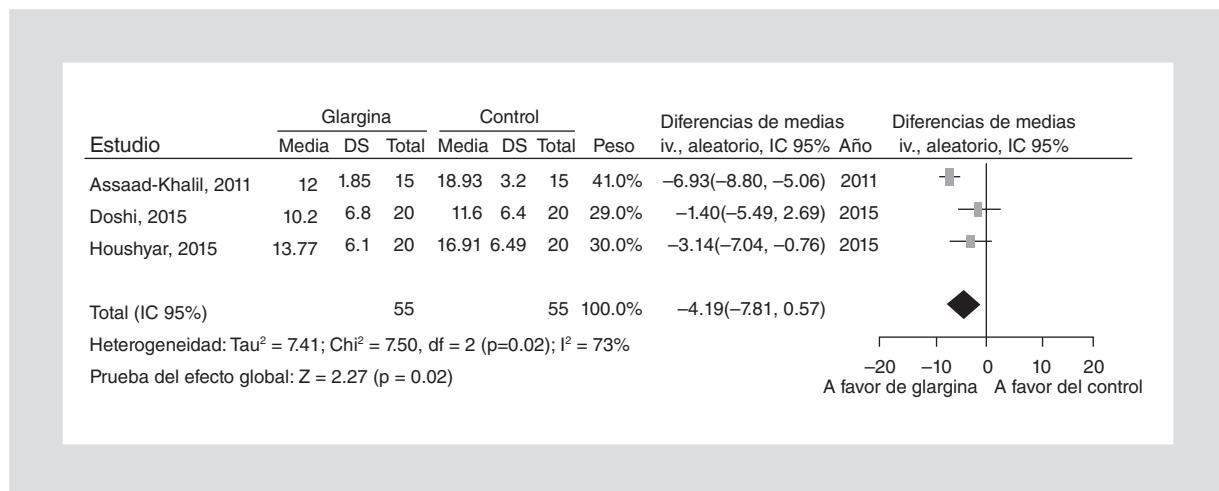


Figura 2. Gráfico de bosque de la comparación glargina versus manejo estándar (control). Desenlace: tiempo de resolución de la CAD.

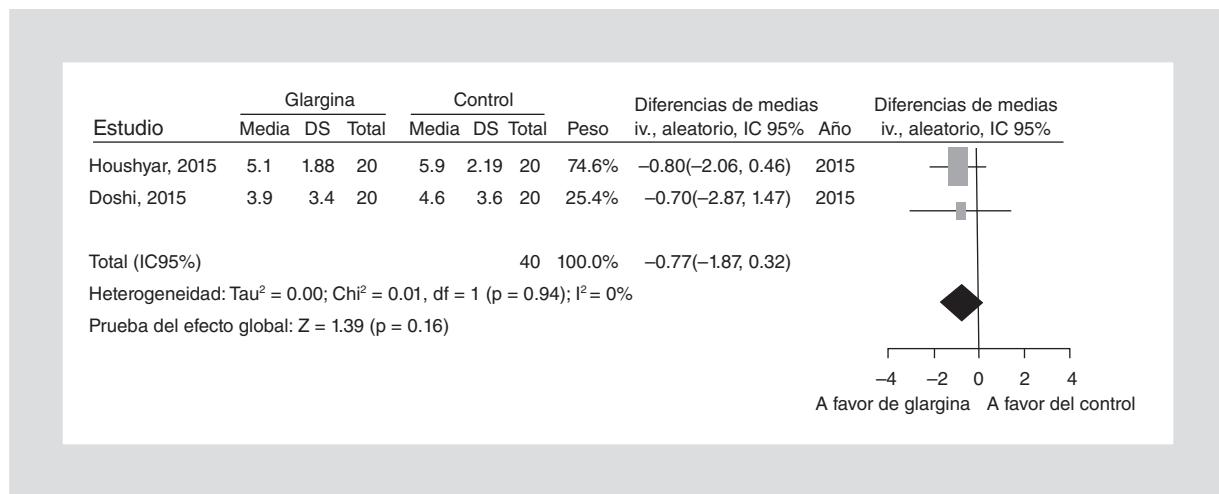


Figura 3. Gráfico de bosque de la comparación glargina versus manejo estándar (control). Desenlace: tiempo de estancia hospitalaria.

asignados al grupo de glargina cursó con hiperglucemia de rebote (dato no publicado). Houshyar, et al.²¹ definieron hiperglucemia de rebote como aquella elevación en la glucemia > 149 mg/dl en las primeras 24 h tras el retiro de la infusión iv. de insulina. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de participantes con tales cifras en el grupo de glargina (35%) en comparación con el grupo de control (51%) ($p = 0.046$). No se consideró prudente realizar una síntesis estadística de este desenlace.

En relación con el tiempo de estancia hospitalaria, no hubo diferencia significativa entre las comparaciones (DM: -0.77 días [IC 95%: -1.87-0.32]; $p = 0.16$; 80 participantes; 2 ensayos), aunque se observó cierta tendencia a favor de glargina en la reducción de la

estancia global en el nosocomio (Fig. 3). Assaad-Khalil, et al.¹⁹ analizaron la estancia en la Unidad de Terapia Intensiva, la cual fue significativamente menor en el grupo de glargina (14.00 ± 1.85 h) en comparación con el grupo de control (20.93 ± 3.20) ($p < 0.001$).

La hipoglucemias es el efecto adverso más relevante asociado con la administración de insulina. No hubo diferencia significativa entre las comparaciones en relación con los episodios de hipoglucemias (RR: 1.02 [IC 95%: 0.41-2.50]; $p = 0.97$; 135 participantes; 4 ensayos). Los datos relacionados con lo anterior fueron homogéneos ($I^2 = 0\%$) (Fig. 4). Sólo uno de los estudios exploró el efecto de la intervención en el cambio de la concentración de potasio sérico. Houshyar, et al.²¹ reportaron tres episodios de hipocalcemia en el

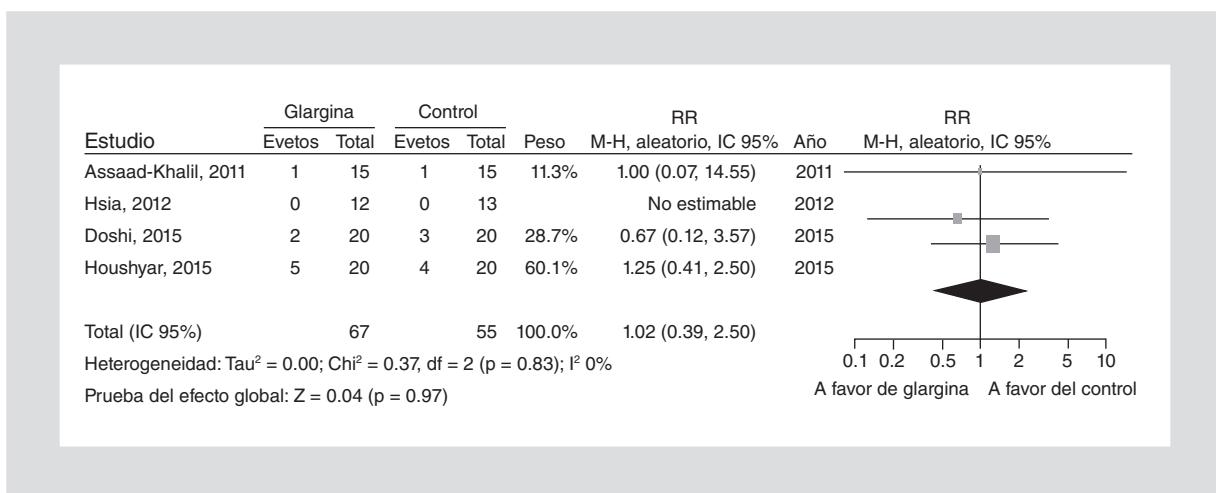


Figura 4. Gráfico de bosque de la comparación glargin versus manejo estándar (control). Desenlace: hipoglucemia.

grupo de glargin versus cuatro episodios en el grupo de control, aunque tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.68$).

Discusión

La evidencia actual, en la forma de ensayos clínicos con distribución al azar, sugiere un beneficio potencial de la coadministración subcutánea de insulina glargin en pacientes con CAD. Este tratamiento, aunado al manejo estándar con bomba de infusión iv. de insulina, acorta el tiempo de resolución de esta importante y frecuente complicación aguda de la diabetes mellitus. Sin embargo, esta evidencia es insuficiente para determinar la eficacia de esta intervención en vista del número tan pequeño de pacientes analizados.

El beneficio clínico observado tras la aplicación subcutánea de insulina glargin puede explicarse parcialmente por sus propiedades farmacológicas. Al ofrecer una dosis constante de insulina exenta de pico, es posible disminuir el requerimiento total de insulina iv. a administrar, lo cual podría explicar el menor tiempo en horas para llegar a la resolución completa del cuadro. Además, al ofrecer una cobertura basal de insulina, la transición entre la infusión y la aplicación ulterior subcutánea podría asociarse a una reducción en la incidencia de la hiperglucemia de rebote¹⁰. Si bien en nuestro análisis no fue posible demostrar una diferencia significativa en el tiempo de estancia hospitalaria, la reducción del tiempo de resolución de la CAD y la disminución en la incidencia de hiperglucemia de rebote podrían actuar en concierto para reducir la estancia global en el nosocomio²⁰ o en la Unidad de

Terapia Intensiva¹⁹, lo que sin duda se traducirá en una disminución considerable del impacto económico para los sistema de salud.

En la actualidad, y gracias a la evidencia en la forma de ensayos clínicos con distribución al azar, se ha dejado a un lado la teoría de la absorción errática e impredecible de la insulina por la vía subcutánea en pacientes con CAD. A día de hoy, más de cinco ensayos clínicos han demostrado seguridad y eficacia con el uso subcutáneo de análogos de insulina de acción rápida en el manejo de la CAD²²⁻²⁶. Nuestro grupo actualmente realiza una revisión sistemática para la Colaboración Cochrane a este respecto²⁷. Por ello, la biodisponibilidad de la insulina subcutánea en el manejo de la CAD ya no debe ser más un motivo de preocupación, salvo quizás en aquellos pacientes en estado de choque con soporte de aminas vasoactivas.

Esta revisión sistemática con metaanálisis tiene varias limitaciones a considerar. La principal está relacionada con la calidad de la evidencia analizada: el método de la generación de la secuencia de distribución al azar fue realizado con alto riesgo de sesgo en tres de los estudios. Además, todos los estudios fueron abiertos para los participantes y el personal a cargo de ellos, lo cual confiere un alto riesgo de sesgo, siguiendo los criterios de la herramienta de la Colaboración Cochrane (Tabla 2)¹⁴. De acuerdo con la metodología GRADE¹⁵, esta evidencia se clasifica como de calidad baja para los desenlaces importantes: tiempo de resolución de la CAD e hipoglucemia (Tabla 2). En el desenlace principal estudiado, se observó heterogeneidad significativa, lo cual habla

Tabla 2. Valoración de los riesgos de sesgo y calidad de la evidencia

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otras fuentes de sesgo
Assaad-Khalil (2011) ¹⁹	Alto riesgo	Riesgo poco claro	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Hsia (2013) ¹⁰	Alto riesgo	Riesgo poco claro	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Doshi (2015) ²⁰	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Houshyar (2015) ²¹	Alto riesgo	Riesgo poco claro	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Pacientes con CAD (12-60 años)			Intervención: insulina glargina subcutánea + manejo estándar versus manejo estándar			
Desenlaces		Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes	Calidad de la evidencia (GRADE)		
– Tiempo de resolución de la CAD		DM: -4.19 h (-7.81-0.57)	110	Baja* ^a ⊕⊕⊖⊖		
– Tiempo de estancia hospitalaria		DM: -0.77 d (-1.87-0.32)	80	Moderada* ⊕⊕⊕⊖		
– Hipoglucemia		RR: 1.02 (0.41-2.50)	135	Baja* ^b ⊕⊕⊖⊖		

*La generación de la secuencia de la distribución al azar a cada grupo fue realizada con alto riesgo de sesgo en tres de los estudios; el ocultamiento de la secuencia fue incierto en todos los estudios, sin mencionar la falta de cegamiento de los participantes y el personal; la calidad de la evidencia cae a moderada por riesgo de sesgo.

^aSe observó heterogeneidad significativa en el desenlace principal: la calidad de la evidencia cae a baja por inconsistencia.

^bLa falta de cegamiento no se considera importante en la medición del desenlace de hipoglucemia; sin embargo, la evidencia cae a baja en razón de lo amplio de los IC: cae por imprecisión.

de inconsistencia entre los estudios. En relación con esto, fueron consideradas *a priori* algunas características que podrían introducir heterogeneidad clínica: la edad, los factores precipitantes de la CAD y la severidad del cuadro. No obstante, no fue posible realizar un análisis de subgrupos en vista de que los pacientes no fueron separados por grupos etarios; sin mencionar el reporte incompleto del resto de las características de interés. Un análisis *post hoc* reveló que la heterogeneidad desaparece al excluir el estudio de Assaad-Khalil, et al.¹⁹. Lo anterior quizás esté relacionado a que fue el estudio que incluyó más pacientes con cuadros de CAD severa (Tabla 1).

Esta revisión sistemática con metaanálisis debe interpretarse en el contexto de las limitaciones inherentes a los ensayos clínicos incluidos y a su metodología (de naturaleza retrospectiva, y sin descartar la posibilidad de sesgo de publicación). Sin embargo, ofrece evidencia acerca del potencial beneficio de la coadministración de insulina glargina en el manejo de la CAD. No obstante, se requieren más estudios en la forma de ensayos clínicos con distribución al azar de tipo multicéntrico, a doble ciego (utilizando solución salina subcutánea como placebo) y con mayor

número de pacientes para esclarecer la incertidumbre relacionada con el riesgo-beneficio de la intervención. Finalmente, sería interesante saber si este abordaje es válido para todos los pacientes con CAD en sus diferentes estadios de severidad y, de ser posible, sería deseable explorar formalmente el efecto económico que esta estrategia puede llegar a tener en el sistema de salud nacional, al acortar la estancia hospitalaria y al reducir el uso de recursos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés de cualquier índole.

Fuente de financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a S. Assaad-Khalil el envío electrónico de su artículo a texto completo en

formato PDF. También deseamos expresar nuestro agradecimiento a B. Draznin y A. Aliasgarzadeh, quienes, amablemente, proporcionaron por correo electrónico algunos datos no publicados en sus artículos.

Bibliografía

1. Ayala A. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus. Fisiopatología y tratamiento. *Gac Med Mex.* 1990;126:385-91.
2. Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 1983;117:551-8.
3. Basu A, Close CF, Jenkins D, Krentz AJ, Nattrass M, Wright AD. Persisting mortality in diabetic ketoacidosis. *Diabet Med.* 1993;10:282-4.
4. Kim S. Burden of hospitalizations primarily due to uncontrolled diabetes: implications of inadequate primary health care in the United States. *Diabetes Care.* 2007;30:1281-2.
5. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1335-43.
6. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetic Medicine.* 2011;28:508-15.
7. Czosnowski QA, Swanson JM, Lobo BL, Broyles JE, Deaton PR, Finch CK. Evaluation of glycemic control following discontinuation of an intensive insulin protocol. *J Hosp Med.* 2009;4:28-34.
8. Weant KA, Ladha A. Conversion from continuous insulin infusions to subcutaneous insulin in critically ill patients. *Ann Pharmacother.* 2009; 43:629-34.
9. Schmeltz LR, DeSantis AJ, Schmidt K, et al. Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2006;12:641-50.
10. Hsia E, Seggelke S, Gibbs J, et al. Subcutaneous administration of glargine to diabetic patients receiving insulin infusion prevents rebound hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3132-7.
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W65-94.
12. University of York, Center for Reviews and Dissemination. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews. Disponible en: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015025446
13. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(Suppl 1):S94-102.
14. Higgins JPT, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. En: Higgins JPT, Green S, editores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Chichester, UK: John Wiley; 2008. p.187-241.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924-6.
16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7:177-88.
17. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557-60.
18. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4002.
19. Assaad-Khalil S, Fayed A, Abeer Aal A. Insulin Glargine in the Early Management of Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Prospective Pilot Study. *J Egypt Soc Endocri Metab & Diab.* 2011;43:15-26.
20. Doshi P, Potter AJ, de Los Santos D, Banuelos R, Darger BF, Chathampally Y. Prospective randomized trial of insulin glargine in acute management of diabetic ketoacidosis in the emergency department: a pilot study. *Acad Emerg Med.* 2015;22:657-62.
21. Houshyar J, Bahrami A, Aliasgarzadeh A. Effectiveness of Insulin Glargine on Recovery of Patients with Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:OC01-5.
22. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2005;28:1856-61.
23. Ersöz HO, Ukinç K, Köse M, et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract.* 2006;60:429-33.
24. Karoli R, Fatima J, Salman T, Sandhu S, Shankar R. Managing diabetic ketoacidosis in non-intensive care unit setting: Role of insulin analogs. *Indian J Pharmacol.* 2011;43:398-401.
25. Umpierrez GE, Latif K, Stoever J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med.* 2004;117:291-6.
26. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care.* 2004;27:1873-8.
27. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD011281.