

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/330347339>

Complicaciones agudas de la Diabetes mellitus, visión práctica para el médico en urgencias: Revisión de tema. ARTÍCULO DE REVISIÓN

Article · January 2019

CITATIONS

0

READS

2,643

9 authors, including:



María Barrera

Fundación Universitaria Juan N. Corpas

13 PUBLICATIONS 2 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Andrés Ramírez

Fundación Universitaria Juan N. Corpas

4 PUBLICATIONS 6 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Miguel Ruiz

Fundación Universitaria Juan N. Corpas

4 PUBLICATIONS 7 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Yardany Rafael Méndez

Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia

49 PUBLICATIONS 65 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Conformation of a research group on infectious diseases in Boyacá, Colombia [View project](#)



Comparative genomics, immunoinformatic approach, vaccine design. [View project](#)

Complicaciones agudas de la Diabetes mellitus, visión práctica para el médico en urgencias: Revisión de tema.

Yardany Rafael Méndez¹, María Claudia Barrera C², Miguel Ángel Ruiz³, Karla Melissa Masmela³, Yesica Alejandra Parada³, Camila Alejandra Peña³, Carlos Mario Perdomo³, Raúl Alejandro Quintanilla³, Andrés Felipe Ramírez³, Erika Sofía Villamil³.

1. Director departamento de medicina interna Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia; Miembro del Grupo de Análisis de Resistencia Bacteriana de Boyacá (GRAB), Duitama, Colombia.
2. Microbióloga - Médico Especialista en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal. Fundación Universitaria Juan N. Corpas.
3. Estudiantes Semillero de Investigación en Neurología y Neurociencias, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

Resumen

La Diabetes Mellitus (DM) representa una de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) más prevalentes del mundo, cuyas complicaciones agudas o emergencias hiperglucémicas más importantes, en el escenario de la medicina de urgencias, son la Cetoacidosis Diabética (CAD), el Estado Hiperglucémico Hiperosmolar (EHH) y la Hipoglucemia, todas ellas asociadas a un control inadecuado o insuficiente de la enfermedad. Con el objetivo de mejorar eficazmente la condición clínica de los pacientes que presentan algún tipo de emergencia hiperglucémica, los médicos del servicio de urgencias deben tener claridad en diversos aspectos clave relacionados con la fisiopatología y el abordaje apropiado para cada situación. En este artículo se reúne la información más actualizada respecto a la definición, epidemiología, etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y prevención, de las tres complicaciones agudas de la DM, a fin de ofrecer al clínico una guía práctica para el abordaje y manejo adecuado de los pacientes diabéticos en el contexto de las emergencias hiperglucémicas.

Palabras Clave: “Cetoacidosis Diabética”, “Estado Hiperglucémico Hiperosmolar”, “Hipoglucemia”, “Diabetes mellitus”.

Acute complications of diabetes mellitus, practical vision for the emergency physician: Review.

Autor de correspondencia:
miguel-ruiz@juanncorpas.edu.co.

Como citar: Méndez YR, Barrera MC, Ruiz MA, Masmela KM, Parada YA, Peña CA, Perdomo CM, Quintanilla RA, Ramírez AF, Villamil ES. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus, visión práctica para el médico en urgencias: Revisión de tema. Revista Cuarzo 2018; 24 (2) 27- 43.

Recibido: 31 de julio de 2018
Aceptado: 24 de octubre de 2018
Publicado: 30 de diciembre de 2018

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) represents one of the most prevalent Chronic Noncommunicable Diseases (NCDs) in the world, which acute complications or major hyperglycemic emergencies, in the scenario of emergency medicine, are Diabetic Ketoacidosis (DKA), the State Hyperosmolar hyperglycemic (EHH) and Hypoglycaemia, all associated with inadequate or insufficient control of the disease. In order to effectively improve the clinical condition of patients presenting with some type of hyperglycaemic emergency, emergency department physicians should be clear about various key aspects related to the pathophysiology and the appropriate approach for each situation. This article gathers the most up-to-date information regarding the definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of the three acute complications of DM mentioned above, in order to offer the clinician a practical guide for the approach and proper management of diabetic patients in the context of hyperglycemic emergencies.

Keywords: “Diabetic Ketoacidosis”, “Hyperosmolar Hyperglycemic State”, “Hypoglycemia”, “Diabetes Mellitus”.

Licencia creative commons



La Cetoacidosis Diabética (CAD), el estado Hiperglucémico Hiperosmolar (EHH) y la Hipoglucemia son tres de las complicaciones agudas más serias de la Diabetes Mellitus (DM) (1-3). Por lo general estas complicaciones son abordadas por separado, pero en sí mismas representan distintos puntos del mismo espectro de las emergencias hiperglucémicas, debidas a un control inadecuado o insuficiente de la DM. Estas pueden ocurrir tanto en pacientes con DM tipo 1 (DM-1) como en pacientes con DM tipo 2 (DM-2) pero la CAD es más común en pacientes jóvenes con DM-1 (1).

La frecuencia de CAD ha incrementado en un 30% durante la última década, registrándose solo en Estados Unidos más de 140.000 hospitalizaciones por año a causa de esta. La tasa de admisión hospitalaria por EHH es más baja que por CAD, registrando menos del 1% de todas las hospitalizaciones relacionadas con DM. La CAD y el EHH se caracterizan por insulinopenia e hiperglucemia severa. El diagnóstico y manejo oportuno de estos pacientes mejora los resultados clínicos y la sobrevida. Los puntos esenciales en el tratamiento del CAD y el EHH son: 1. Rehidratación intravenosa (I.V.) agresiva, 2. Insulinoterapia precoz e individualizada, 3. Corrección del desequilibrio electrolítico y 4. Identificación y manejo del evento precipitante (1-6).

La prevención se basa en una adecuada educación del paciente diabético y de sus familiares, en el manejo interdisciplinario con un grupo de especialistas capacitados, en la prescripción de ejercicio y hábitos de vida saludables y en el adecuado seguimiento médico del paciente, entre otros. En este artículo se abordarán las tres complicaciones anteriormente mencionadas desde su definición, epidemiología, etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y prevención, con el objetivo de reunir la información más actualizada que permita al clínico el abordaje y manejo adecuado de los pacientes diabéticos en el contexto de las emergencias hiperglucémicas.

Metodología

Se trata de una revisión bibliográfica. Se escogieron 5 bases de datos: PUBMED, LILACS, ScienceDirect, EBSCO y Clinical key para identificar documentos que incluyeran cualquiera de los términos de búsqueda o combinación de estos: “Cetoacidosis Diabética”, “Estado Hiperglucémico Hiperosmolar”, “Hipoglucemia”, “Diabetes mellitus”.

Se escogieron artículos completos de los últimos 5 años en población adulta, sin restricción del lenguaje. Se incluyeron artículos originales que en el título, resumen y texto completo tuvieran cualquiera de los términos de búsqueda. Se excluyeron aquellos no escritos en español o inglés. 8 investigadores (MMK, PYA, PAC, PAM, QRA, RAF, VES) aplicaron los criterios de elegibilidad a cada uno de los estudios y los desacuerdos fueron resueltos con la intervención de tres evaluadores (MYR, BMC, RMA).

Definición

La cetoacidosis diabética (CAD) es la complicación aguda o emergencia hiperglucémica más frecuente de la DM-1 que puede darse como resultado de la resistencia periférica a la insulina o de la deficiencia parcial o absoluta de esta, estando asociada comúnmente a condiciones clínicas desencadenantes. Se caracteriza por la presencia de hiperglucemia, anión gap elevado, acidosis metabólica y cetonemia o cetonuria. Los criterios bioquímicos actuales que se tienen en cuenta para su diagnóstico son: hiperglucemia (glucosa en sangre > 200 mg/dl), pH venoso < 7.3 o bicarbonato < 15 mEq/L (9-17).

Epidemiología

La DM-1 afecta a niños y adultos de todo el mundo, con una tasa de incidencia en aumento a nivel mundial. Se considera la enfermedad metabólica crónica más frecuente en la población pediátrica, responsable del 5-10% del total de casos de DM en todo el mundo con un aumento anual de aproximadamente 3% (18). En los países escandinavos, Finlandia, Suecia y Noruega, las tasas de incidencia anuales son de 57,6; 43,1 y 32,8 por cada 100.000 habitantes respectivamente. Por el contrario, Venezuela tiene la tasa de incidencia anual más baja, reportada en 0,1 casos por cada 100.000 habitantes presentándose principalmente en pacientes con DM-1. En la región de Oriente Medio y África del Norte se estima que hay alrededor de 64.000 casos de DM-1 en niños menores de 15 años (19).

La CAD es una de las complicaciones más peligrosas de la DM, las tasas de mortalidad varían del 2 al 40%, dependiendo de la región (20). La tasa de mortalidad por CAD en Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido es de 0,15% a 0,31%, cifra que es mucho mayor en los países de ingresos medios y bajos. Los pacientes con DM-1 son más susceptibles a presentar CAD, pero los pacientes con DM-2 también tienen riesgo de desarrollarla debido al estrés o descompensaciones metabólicas agudas como infecciones, cirugía, trauma entre otras (18,21-23).

La CAD contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad en los pacientes con DM-1, principalmente en la población de niños y adultos jóvenes (1,24). Maahs y cols (25) afirman que la CAD representa la complicación aguda más grave de la DM-1, generalmente requiere manejo hospitalario y se asocia con una alta tasa de mortalidad; Según el Diamond Project Group (2006), el 80% de los pacientes con DM-1 desarrollan CAD, sin embargo, la prevalencia de CAD varía ampliamente en diferentes países.

Aunque las tasas de mortalidad por CAD han disminuido significativamente en distintas regiones, sigue siendo la principal causa de muerte en niños con DM-1 (26). Según afirma Karges y cols (27), la CAD representa del 13% al 19% de la mortalidad

relacionada con la DM-1 (18,26,27). La mortalidad se relaciona con la edad, la severidad de la acidosis, la intensidad del desequilibrio hidroelectrolítico y retrasos en la atención médica (28).

Fisiopatología

En la CAD la concentración reducida de insulina sumado a las elevadas concentraciones de hormonas contra-reguladoras, catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona de crecimiento, promueven las rutas metabólicas opuestas a las de la insulina tanto en el hígado como en los tejidos periféricos (Figura 1) (12,8,22,23).

La hiperglucemia se desarrolla como resultado de tres procesos:

1. Aumento de la gluconeogénesis a nivel hepático debido a la alta disponibilidad de precursores gluconeogénicos como los aminoácidos alanina y glutamina (resultado de la proteólisis acelerada y la disminución de la síntesis de proteínas), lactato (debido al aumento de la glucogenólisis muscular), y glicerol (como el resultado del aumento de la lipólisis) 2. Aumento de la glucogenólisis y 3. Disminución de la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos (4,8,22).

La combinación de deficiencia de insulina y aumento de las hormonas contrarreguladoras en la CAD conduce a la liberación descontrolada de glicerol y ácidos grasos libres en la circulación desde el tejido adiposo por incremento de la lipólisis. El glicerol se utiliza para la gluconeogénesis, de modo que contribuye al mantenimiento de la hiperglucemia, mientras que los ácidos grasos libres se convierten en acetil-CoA por β -oxidación en las mitocondrias (24). Adicionalmente, la hiperglucemia y la CAD es también resultado de un estado inflamatorio que se caracteriza por la elevación de las citocinas proinflamatorias, marcadores de estrés oxidativo (TNF- α , IL-6, IL8, PCR), especies reactivas del oxígeno, peroxidación lipídica, inhibidor de activador de plasminogeno-1 y ácidos grasos libres (2,8,24).

Cuadro clínico

En los pacientes diabéticos los eventos precipitantes de la CAD son la falta de insulina exógena (por mala adherencia al tratamiento o dosis subterapéuticas), las infecciones (IVU, neumonía, abscesos dentales o en piel, sepsis, síndromes virales, enfermedad pélvica inflamatoria y otitis externa maligna) y las condiciones médicas subyacentes que provocan liberación de hormonas contra reguladoras (apendicitis, pancreatitis, inflamación abdominal, trauma, embarazo, enfermedad cerebrovascular o infarto agudo miocardio) así como a la utilización de algunos fármacos y sustancias causantes de descompensaciones metabólicas (cocaína, alcohol, fármacos simpaticomiméticos, antipsicóticos atípicos, corticoesteroides y diuréticos tiazídicos, entre otros) (8,12,25,26).

Los pacientes con CAD pueden presentar síntomas generales de hiperglucemia como poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso en los días previos al desarrollo de la CAD (27). Por lo general los síntomas sobreviene en un periodo de aproximadamente 24 horas y consisten en náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteraciones del estado de conciencia y signos de focalización neurológica entre otros. Al examen físico se encuentran signos de deshidratación, pérdida de turgencia de la piel, mucosas secas, taquicardia, hipotensión y oliguria, adicionalmente se puede encontrar extremidades frías, llenado capilar > 2 segundos, debilidad muscular, taquipnea o respiración de Kussmaul, presión venosa yugular baja y aliento a cetonas. (10,16,31-34).

La principal complicación de la CAD es el edema cerebral secundario a correcciones bruscas de la osmolaridad plasmática, también se puede presentar insuficiencia cardíaca desencadenada por sobrecarga de líquidos, trastornos del potasio, dificultad respiratoria aguda, neumotórax y neumomediastino espontáneos como consecuencia de la ruptura de alguna bulla enfisematosa producto de la hiperventilación así como episodios tromboembólicos arteriales y venosos (12,13,29,35).

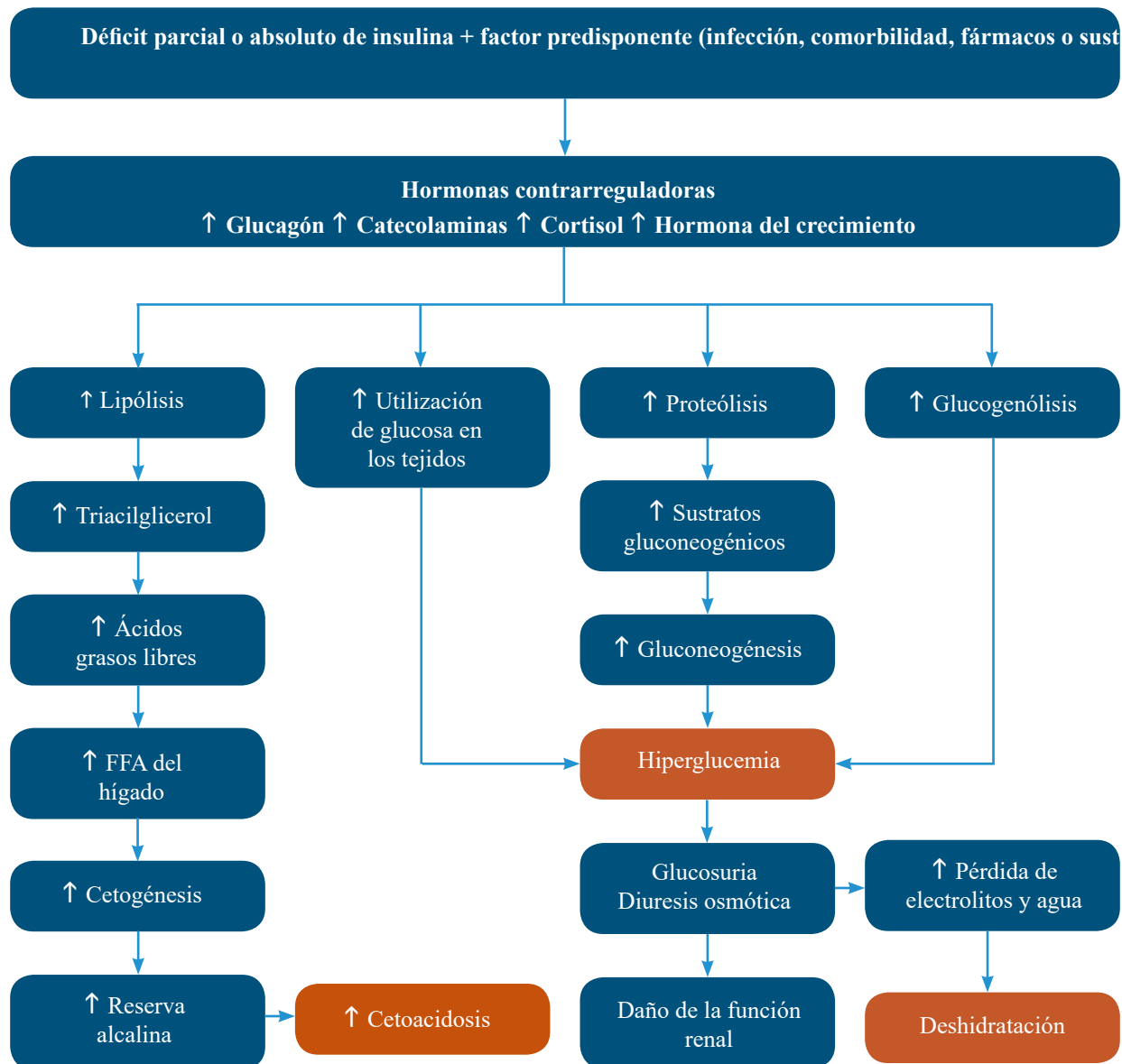


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico de la CAD. El déficit parcial o absoluto de insulina aumenta la actividad de las hormonas contrarreguladoras que generan hiper-glucemia debido a un aumento (↑) de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis y disminución (↓) de la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos; Así mismo se estimula la lipólisis y el exceso de ácidos grasos libres, al no poder metabolizarse completamente en el ciclo de Krebs, aumentan el efecto de ácidos grasos libres en hígado produciendo aumento de la cetogénesis y disminución de la reservas de álcali provocando CAD. Fuentes: Hofheinz S, Villar Guerra P & Cuesta A. Cetoacidosis Diabética. APC [Internet]. 2014;12(2):55-61[Consultado 2017 Jun 14]. Pasquel F, Umpiérrez G. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. En: Broecker C, Salisbury B, Larry J y Patterson J. Endocrinology: Adult and Pediatric. 19ed. Philadelphia: Elsevier;2016. Cap 46.p. 805-815. Kitabchi AE, Umpiérrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335-43.

Diagnóstico

Los criterios bioquímicos para el diagnóstico de CAD incluyen (tabla 1): nivel de glucosa plasmática, pH arterial o venoso, niveles séricos de bicarbonato, cetonuria o cetonemia, niveles plasmáticos de B-hidroxibutarato, osmolaridad sérica efectiva, anión gap y estatus mental; con estos criterios es posible clasificar la CAD en leve, moderada y severa. Ante la sospecha de CAD se debe realizar análisis de laboratorios tales como glucometría, electrolitos (incluyendo potasio, sodio, calcio, fósforo y

magnesio), perfil renal con nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina sérica, gasometría para valorar acidosis, pCO₂, bicarbonato, uroanálisis, hemograma (teniendo en cuenta que la leucocitosis puede deberse al estrés por la CAD pero si persiste la elevación de los leucocitos o ante signos asociados de infección, se debe considerar el diagnóstico de esta y tomar muestras para cultivos pertinentes) y radiografía de tórax. También es importante realizar el cálculo de la osmolaridad plasmática, para ello es posible emplear la fórmula $2 [Na^+ (mEq/L)] + \text{glucosa (mg/dl)}/18$ y del anión gap mediante la fórmula $([Na^+] + [K^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]))$ (4,20,24).

Tabla 1: Criterios diagnósticos de CAD.

Condición previa	Número	Porcentaje	IC 95%
Estadio	Leve	Moderado	Severo
Nivel de glucosa plasmática, mg/dl	250 mg/dl	250 mg/dl	250 mg/dl
PH arterial o venoso	7.25 – 7.30	7.00 – 7.24	< 7.00
Nivel de bicarbonato, mEq/L	15 – 18 mEq/L	10 – 14 mEq/L	<10 mEq/L
Cetonuria o cetonemia	Positivo	Positivo	Positivo
B-hidroxibutirato sérico o en orina, mmol/L*	> 3.0	>3.0	> 3.0
Osmolalidad plasmática efectiva, mmol / kg	Variable	Variable	Variable
Anión GAP	>10	>12	>12
Alteración del sensorio	Alerta	Alerta o somnoliento	Estupor o coma

Fuentes: Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies: ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(4):222-32. * No corresponde a un marcador solicitado con frecuencia en la práctica clínica, aunque desde la teoría ayuda al diagnóstico de la CAD, de ahí que se mencione en esta revisión.

El diagnóstico diferencial para la CAD se debe establecer con otras causas de acidosis metabólica con anión gap elevado o de etiología no diabética (tabla 2).

Tabla 2: Diagnósticos diferenciales.

Diagnósticos diferenciales
<ul style="list-style-type: none"> • Estado hiperosmolar. • Acidosis láctica. • Insuficiencia renal. • Intoxicación por salicilatos, metanol, etilenglicol o paraldehído. • Cetoacidosis alcohólica. • Cetoacidosis por ayuno. • Coma hiperosmolar. • Acidosis urémica. • Coma hiperglucémico o hipoglucémico. • Abdomen agudo. • Sepsis. <p>Fuentes: Capel I, Berges-Raso I. Complicaciones agudas hiperglucémicas e hipoglucémicas. Medicine [Internet]. 2016;(18):1035–1042[Consultado 2017 Jun 14]. Melmed S, Polonsky K, Larsen P & Kronenberg H. Williams. Tratado de endocrinología. 13ed. España: Elsevier; 2017. Cap 32.p. 1451-1483. Pino D, Reynals de Blasis E, Vidal Puig A & Aschner Montoya P. Diabetes Mellitus. EN: Farreras Rozman. Medicina Interna. 18 ed. España: Elsevier; 2016.cap 222. p. 1824-1862.</p>

Tratamiento

En general el tratamiento de la emergencia hiperglucémica debe estar encaminado a corregir la deshidratación y la hiperglucemia, disminuir la síntesis de cuerpos cetónicos, corregir la hi-

perosmolaridad plasmática, restaurar el equilibrio electrolítico e identificar y tratar la causa precipitante. Por lo tanto, los parámetros principales a tener en cuenta en el tratamiento incluyen: 1. Rehidratación I.V agresiva, 2. Insulinoterapia precoz e individualizada y 3. Uso de suplementos de potasio y bicarbonato

cuando la condición del paciente lo requiera. Durante el tratamiento se deben monitorizar los signos vitales, el volumen de líquidos administrados y eliminados y la dosificación de la insulina, ajustándola a la condición del paciente, teniendo en cuenta que el tiempo promedio para la resolución de la CAD es de entre 10 a 18 horas. Adicionalmente, debe ser solicitada la medición de glucosa plasmática, electrolitos y gases arteriales cada 2 a 4 horas (Figura 2) (1-3,6,36). En cuanto al lugar más apropiado para el manejo de los paciente con CAD, algunos estudios indi-

can que aquellos que cursen con CAD leve – moderada pueden ser manejados de forma segura en los departamentos de emergencias o en unidades de cuidado intermedio, y que quienes cursen con CAD severa o que tengan comorbilidades críticas sin importar la gravedad de la CAD tales como infarto agudo de miocardio, hemorragia digestiva, sepsis o evento cerebro vascular, entre otros, sean manejados en una Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) (1,2,7).

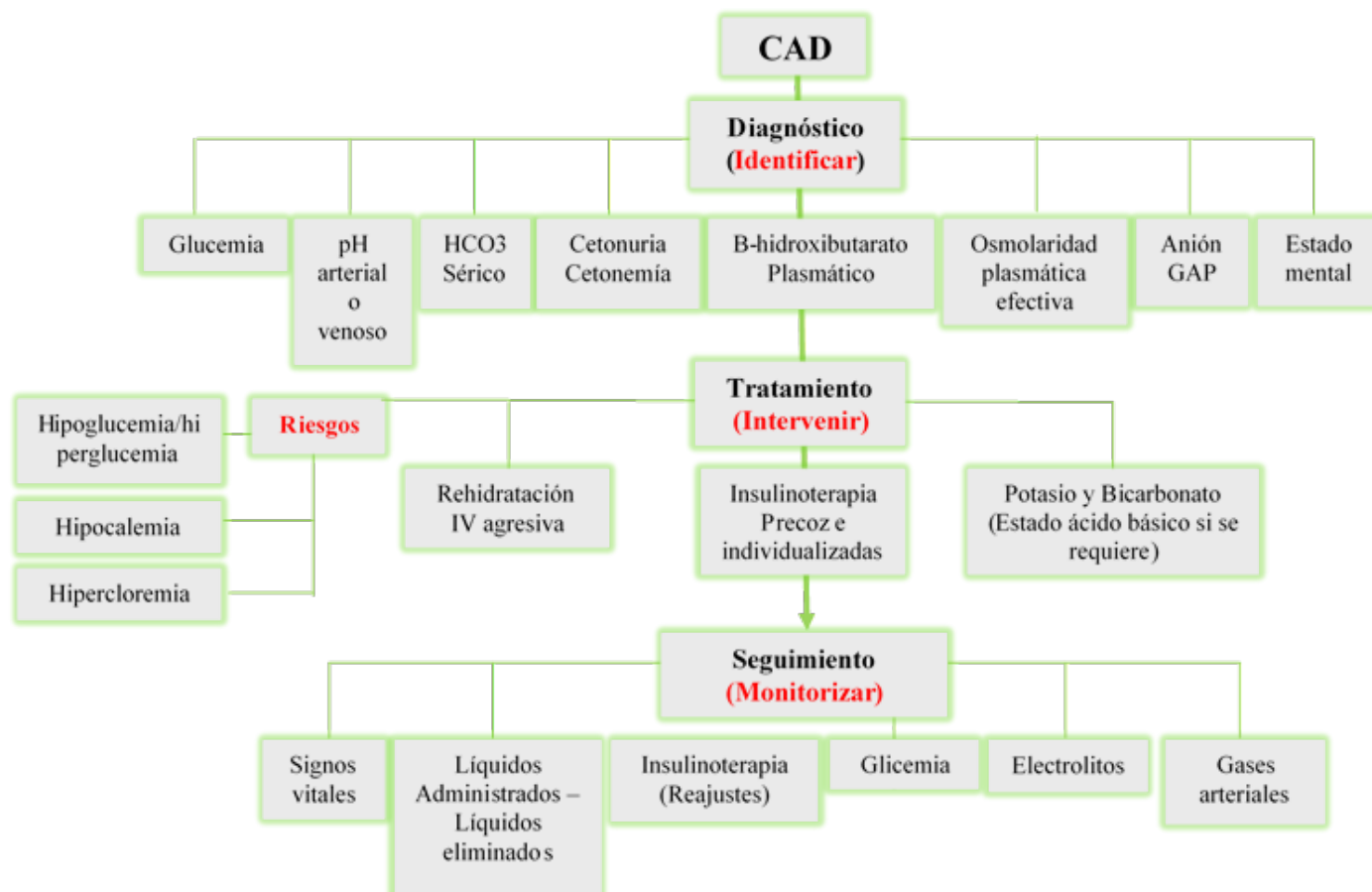


Figura 2. Flujograma del Proceso integral de atención del paciente en quien se sospecha Cetoacidosis Diabética.

Fuente: Autores. Construido a partir de 1. 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; 2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335-43; 3. Pollock F, Funk DC. Acute Diabetes Management Adult Patients With Hyperglycemic Crises and Hypoglycemia. AACN Advanced Critical Care. 2013;24(3):314-24; 6. Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Treatment [internet]. Consultado [2017 Jun 12]. Disponible en: https://www-uptodate-com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-treatment?source=see_link; 36. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 [Internet]. 2009. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Guias_ALAD_2009.pdf

1. Terapia de rehidratación

El objetivo de la rehidratación I.V agresiva de los pacientes con CAD y EHH es restaurar el volumen circulatorio efectivo, la perfusión tisular y la tasa de filtración glomerular, disminuir la concentración de hormonas contra-reguladoras, corregir la hiperosmolaridad plasmática y disminuir la hiperglucemia. En relación a la rehidratación, para cumplir estos objetivos, la Asociación

Americana de Diabetes (ADA) recomienda la administración de 500-1000 mL/h de cloruro de sodio (NaCl) al 0.9% durante las primeras dos horas, seguido de la infusión de 250 – 500 mL/h de NaCl al 0.9% o 0.45% dependiendo de la concentración de sodio (Na) sérico y la deshidratación (Figura 3). Luego de la administración del NaCl en las dos primeras horas, se debe asegurar la administración de líquidos de mantenimiento aplicando la regla de “4-2-1”, es decir: 4 mL/kg/h, para los primeros 10 kg de peso, 2 mL/kg/h para los siguientes 10 kg de peso (11 a 20 kg) y 1 mL/

kg/h, para cada kg por encima de los 20 kg de peso; sumado a los líquidos de mantenimiento. Una vez la glucosa plasmática se encuentre entre 200 mg/dl (11.1mmol/l) – 250mg/dl (13.9 mmol/l) se debe agregar dextrosa al 5% a la solución en una proporción

de hasta el 10% con el objetivo de disminuir el riesgo de hipoglucemia mientras se continua la administración de insulina hasta controlar la CAD (1-3,6,8,37).

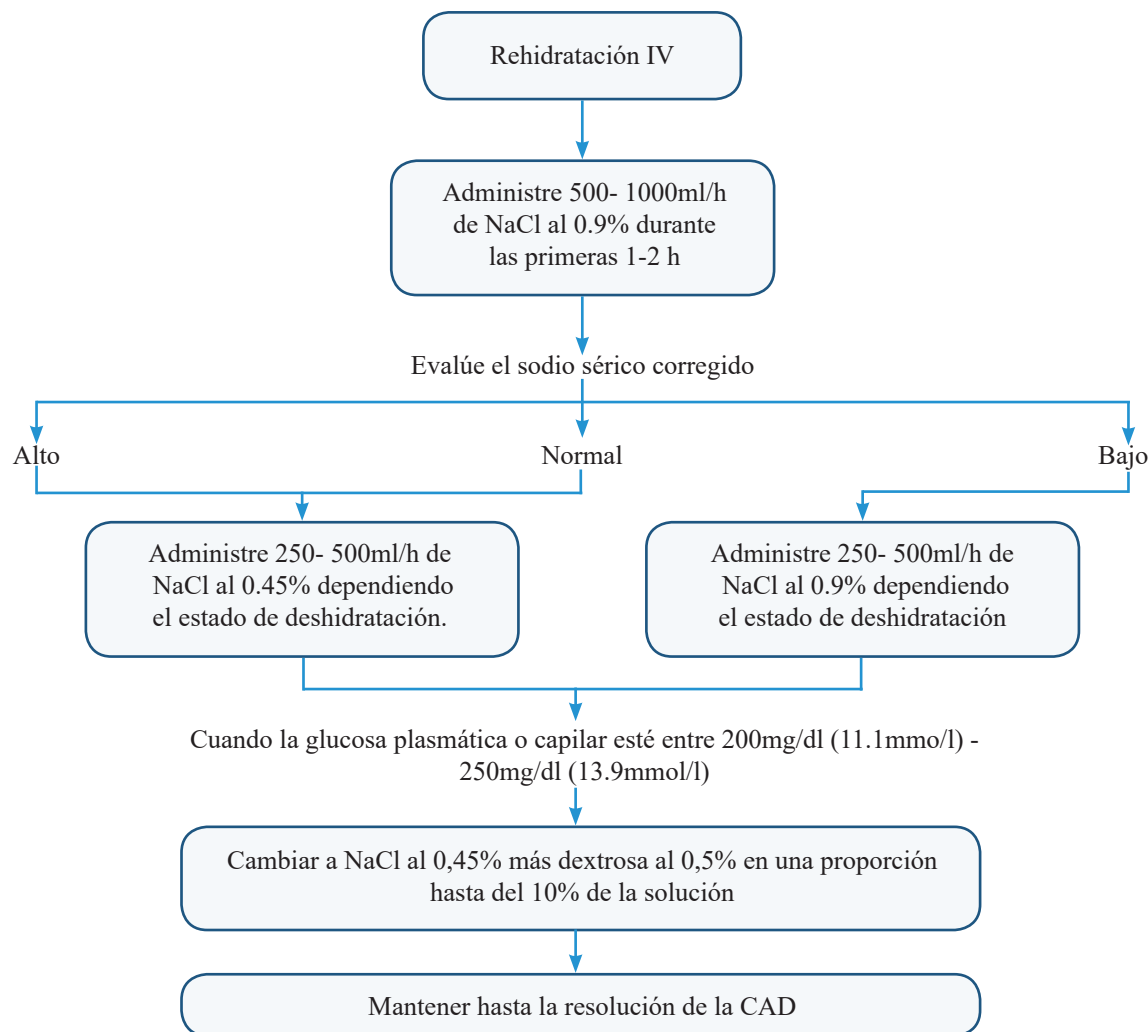


Figura 3. Terapia de rehidratación I.V. NaCl: cloruro de sodio, CAD: cetoacidosis diabética. Adaptado de: Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Med. Clin. North Am. 2017;101(3):587-606.

2. Terapia con insulina

Luego de haber iniciado la terapia de rehidratación I.V, el siguiente paso es iniciar la administración de insulina (8). El objetivo de esta terapia es restaurar el metabolismo celular, reducir la gluconeogénesis hepática, suprimir la lipólisis y la cetogénesis, contribuir a mejorar la osmolaridad plasmática y alcanzar cifras de glucemia de entre 150 mg/dl (8.3mmol/l) – 200 mg/dl (11.1 mmol/l). La administración de insulina por vía I.V, subcutánea (SC) o intramuscular es segura y efectiva para corregir la CAD, es necesario medir los niveles plasmáticos de glucosa cada 1 a 2 horas. El tratamiento de elección para los pacientes críticamente enfermos o aquellos quienes presentan niveles alterados de consciencia es la administración de un bolo I.V de insulina humana regular, calculada a 0.1 U/kg/h seguido de la infusión I.V de insulina humana regular calculada a 0.1 U/kg/h La vía SC para

aplicación de análogos rápidos de insulina es una opción efectiva en tiempo de resolución de la CAD, en esta se considera una dosis promedio de 0.6 a 0.8 U/kg/h aunque de manera estándar la insulina debe calcularse a 0.2 - 0.3 U/kg/bolo SC inicial y continuar con la aplicación de 0.2 U/kg/SC/1-2h (Figura 4). Cuando la glucosa plasmática alcance niveles de entre 200 mg/dl (11.1 mmol/l) – 250 mg/dl (13.9 mmol/l) se debe reducir la infusión de insulina a 0.05 U/kg/h y agregar dextrosa como se mencionó anteriormente para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

En caso de que se esté utilizando insulina SC la dosis debe ser reducida a 0.1 U/kg/2h, de aquí en adelante el objetivo será mantener la glucosa plasmática entre 150 mg/dl (8.3mmol/l) – 200 mg/dl (11.1mmol/l) hasta la resolución de la CAD. Se debe considerar el cambio de insulina I.V a SC cuando el paciente esté alerta y pueda comer (1-3,6,8,37).

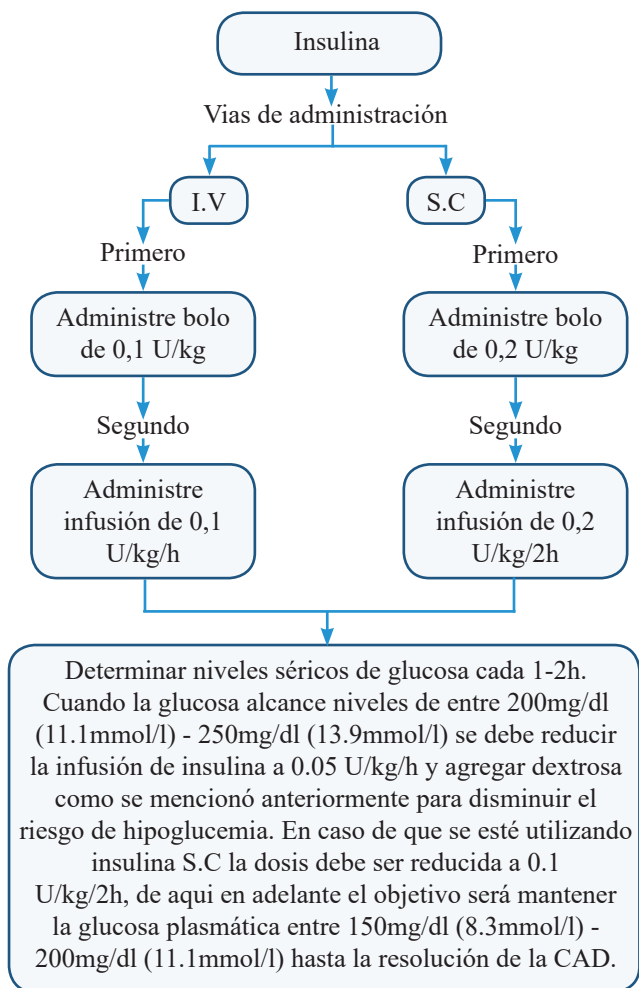


Figura 4. Terapia con insulina. I.V: intravenoso, S.C: subcutáneo, CAD: cetoacidosis diabética. Fuente: Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Med. Clin. North Am. 2017;101(3):587-606.

3. Suplementos

Potasio

Los pacientes con CAD y EHH tienen un déficit total de potasio de 3-5mEq/kg (8,37). A pesar de este déficit, el nivel de potasio sérico al momento de la admisión hospitalaria está frecuentemente dentro del rango normal o incluso se encuentra alto, esto se debe a que la acidosis metabólica y el déficit de insulina provocan un reajuste del potasio intracelular, el cual sale de la célula con el objetivo de ayudar a corregir la hipertonicidad, la acidosis y la insulinoopenia (1,8). La terapia con insulina promueve el movimiento de potasio hacia el compartimiento intracelular y esto puede producir hipokalemia lo cual pone en riesgo al paciente y limita su manejo con insulina.

La terapia de reemplazo de potasio debe por lo tanto iniciar cuando la concentración sérica de este sea $< 5.0\text{mEq/L}$ con el objetivo de mantener dicha concentración entre $4\text{-}5\text{mEq/L}$. para la mayoría de los pacientes es suficiente la administración de $20\text{-}40\text{mEq}$

de potasio por litro de fluidos, pero se requieren dosis más bajas para los pacientes con falla renal aguda o crónica. En aquellos pacientes con potasio sérico $< 3.3\text{mEq/l}$ la terapia de reemplazo debe iniciar con $10\text{-}20\text{mEq/h}$ y la terapia con insulina debe esperar hasta que los niveles de potasio alcancen 3.3mEq/L debido al riesgo elevado de arritmias cardíacas (Figura 5) (1-3,6,8).

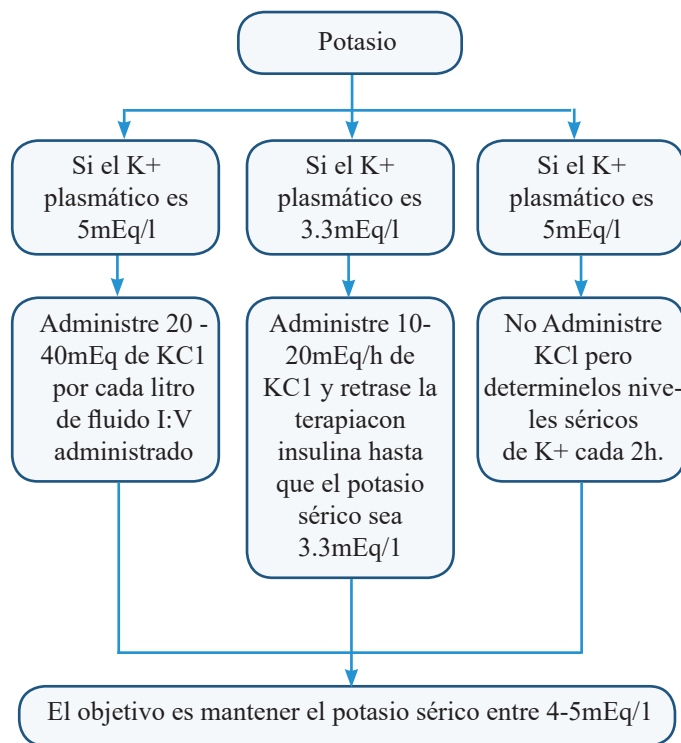


Figura 5. Terapia con potasio. K+: potasio, KCl: cloruro de potasio. Fuente: Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Med. Clin. North Am. 2017;101(3):587-606.

Bicarbonato

La terapia con infusión de bicarbonato usualmente no es requerida para el manejo de los pacientes con CAD (1). Los resultados de 12 ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia de la terapia con bicarbonato en el tratamiento de la acidemia severa en pacientes con CAD demostraron que no hay una mejora significativa de los resultados clínicos o de la tasa de recuperación de la hiperglucemia o la cetoacidosis y adicionalmente mostraron que la terapia con bicarbonato también tiene el potencial de incrementar el riesgo de hipokalemia, disminución de la captación tisular de oxígeno, trastornos de la función cardíaca y edema cerebral (8,38).

Sin embargo, se recomienda la administración de $50\text{-}100\text{mEq}$ de bicarbonato de sodio como una solución isotónica (en 200ml de agua) en aquellos pacientes con un $\text{pH} \leq 6.9$ debido al riesgo potencial de reducción de la contractilidad cardíaca y de arritmias, con el objetivo de obtener un $\text{pH} > 6.9$. La terapia con bicarbonato no está indicada en aquellos pacientes con un $\text{pH} > 7.0$ (1,2,8,37).

Estado Hiperglicémico Hiperosmolar

Definición

La cohesión entre hiperglucemia extrema, deshidratación e hiperosmolaridad sérica que conducen a una alteración de la conciencia capaz de inducir coma, en ausencia de acidosis y cetosis se denomina EHH, siendo esta una de las complicaciones agudas más frecuentes por descompensación de la DM, en especial en la DM-2 (39-42).

Epidemiología

Si bien la frecuencia del EHH es menor a la de la CAD, (2-29% de las complicaciones agudas de la DM), la tasa de mortalidad es 10 veces mayor acercándose al 20%, y se explica por el mayor promedio de edad de los pacientes, que oscila entre 55 y 70 años. En Estados Unidos para el año 2009 la mortalidad disminuyó a la mitad en comparación a las tres décadas anteriores. Se estima que la incidencia de ésta complicación es inferior a 1 por cada 1000 personas al año. Cabe añadir, que durante la revisión bibliográfica para este artículo no se encontraron estadísticas actualizadas en las cuales se describa la epidemiología del EHH en Colombia (42-43).

Fisiopatología

El EHH se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa sérica debido tanto a la falta de producción de insulina por parte de las células beta del páncreas así como por el aumento de las hormonas contrarreguladoras, dichos eventos generalmente están dados por causas precipitantes como una mala adherencia al tratamiento o dosis subterapéuticas, presencia de infecciones o patologías coexistentes, al igual que el consumo de sustancias psicoactivas como la cocaína, consumo de alcohol o fármacos tales como simpaticomiméticos, antipsicóticos atípicos, corticosteroides y diuréticos tiazídicos entre otros, tema en el cual se profundizará más adelante (38-44).

La concentración de insulina es insuficiente para mantener una captación adecuada de glucosa a nivel celular, pero no obstante en la mayoría de los casos, es suficiente para evitar que se desencadene un proceso de lipólisis lo que produciría un estado cetogénico; de esta manera se desencadena una hiperglucemia que conduce a un gradiente osmolar el cual permite la difusión del agua del espacio intracelular al extracelular, generando así una hiponatremia dilucional.

El aumento de la osmolaridad a nivel sérico así como del líquido circulante en el espacio intravascular conduce a un aumento de la tasa de filtración glomerular y glucosuria, al inducir una diuresis osmótica el equilibrio de sodio se ve perturbado; normalmente hay resorción de sodio en los túbulos distales mediado por el sistema renina-aldosterona, así, el gradiente de concentración contra el cual el sodio debe transportarse activamente a los túbulos distales se incrementa conforme disminuye la resorción de agua. De esta forma parte del sodio filtrado no se absorbe y pasa

a la orina, sin embargo, la diuresis prolongada da por resultado disminución de la tasa de filtración glomerular e insuficiencia renal aguda, hipovolemia y deshidratación hipertónica, pese a un reporte de disminución del sodio sérico.

La hipernatremia produce un incremento de la osmolaridad que adicional a la hiperglucemia facilita la difusión de agua al espacio intravascular generando una deshidratación celular con lo cual se puede llevar a un daño neurológico permanente; el cerebro como mecanismos contra-reguladores empieza a acumular iones osmóticamente activos y pone en marcha la generación de novo de osmoles idiogénicos: Na y K a nivel intracelular (38-44).

Por otra parte, el aumento de hormonas contra-reguladoras genera hiperglucemia por aumento de la glucólisis y gluconeogénesis hepática mediante el uso de aminoácidos previa proteólisis, dicha elevación de la glucosa, activa diversas vías celulares las cuales se asocian con un estado inflamatorio grave caracterizado por una elevación de citoquinas pro-inflamatorias como factor de necrosis tumoral- α , interleucina (IL) β , IL6, IL8 y especies reactivas de oxígeno, lo cual lleva finalmente a daño celular mediante peroxidación de lípidos.

Adicionalmente, se ha visto cómo el aumento del flujo osmótico al espacio intravascular conlleva a un daño de las células endoteliales que junto con la hipovolemia, se manifiesta como deshidratación severa, aumento de la viscosidad sanguínea y bajo gasto cardíaco lo que agrava las alteraciones endoteliales, aumenta el inhibidor del plasminógeno, genera un descenso de la proteína C y promueve la hiperactividad plaquetaria, eventos que finalmente conducen a un estado de hipercoagulabilidad que favorece el tromboembolismo (41-43, 45-48).

Diagnóstico

En el EHH el diagnóstico no solo debe hacerse con base en los exámenes de laboratorio, una adecuada historia clínica es fundamental, haciendo énfasis en los antecedentes patológicos, farmacológicos y tóxicos, el tiempo de evolución de los síntomas, y signos al examen físico del paciente, (la alteración en el estado de conciencia puede ayudar a diferenciar entre CAD y EHH aunque este último también se puede presentar sin alteración de esta). Adicional a ello, en un 30% de los casos de crisis hiperglicémicas se puede encontrar una mezcla entre estas dos enfermedades haciendo aún más difícil el correcto diagnóstico. Los paraclínicos permiten la diferenciación con otros posibles diagnósticos, apoyan en la elección de las estrategias terapéuticas más adecuadas, permiten evaluar la evolución clínica del paciente y ayudan a establecer un pronóstico clínico (42, 49-51).

Indagar por los antecedentes del paciente es necesario para identificar los posibles eventos desencadenantes y evaluar otros diagnósticos diferenciales. Se debe enfatizar en los eventos desencadenantes los cuales promueven el aumento de las hormonas contrarreguladoras, elevan los niveles de glucosa en el espacio intravascular y con ello la osmolaridad sérica llevando a la posterior descompensación. Dichos eventos deben ser tratados

con el fin de evitar nuevas crisis hiperglucémicas. Dentro de las principales causas precipitantes se encuentran las infecciones en un 30-60% de los casos, seguido por la mala adherencia al tratamiento, mal manejo de la diabetes, presencia de enfermedades concomitantes como infarto agudo al miocardio y del 7-17% de los casos puede ser la manifestación de una diabetes de novo (50-52).

Otros factores desencadenantes pueden ser eventos cerebrovasculares, pancreatitis, alteraciones psicológicas como anorexia, toxicológicas como el consumo de cocaína, farmacológicas como uso de anticálcicos, tiazidas, antipsicóticos atípicos, simpaticomiméticos, corticoides, pentamidina, y otras condiciones como embarazo, trauma, hipertiroidismo o enfermedades adrenales (52-53).

Cuadro clínico

En cuanto a la sintomatología esta puede darse días a semanas después del inicio de los cambios fisiopatológicos; dentro de los principales síntomas se encuentran: poliuria, polidipsia, pérdida de peso, astenia y adinamia, otros síntomas como emesis profusa y dolor abdominal difuso suele ocurrir en la CAD pero pueden verse cuando esta se sobrepone al EHH (42, 52). Al examen físico se puede encontrar hipotermia, dependiendo del grado de hipovolemia: hipotensión, taquicardia, pérdida de la turgencia de la piel entre otros signos de deshidratación, aunque estos pueden no ser tan evidentes, dependiendo principalmente del momento en el cual acuda el paciente ya que los cambios fisiopatológicos que producen disminución del volumen del espacio intravascular se dan en días o semanas, antes de lo cual el paso del líquido del espacio intracelular al extracelular puede estabilizar la volemia (50,51).

La alteración neurológica se tomaba como un común denominador para el diagnóstico de esta enfermedad tanto así que se solía denominar coma no cetónico hiperosmótico hiperglucémico, pero se ha cambiado el nombre de la condición a estado y quitado el término “no cetónico” debido a que menos de un tercio de los pacientes suelen cursar con alteraciones a este nivel y tener grados variables de cetosis (39). Dentro de los signos neurológicos se puede encontrar la somnolencia, letargia, delirio, coma, convulsiones generalizadas o hallazgos asimétricos como convulsiones focalizadas, alteraciones visuales, déficit sensorial o hemiparesias (49, 54).

Enfoques

Actualmente se pueden encontrar dos enfoques diagnósticos y terapéuticos para el EHH, uno norteamericano dado por la guía de la asociación americana de diabetes (ADA) para las crisis hiperglucémicas (55) y otro británico (50).

La guía de la ADA (56) recomienda la toma de glucosa, urea en sangre, creatinina, electrolitos, cetonas en orina y suero, uroanálisis, gases arteriales y hemograma. También recomiendan solicitar electrocardiograma, radiografía de tórax, cultivo de orina, esputo y sangre. Se debe obtener el anión gap mediante la fórmula $\text{Na}-(\text{Cl}+\text{HCO}_3)$ en donde valores normales se encuentran entre 7-9 mEq/L, >10-12 mEq/L se consideran aumentados debido a una acidosis metabólica, se debe analizar el nivel de potasio el cual puede encontrarse bajo o normal debido al déficit de insulina, realizar fórmula de sodio (Na) corregido así: $\text{Na medido (mEq/L)} + 0.016 [\text{glucosa(mg/dl)}-100]$ cuando los niveles de glucosa son <400 mg/dl, cuando se encuentran >400 mg/dl puede usar: $\text{Na medido (mEq/L)} + 0.024 [\text{glucosa (mg/dl)}-100]$ (55).

Adicional a lo anterior, es fundamental hallar la osmolaridad debido a que esta permitirá identificar la enfermedad, analizar el pronóstico y guiar el tratamiento, en esta guía se propone el uso de la fórmula de tonicidad u osmolaridad efectiva $(2 \text{ Na})+(-\text{glucosa}/18)$ eliminando el uso de la urea ya que esta atraviesa las membranas celulares sin arrastrar líquidos con ella y suele distribuirse a nivel corporal de manera igualitaria con lo cual se llegará a una mejor aproximación de los niveles osmóticos plasmáticos, permitiendo un mejor tratamiento y vigilancia. Valores >320 mOsm/Kg se consideran como criterio diagnóstico para EHH. Otros criterios diagnósticos son el nivel de glucosa >600 mg/dl, pH arterial >7.3 y niveles de 3 beta hidroxibutirato <3 mmol/l y cetonas séricas o en orina negativas (56).

En cuanto a la guía británica (55), se recomienda la toma de glucosa capilar, glucosa de sangre venosa, urea, electrolitos, gases arteriales, cetonas séricas, lactato, hemograma, hemocultivo, electrocardiograma, radiografía de tórax, uroanálisis, urocultivo y proteína c reactiva en caso de que exista indicación. Se debe hallar el anión gap con la misma fórmula ya expuesta, en cuanto a los valores de potasio estos no difieren entre las guías y su manejo terapéutico es el mismo expuesto para el manejo de la CAD (Figura 5), en cuanto a la ecuación de la tonicidad, esta guía promueve el uso de aquella que tiene en cuenta los niveles de urea plasmática $(\text{osmolaridad} = (2 \text{ Na}) + [\text{glucosa}(\text{mmol/l})] + [\text{urea}(\text{mmol/l})])$ ya que toma el nivel de urea como indicador de deshidratación, pues se han visto como elevados niveles de esta son consistentes con hallazgos como surcos longitudinales en lengua, ojos hundidos y debilidad en las extremidades lo que demuestra un lazo entre la concentración de urea y el nivel de hidratación y de natrema, razón por lo cual debe ser tomado en cuenta a la hora de la restitución de líquidos.

Niveles >320 mOsm/kg deben ser tenidos como criterios diagnósticos y debe ser usado como predictor de severidad con lo cual permite monitorizar el manejo. Adicional a este, criterios como pH >7.3, 3 beta hidroxibutirato <3 mmol/l y bicarbonato >15 mmol/l deben cumplirse. La tabla 3 muestra los criterios diagnósticos comparados entre las dos guías.

Tabla 3: Criterios diagnósticos ADA* vs Joint British Diabetes Societies.

Criterios	ADA	Joint British Diabetes Societies
Glucosa en sangre (mg/dl)	> 600	>540
pH arterial	>7,3	>7,3
Bicarbonato sérico (mmol/l)	>15	>15
3 beta hidroxibutirato (mmol/l)	< 3	<3
Cetonas en orina o séricas	Negativo o bajo	2+
Osmolaridad (mOsm/kg)	No reportado	>320
Osmolaridad efectiva (mOsm/kg)	>320	No reportado
Estado de conciencia	Variable	Variable

*Asociación americana de diabetes. Fuente:

Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J, Fisher J. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-1343 y Scott A. Management of hyperosmolar hyperglycaemic state in adults with diabetes. *Diabetic Medicine*. 2015;32(6):714-724

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, la guía de la ADA no contempla por separado el manejo de la CAD (expuesto en el apartado de CAD) y el EHH por lo cual en esta parte solo se abordarán las diferencias encontradas con la guía británica las cuales se observan principalmente en la reposición de líquidos, inicio y dosis de insulina y terapia anticoagulante (55,56).

Ambas guías coinciden en que la normalización de las cifras de glucosa y el nivel de osmolaridad plasmática, la restitución del volumen hídrico e hidroelectrolítico (para evitar edema cerebral o mielinólisis pontina) y el tratamiento oportuno del evento precipitante son puntos clave. Otros puntos como anticoagulación y protección a los pies son añadidos en las recomendaciones británicas.

1. Restitución de líquidos

Como ya se trató, la ADA propone el uso de solución salina al 0.9% para inicio de la rehidratación a dosis de 15-20 mL/kg/hora durante las primeras 2 horas, posterior a ello determinar los niveles de sodio corregido y continuar con la terapia de restitución con solución salina al 0.9% o 0.45%, cuando los niveles de glucosa descienden a los 300 mg/dl adicional dextrosa al 5% con cloruro de sodio al 0.45% a dosis de 150-250 mL/h (Figura 5). Valorar periódicamente el estado hemodinámico, renal y cardiovascular, la reposición se debe realizar dentro de las primeras 24 h (56).

El consenso de la sociedad diabética británica afirma que se debe

iniciar con el uso de solución salina al 0.9% en dosis de 1L en la primera hora sin adición de insulina, exceptuando algunas situaciones que se evaluarán más adelante, ya que la restitución hídrica disminuye los niveles de glucosa reduciendo así la osmolaridad con lo que se espera un cambio en el espacio intravascular con aumento de sodio sérico por lo cual este puede usarse como indicador de la eficacia de la terapia, si el sodio aumenta pero no disminuye la osmolaridad la terapia no se está funcionando adecuadamente. Así, la adición de insulina sólo debe hacerse al cumplirse diversas condiciones que se explicarán más adelante con el fin de evitar un aumento de más de 10 mmol/h de los niveles de sodio o caída abrupta de los niveles de sodio y osmolaridad con el fin de prevenir complicaciones como edema cerebral o mielinólisis pontina.

El ajuste hídrico se realizará al revisar el nivel de glucosa el cual debe descender 90 mg/dl/h. El 50% de la restitución se completará en las primeras 12 h, lo demás en las siguientes 12 h con posterior evaluación hemodinámica, en 72 h se deberá haber completado la rehidratación, así como la normalización de los niveles de sodio y osmolaridad. El uso de solución salina al 0.45% no está recomendado ya que no hay evidencia suficiente que apoye el uso de este cristalóide, la guía británica sólo recomienda su utilización si después de una terapia adecuada al 0.9% los niveles de osmolaridad no disminuyen y las de glucosa no bajan como es esperado (55-57).

La guía británica separó el manejo en este punto para EHH del dado para la CAD con el fin de realizar un manejo más eficaz, personalizado, con menores efectos adversos neurológicos en quienes presentan EHH (50,51) aunque no hay estudios que permitan determinar si este cambio permite lograr los objetivos planteados.

2. Terapia con insulina

La perspectiva de la ADA permite el uso de dos esquemas intravenosos diferentes para pacientes sin insulina previa, si el paciente ya viene usando insulina subcutánea debe retirarse y de igual forma usar alguno de los siguientes esquemas; en el primero se debe pasar un bolo inicial de insulina regular al 0.1U/Kg posterior a ello dosis de mantenimiento de 0.1 U/Kg/h en infusión continua, el segundo esquema propone el no uso de bolo en un principio sino 0.14U/Kg/h en infusión continua desde el inicio de la insulino terapia.

Para los dos el seguimiento se realiza en la primera hora esperando que disminuya en un 10% los niveles de glucosa, de no ser así pasar un bolo de 0.14 U/Kg/h y reevaluar, si ocurrió el descenso adecuado esperar hasta llegar a cifras <300 mg/dl y cambiar a dosis de 0.02-0.05 U/Kg/dl titulada en dextrosa al 5% con solución salina en dosis ya dadas para mantener los niveles de glucosa entre 200-300 mg/dl. En caso de encontrar niveles de potasio <3.3 mEq/L no dar terapia con insulina hasta que estén >3.3meq/L (Figura 3 y 4).

El manejo británico promueve el uso de insulina desde el inicio del tratamiento del paciente con EHH solo en casos en los cuales los niveles de 3 beta hidroxibutirato sea >1 mmol/l o cuando se encuentre cetonuria con 2+, si no es el caso o si se encuentran niveles de potasio <3.3 mEq/L abstenerse del uso de este medicamento hasta restablecer el nivel adecuado de este electrolito y cuando el nivel de glucosa deje de caer con terapia hídrica. Las dosis cuando el tratamiento es desde el minuto cero son de 0.05 U/Kg/h, y para cuando los niveles de glucosa se estabilicen cambiar o iniciar de cero a 1 U/Kg/h dependiendo de la respuesta del paciente.

3. Suplementos

Potasio

Para el manejo de la hipokalemia o hiperkalemia las dos guías no discrepan y se mantiene al explicado anteriormente (Figura 4).

Bicarbonato y fosfato

No hay estudios publicados o datos de eficacia referentes al uso de bicarbonato en el manejo del EHH, ninguna de las dos guías da pautas de uso en esta enfermedad y diversas revisiones dejan su utilización exclusiva a la CAD, en cuanto al fosfato tampoco se encuentran estudios publicados y su corrección debe hacerse a juicio del médico previa medición de niveles de fosfato, creatinina y calcio séricos (42, 51, 55-57).

4. Otros manejos a considerar

Anticoagulación

Se ha demostrado la asociación entre hiperglucemia y estado de hipercoagulación, el cual es mayor en pacientes con EHH que

con CAD especialmente después de los 3 meses posteriores al egreso por hospitalización por estas condiciones (55) por lo cual la guía británica y diversas revisiones proponen el uso de dosis profilácticas con heparina de bajo peso molecular durante la estancia hospitalaria aunque debido a la edad y diversas comorbilidades los paciente pueden tener un mayor riesgo de sangrado, por ende está recomendado su uso cuando no existan contraindicaciones. El uso puede extenderse al egreso, aunque no hay estudios que evalúen este manejo (42,51,52,55,56,59,60).

Prevención úlceras

Se recomienda la evaluación al ingreso, previa estabilización, de los pies del paciente en busca de neuropatía o úlceras preexistentes, adicional realizar un examen diario de los mismos en especial si el paciente posee alguna alteración de la conciencia (55).

Hipoglucemia

Definición

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Endocrinología definen la hipoglucemia como un síndrome dado por la presentación de la tríada descrita por Whipple la cual consiste en: Síntomas, signos o ambos sugestivos de hipoglucemia, los cuales pueden derivar de la afección al sistema nervioso central (neuroglucopenia), una concentración de glucosa plasmática baja y la resolución de los síntomas o signos después de que la concentración de glucosa plasmática aumenta (61,62). En sentido estricto, se habla de una concentración de glucosa plasmática menor de 55 mg/dl en pacientes no diabéticos aunque se sabe que ante valores inferiores a 68 mg/dl se empiezan a activar los mecanismos neurovegetativos. En el caso de la diabetes el concepto de hipoglucemia se ha modificado estableciéndose como cifra diagnóstica valores menores de 70 mg/dl.

En cuanto a la clasificación de los episodios se puede encontrar: 1. Grave, precisa la ayuda de una tercera persona para su resolución. Se suele acompañar de sintomatología neuroglucopénica. Sintomática y documentada: síntomas típicos y glucemia < 70 mg/dl; 2. Asintomática, No se acompaña de síntomas típicos, aunque se evidencia glucemia < 70 mg/dl; 3. Sintomática y probable, síntomas típicos sin determinación de glucemia plasmática; 4. Relativa, síntomas típicos con glucemia > 70 mg/dl (en pacientes con mal control crónico) (63). También encontramos la hipoglucemia bioquímica, muy frecuente e inevitable cuando se persigue un control glucémico estricto, suele ocurrir con mayor frecuencia antes de la comida/cena y hacia las tres de la madrugada pero no causa daño cerebral (64,65).

La hipoglucemia severa se define como el nivel de glucosa sérica que se encuentra por debajo de 40 mg/dl aunque el adjetivo “severo” a veces es restringido a hipoglucemia que se presenta con convulsiones o coma. Se sabe que esta forma de presentación genera una amenaza potencial para la vida y el diagnóstico de coma hipoglucémico debe ser considerado en todo paciente incons-

ciente. Cuando no se reconoce y no se trata apropiadamente, las secuelas de este trastorno son significativas pudiendo instaurarse un déficit neurológico permanente o llegar a la muerte (64,66).

Pese a lo anterior, el umbral de glucosa para la aparición de síntomas varía en pacientes con hipoglucemia recurrente. Adicionalmente existen diferencias en la concentración arteriovenosa de glucosa; La concentración de glucosa en plasma a nivel de sangre venosa antecubital es hasta un tercio más baja que la concentración de glucosa arterial. Es de anotar que por el uso de fuentes de combustibles alternas en el cerebro (específicamente cetonas) se pueden encontrar concentraciones de glucosa plasmáticas más bajas en individuos sanos, en particular en mujeres y niños, quienes no presentan síntomas o signos durante un ayuno prolongado. Por todas estas razones, no es posible indicar una concentración plasmática que define categóricamente a la hipoglucemia (64).

Epidemiología

La hipoglucemia es la primera causa de coma diabético, se manifiesta en mayor medida en pacientes con DM-1 porque reciben tratamiento intensivo de insulina mientras que el riesgo de hipoglucemia severa en los diabéticos tipo 2 es menor y depende del fármaco y el tratamiento utilizado, así en estos últimos la frecuencia de la hipoglucemia grave es de 1,9-2,4 casos por cada 10.000 diabéticos tratados por año y en 1 de cada 20 puede resultar mortal. El 58% de los diabéticos sufren al mes una hipoglucemia moderada. La hipoglucemia bioquímica, es decir la que es asintomática, es muy frecuente y como ya se mencionó se considera inevitable cuando se persigue un control glucémico estricto y en su mayoría suele ocurrir antes de la comida/cena, y hacia las tres de la madrugada. No causa daño cerebral (67-70).

Etiopatogenia

La hipoglucemia en los pacientes con DM constituye una complicación propia del tratamiento y no de la enfermedad, es decir, que en su mayoría esta es inducida por acción de la insulina exógena o de fármacos que incrementan la secreción de insulina de forma no dependiente de la glucemia, así, tanto en las personas diabéticas no hospitalizada como en las hospitalizadas más del 90% se deben al aporte inadecuado de insulina debido a error/confusión en la dosis de la misma, antidiabéticos orales como la sulfonilureas (38%) o las meglitinidas o alguna otra medicación hipoglucemiante. Otras posibles etiologías son la disminución o el retraso de la ingesta de alimentos, omisión de un suplemento, práctica de ejercicio físico inhabitual, error en la técnica de aplicación de la insulina, coexistencia de alguna enfermedad como la insuficiencia renal o hepatopatía crónica y consumo excesivo de alcohol ya que este inhibe la neoglucogénesis hepática (61,68,70).

La hipoglucemia produce una respuesta contrarreguladora que consiste en inhibir la secreción de insulina endógena residual, derivando en la activación del sistema nervioso autónomo sim-

pático, incrementando la secreción de catecolaminas y elevando el glucagón (71). Cuando hay una caída de la glucemia por debajo de 80-85 mg/dl, la primera respuesta del organismo es la de inhibir la síntesis de insulina endógena, lo que conlleva a un aumento de la gluconeogénesis hepática y un descenso en el empleo de glucosa por los tejidos. Cuando los niveles descienden por debajo de los 65-70 mg/dl, a lo anterior se añade el estímulo en la síntesis de glucagón, la principal hormona contrarreguladora de la insulina (cuando la síntesis de glucagón está intacta, otras hormonas contrarreguladoras desempeñan un papel escaso en las situaciones de hipoglucemia).

El glucagón estimula tanto la gluconeogénesis como la glucogenólisis, lo cual ayuda a elevar las cifras de glucosa en sangre. El órgano más sensible a la hipoglucemia es el cerebro, por ser la glucosa su principal combustible y porque las neuronas poseen escasas reservas de glucógeno. Por esta razón el cuerpo humano en compensación, aumenta el empleo de otras fuentes de energía como los cuerpos cetónicos (aumentados en situaciones de hipoglucemia debido al descenso en la síntesis de insulina) o el lactato (obtenido, según recientes investigaciones, a partir de las reservas de glucógeno en los astrocitos), lo que le protege de la hipoglucemia excepto cuando esta es grave (68).

Cuadro Clínico

Los síntomas neurogénicos o autonómicos son consecuencia de los cambios fisiológicos causados por la descarga simpático-adrenal puesta en marcha por la hipoglucemia. Unos síntomas están mediados por las catecolaminas como las palpitaciones, temblor, ansiedad o excitación, y otros por la acetilcolina como la sudoración, sensación de hambre y parestesias.

Los síntomas neuroglucopénicos están directamente relacionados con la privación de glucosa al sistema nervioso central, son fácilmente observables y pueden derivar en lesiones irreversibles. Se puede encontrar cefalea, fatiga o laxitud, trastornos de la conducta, letargo, trastornos cognitivos, alteración del comportamiento, visión borrosa, diplopía, alucinaciones o amnesia, y con descensos glucémicos más acusados pueden aparecer convulsiones y pérdida de la conciencia que pueden evolucionar en coma y muerte si no se corrige el déficit de glucosa apropiadamente. Adicionalmente, se ha señalado el desarrollo de hipotermia o fiebre posthipoglucémica tras la instauración de un cuadro neuroglucopénico. Los signos que acompañan a la hipoglucemia, palidez y diaforesis, están relacionados con la vasoconstricción cutánea adrenérgica y con la activación colinérgica de las glándulas sudoríparas. La frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica se hallan ligeramente elevadas y aunque las manifestaciones clínicas de los cuadros hipoglucémicos pueden ser variables de un sujeto a otro, el patrón sintomático suele ser el mismo (73).

Diagnóstico

El diagnóstico de hipoglucemia se hace cuando la glucemia está

por debajo de 70 mg/dl, sin embargo, como ya se dijo, el nivel de glucemia a partir del cual se generan síntomas es muy diferente de un paciente a otro. El conocimiento del tiempo de inicio de los síntomas es crucial en la evaluación diagnóstica de los pacientes con hipoglucemia. Es importante conocer si se presentan en ayuno o aparecen durante el día, en especial, después de las comidas. Los síntomas posprandiales, los cuales se asocia con hipoglucemia reactiva, ocurren dos a tres horas después de la ingestión de alimentos, en particular, cuando tienen un alto contenido de carbohidratos (72).

En cualquier paciente con DM es obligatorio sospechar hipoglucemia ante una clínica adrenérgica o neurológica. En cualquier paciente con disminución del nivel de conciencia, aunque no se conozca antecedente de DM, debe descartarse la presencia de hipoglucemia. Por ello, ante toda sospecha clínica, la hipoglucemia ha de confirmarse con la determinación de glucemia en sangre capilar. En pacientes con DM, ante la sospecha clínica de hipoglucemia, si no fuera posible determinar la glucemia capilar de forma inmediata, debe actuarse de forma empírica como si lo fuese (68,71,74). En el paciente crítico, cuando la causa de la hipoglucemia no esté del todo clara está recomendado realizar estudios adicionales para determinar las concentraciones de insulina circulante, de péptido C o de determinados fármacos con acción hipoglucemiante (68).

Tratamiento

El tratamiento tiene como finalidad un doble objetivo: en primer lugar, corregir la hipoglucemia, eliminar la sintomatología y restaurar la conciencia en los casos graves y en segundo lugar adoptar las medidas adecuadas para prevenir crisis posteriores. El pilar de la terapia de la hipoglucemia es administrar la cantidad de glucosa necesaria para mantener los niveles de glucemia por encima de los 50 mg/dl, en algunos casos no graves se utiliza la vía oral para tal fin. La segunda prioridad es tratar la causa de base (66).

Corrección rápida de la hipoglucemia

De acuerdo al estado de consciencia, cuando se trate de un paciente alerta se deben aportar 10-15 g de hidratos de carbono vía oral, por ejemplo 150 ml de zumo de naranja, ya sea en forma de azúcar disuelto en agua o 3 comprimidos de 5 g de glucosa. Esta medida actúa en 5-10 min, si transcurridos 10 min no hay mejoría se puede repetir una segunda dosis. No obstante, si tras la segunda dosis persiste el cuadro, se debería replantear el diagnóstico inicial.

La cantidad de hidratos de carbono deberá ser el doble si la hipoglucemia se debe a ejercicio o a la omisión de una comida (63, 75). En caso tal de que el paciente esté inconsciente se canaliza una vía venosa periférica y se administran 15 g de glucosa IV en forma hipertónica al 33% para elevar la glucemia en 5 min. Si no presenta respuesta se repite la dosis la cual se administra tantas veces como sea preciso, aunque generalmente no son necesarias

más de 2 o 3 dosis (65, 75, 76). Si no se puede canular una vía venosa, administrar glucagón en dosis de 1 ml por vía IM o SC, este revierte la hipoglucemia en unos 5-10 min. El glucagón estimula la glucogenólisis y puede ser inefectivo en pacientes que carecen de reserva hepática de glucógeno, como en la desnutrición o las hepatopatías. También se puede usar hidrocortisona, en dosis de 100 mg por vía IV o adrenalina SC en dosis de 1 mg (63).

Seguimiento y administración de glucosa

La respuesta glucémica a los carbohidratos orales, a la dextrosa IV y al glucagón es transitoria. Es esencial vigilar los signos de hipoglucemia recurrente y verificar los niveles de glucosa cada 30 minutos durante 4 horas después de lograda la euglucemia. El paciente también debe tener una ingesta sustancial de proteína, grasa y carbohidratos complejos para reconstruir las reservas de glucógeno y mantener los niveles de glucosa en sangre. Si la concentración de glucosa cae hacia niveles hipoglucémicos de nuevo, se deberá administrar una infusión de dextrosa continua. Los pacientes con secreción de insulina pancreática intacta, incluyendo no diabética y algunos pacientes con DM-2 están en riesgo de un rebote de hipoglucemia 1 a 2 horas después de recibir bolos de dextrosa o glucagón debido a una respuesta de la insulina endógena inducida por estas terapias (77).

Tratamiento específico

Dentro de las intervenciones específicas se encuentra la remoción de los medicamentos que produzcan o empeoren el estado de hipoglucemia. En el caso de los insulinomas, la resección del tumor es curativa; Sin embargo, el diazóxido provee algún beneficio. Además, se han utilizado otros medicamentos como verapamilo, fenitoína, propanolol u octreótido. En el síndrome de autoanticuerpos contra el receptor de insulina, aunque es autolimitado, se debe iniciar el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides (60 mg de prednisolona al día) para prevenir la hipoglucemia e inhibir el efecto insulinomimético (72).

Prevención

En pacientes en tratamiento con insulina es fundamental una adecuada instrucción en el manejo de la insulinoterapia, la alimentación y el ejercicio, recomendando la medición frecuente de glucemia capilar especialmente en pacientes de larga evolución. El tratamiento con bomba de insulina es una opción cuando las hipoglucemias son un problema, ya que ha demostrado reducir hasta 4 veces el número de hipoglucemias graves y hasta un 50-75% el número total de hipoglucemias. Los sistemas de monitorización continua de glucosa, sobre todo en combinación con bomba de insulina, también han mostrado reducir la tasa de hipoglucemias hasta en un 50-80% (76).

En pacientes con DM-2, especialmente de edad avanzada o con factores de riesgo, se aconseja evitar secretagogos, especialmente los de vida media larga. En caso de tratamiento con insulina

es preferible utilizar análogos tanto rápidos como lentos frente a insulinas humanas, pues han demostrado una menor tasa de hipoglucemias (78).

Referencias

- 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.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1335-43.
- Pollock F, Funk DC. Acute Diabetes Management Adult Patients With Hyperglycemic Crises and Hypoglycemia. *AACN Advanced Critical Care.* 2013;24(3):314-24.
- Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Epidemiology and pathogenesis [internet]. Consultado [2017 Jun 12]. Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis?source=search_result&search=cetoacidosis%20diab%C3%A9tica&selectedTitle=5~150
- Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Clinical features, evaluation and diagnosis [internet]. Consultado [2017 Jun 12]. Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?source=see_link
- Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Treatment [internet]. Consultado [2017 Jun 12]. Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-treatment?source=see_link
- Glaser NS, Ghatti S, Casper TC, et al. Pediatric Emergency Care Applied Research Network DKA-FSG. Pediatric diabetic ketoacidosis, fluid therapy, and cerebral injury: the design of a factorial randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2013;14(6):435-46.
- Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies: ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):222-32.
- Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Epidemiology and pathogenesis [internet]. Consultado [2017 Jun 14]. Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis?source=search_result&search=Diabetic%20Ketoacidosis&selectedTitle=5~150
- Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Clinical features, evaluation, and diagnosis [internet]. Consultado [2017 Jun 14]. Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?source=search_result&search=cetoacidosis%20diab%C3%A9tica&selectedTitle=2~150
- Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L & Loscalzo J. Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar. En : Andrade M Tapia Montes de Oca Carbajal L. *Harrison Manual de Medicina Interna.* 19ed. Mexico: McGraw-Hill; 2017.
- Hofheinz S, Villar Guerra P & Cuesta A. Cetoacidosis Diabética. *APC [Internet].* 2014;12(2):55-61[Consultado 2017 Jun 14]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/#!/content/journal/1-s2.0-S1696281814701696?scrollTo=%23hl0000135>.
- Capel I, Berges-Raso I. Complicaciones agudas hiperglucémicas e hipoglucémicas. *Medicine [Internet].* 2016;(18):1035-1042[Consultado 2017 Jun 14]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216301597>.
- Mata F, Amorín I, López E. Hipoglucemia, alteraciones del equilibrio ácido-base y otras emergencias metabólicas. *FM [Internet].* 2017; 24(3):1-34[Consultado 2017 Jun 15]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134207217300427>.
- Whitlatch H, Gaddam S & Ferri F. *Ferri's Clinical Advisor* 2018. 19ed. Philadelphia:Elsevier; 2018.
- Pasquel F, Umpierrez G. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. En: Broeker C/ Salisbury B/ Larry J/ Patterson J. *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 19ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Cap 46.p. 805-815.
- Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies: ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):222-32.
- Szypowska A, Ramotowska A, Grzechnik M, Szypowski Wi, Pasierb A & Piechowiak K. High Frequency of Diabetic Ketoacidosis in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes [Internet]. Consultado [2017 Jun 21]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/9582793/>.
- Zayed H. Epidemiology of diabetic ketoacidosis in Arab patients with type 1 diabetes: a systematic review. *Clinical practice [Internet].* 2016;70 (3): 186-195[Consultado 2017 Jun 21]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpc.12777/abstract;jsessionid=C7AE3A30176193A-95B15E8515312A6AF.f03t0>
- González N, Raga M, Suárez N & González N. Cetoacidosis diabética en niños menores de 15 años. *Rev Cuba Med Gen Integral [Internet].* 2014; 30(1):93-102[Consultado 2017 Jun 21]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252014000100009&script=sci_arttext&tlng=en
- Pollock F, Funk D. Adult Patients With Hyperglycemic Crises and Hypoglycemia. *AACN.* 2013;24(3):314 - 324.
- Venkatesh B, Pilcher D, Prins J, Bellomo R, Morgan T & Bailey M. Incidence and outcome of adults with diabetic ketoacidosis admitted to ICUs in Australia and New Zealand[Internet]. Consultado [2017 Jun 21]. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-1171-7>
- Elliott J, Jacques R, Kruger J, Campbell M, Amiel S, Mansell P & Speight J. Research: Educational and Psychological Issues Substantial reductions in the number of diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia episodes requiring emergency treatment lead to reduced costs after structured education in adults with Type 1 diabetes. *DIABETICmedicine.* 2014;31:847-853.
- Dhatariya I, Nunnery I, Higgins K, Sampson M & Iceton G. Research: Care Delivery National survey of the management of Diabetic Ketoacidosis (DKA) in the UK in 2014. 2015: 252-260.
- Maah D, Hermann J, Holman N, Foster N, Kapellen T & Allgrove J. Rates of Diabetic Ketoacidosis: International Comparison With 49,859 Pediatric Patients With Type 1 Diabetes From England, Wales, the U.S., Austria, and Germany [Internet]. 2015; 38(10):1876-1882[Consultado 2017 Jun 21]. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/38/10/1876>.
- Karges B, Rosenbauer J, Holterhus P, Beyer P, Seithe H & Vogel C. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31 330 young patients with type 1 diabetes. *EJE.* 2015;173(3): 341-350.
- Jiménez A, Cortés J. Enfoque diagnóstico y terapéutico de la cetoacidosis diabética en niños y adolescentes en el servicio de urgencias. *Iatreia [Inter-*

- net]. 2013; 26(3):325-335 [Consultado 2017 Jun 21]. Disponible en: <http://www.iatreia.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/14285>
28. Alzate J, Alzate S, Castaño J, González J, Herrera M, Herrera V, Montaña L & García E. Morbimortalidad de los pacientes con cetoacidosis diabética que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Infantil Universitario de la Cruz Roja, Rafael Henao Toro, de la Ciudad de Manizales (Colombia), 2004-2010. *Archivo de medicina*. 2012;12(2): 168-177.
 29. Melmed S, Polonsky K, Larsen P & Kronenberg H. Williams. Tratado de endocrinología. 13ed. España: Elsevier;2017. Cap 32.p. 1451-1483.
 30. Pino D, Reynals de Blasis E, Vidal Puig A & Aschner Montoya P. Diabetes Mellitus. EN: Farreras Rozman. Medicina Interna. 18ed. España: Elsevier; 2016.cap 222. p. 1824-1862.
 31. Sánchez G, Cárdenas S.TEMA 12-2016: Cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar: un enfoque práctico. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD* [Internet]. 2016; 1(1):138-143[Consultado 2017 Jun 21]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcliessmed/ucr-2016/ucr161r.pdf>
 32. Vergel M, Azkoul J, Meza M, Salas A & Velázquez E. Cetoacidosis diabética en adultos y estado hiperglucémico hiperosmolar. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD* [Internet]. 2012;10(3). [Consultado 2017 Jun 21]. Disponible en: http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000300007
 33. Madrigal J. Diagnóstico y tratamiento de la cetoacidosis diabética en emergencia (Revisión de Caso Clínico y Revisión Bibliográfica). *Rev MEDICA COSTA RICA Centroam* [Internet]. 2012;69(600):37-45.[Consultado 2017 Jun 21].Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed-coscen/rmc-2012/rmc121h.pdf>
 34. Goldman L, Schafer A & Seifter J. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 25ed. España: Elsevier;2017. p.762-774.
 35. Pino D, Reynals de Blasis E, Vidal Puig A & Aschner Montoya P. Diabetes Mellitus. EN: Farreras Rozman. Medicina Interna. 18ed. España: Elsevier; 2016. p. 1824-1862
 36. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 [Internet]. 2009. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Guías_ALAD_2009.pdf
 37. Hayes J.P. Cetoacidosis diabética: evaluación y tratamiento. *Rev Soc Bol Ped* 2015;54(1):18 – 23.
 38. Ramos M.R. Actualización en el manejo de la Cetoacidosis Diabética y el Estado Hiperosmolar Hiperglucémico en Adultos. *Rev Med Hondur*.2011;79(2):85-93.
 39. Rybka J, Mistrík J, Nejevčí. Estado hiperosmolar hiperglucemico [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.prolekare.cz/vnitri-lekarstvi-clanek/hyperosmolarni-hyperglykemicky-stav-52339>
 40. Gosmanov A, Gosmanova E, Kitabchi A. Crisis Hiperglucémicas: Cetoacidosis Diabética (DKA), E Hiperosmolar Hiperglucémico (HHS) [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/>
 41. Berges-Raso I, Capel I. Complicaciones agudas hiperglucémicas e hipoglucémicas [Internet]. Clinical Key. 2016. Disponible en: https://www-clinicalkey-es.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0304541216301597.pdf?locale=es_ES
 42. Pasquel F, Umpierrez G. Estado Hiperglucémico Hiperosmolar: Revisión Histórica de la Presentación Clínica, Diagnóstico y Tratamiento [Internet]. <http://care.diabetesjournals.org>. 2014.Tomado de: <http://care.diabetesjournals.org/content/37/11/3124>
 43. Hernández Pérez F, González Carrera D. Evolución clínica de pacientes con estado hiperosmolar en el Servicio de Urgencias [Internet]. ebscohost.com. 2012. Disponible en: <http://eds.a.ebscohost.com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2048/eds/detail/detail?sid=933802aa-3442-416c-add4-a0c843441029%40sessionmgr4009&vid=0&hid=4113&bdata=Jmxhbm9ZXMmc210ZT1lZHMtG1ZlZGQ%3d%3d#AN=83260232&db=lth>
 44. Maletkovic J, Drexler A. Cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico. *Clínicas de Endocrinología y Metabolismo de Norteamérica*. 2013;42(4):677-695.
 45. Vergel María A, Azkoul Jueida, Meza Marisol, Salas Alba, Velázquez M Elsy. Cetoacidosis diabética en adultos y estado hiperglucémico hiperosmolar: Diagnóstico y tratamiento. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* [Internet]. 2012 ; 10(3): 170-175. Disponible en: http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000300007&lng=es.
 46. Arrollo Sánchez G, Quirós Cárdenas S. TEMA 12-2016: Cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar: un enfoque práctico. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD*. 2016;6(1).
 47. Montero Brenes N, Brizuela Cruz S. Cetoacidosis diabética caso clínico y revisión bibliográfica. *Revista médica de costa rica y centroamerica*. 2014;610:351-354.
 48. Arteaga Llona A. Cetoacidosis y coma hiperglucémico, hiperosmolar no cetoacético. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*. 2017;21(1):34.
 49. Lenahan C, Holloway B. Diferenciación entre DKA y HHS. *Revista de Enfermería de Emergencia*. 2015;41(3):201-207
 50. Maletkovic J, Drexler A. Cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico. *Clínicas de Endocrinología y Metabolismo de América del Norte*. 2013;42(4):677-695.
 51. Scott A. Manejo del estado hiperglucémico hiperosmolar en adultos con diabetes. *Medicina diabética*. 2015;32(6):714-724.
 52. Van Ness-Otunnu R, Hack J. Crisis Hiperglucémica. *Revista de emergencias médicas*. 2013;45(5):797-805.
 53. Fayfman M, Pasquel F, Umpierrez G. Manejo de Crisis Hiperglucémicas. *Clínicas médicas de América del Norte*.2017;101(3):587-606.
 54. Gouveia C, Chowdhury T. Manejo de emergencias hiperglucémicas: un caso ilustrativo y revisión de las recientes guías británicas. *Medicina CLINICA*. 2013;13(2):160-162.
 55. Frank L, Solomon A. Estado hiperosmolar hiperglucémico. *Revista británica del hospital de medicina*. 2016;77(9):C130-C133.
 56. Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J, Fisher J. Crisis Hiperglucémicas en Pacientes Adultos con Diabetes. *Cuidado de la diabetes*. 2009;32(7):1335-1343.
 57. Corwell B, Knight B, Olivieri L, Willis G. Diagnóstico y tratamiento actuales de las emergencias hiperglucémicas. *Clínicas de medicina de emergencia de América del Norte*.2014;32(2):437-452.
 58. Dhatariya K, Vellanki P. Tratamiento de la Cetoacidosis Diabética (DKA) / Estado Hiperosmolar Hiperglucémico (HHS): Nuevos Avances en el Manejo de las Crisis Hiperglucémicas (UK Versus USA). *Informes actuales sobre la diabetes*.2017;17(5).
 59. Cardoso L, Vicente N, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Controversias en el manejo de emergencias hiperglucémicas en adultos con diabetes. *Metabolismo*.2017;68:43-54.
 60. Keenan C, Murin S, White R. Alto riesgo de tromboembolismo venoso en diabéticos con estado hiperosmolar: comparación con otras enfermedades médicas agudas. *Revista de trombosis y hemostasia*.2017;5(6):1185-1190.
 61. Restrepo K., Duque J. 13 Congreso Nacional de Endocrinología, Diabetes

- y Metabolismo. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. 2015 Abril; 2(2): 15.
62. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, Williams. Tratado de endocrinología. ExpertConsult [Internet]. Barcelona: Elsevier; 2017.
 63. Nicolau J, Giménez M, Miró O. Atención urgente Hipoglucemia Sección de Urgencias. Hospital Clínic. Barcelona. 2006; 1627:37
 64. Martín Zurro A, Cano Pérez J, Gené Badia J. Atención primaria. Barcelona: Elsevier; 2014.
 65. Ardila Ardila E, Barbosa Mier J, Dorado Palacios L. Fascículo alteraciones endocrinas en urgencias. Bogotá: Producciones Científicas Ltda; 2012.
 66. Pérez-Calatayud Ángel Augusto, Guillén-Vidaña A, Fraire-Félix IS, Anica-Malagon ED, Briones Garduño JC, Carrillo-Esper R. Actualidades en el control metabólico del paciente crítico: hiperglucemia, variabilidad de la glucosa, hipoglucemia e hipoglucemia relativa. Cirugía y Cirujanos. 2017;85(1):93-100.
 67. Cano J, Franch J. Diabetes mellitus. Atención primaria, problemas de salud en la consulta de medicina de familia. España: Elsevier; 2014.
 68. Galeas JL, García MV, Fernández JF. Descompensaciones diabéticas agudas. Tratado de medicina intensiva. España: Elsevier; 2017.
 69. Yépez Ingrid, García Roberto, Toledo Tomas. Complicaciones agudas: Crisis hiperglucémica. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. [Internet]. 2012 Oct [citado 2017 Jun 20];10(1):75-83. Disponible en: http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000400011&lng=es.
 70. Grotzke M, Jones R.E. Complicaciones agudas y crónicas de la diabetes. Secretos en endocrinología. España: Elsevier; 2013. P. 16-27
 71. Capel I, Berges-Raso I. Complicaciones agudas hiperglucémicas e hipoglucémicas. Med-Programa Form Médica Contin Acreditado. 2016;12(18):1035-1042.
 72. Lizcano F., Ford Garzón K, Correa Serna LF, Acero R, Guías para el manejo de urgencias. Bogotá: Minprotección; 2009.
 73. Rozman Borstnar C, Cardellach F, Farreras Rozman. Medicina interna [Internet]. Barcelona: Elsevier; 2016. Disponible en: <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4626743>.
 74. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hipoglucemia y diabetes: un reporte de grupo de la Asociación Americana de Diabetes y la Sociedad Endocrina. Diabetes Care. 2013; 36:1384-1395.
 75. Dominguez JR. Guías de actuación clínica de la diabetes mellitus Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la hipoglucemia Servicio de Endocrinología. Hospital General Universitario de San Juan. Endocrinol Nutr. 2006;53(Supl 2):17-18.
 76. Mezquita-Raya P, Reyes R, Moreno O, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martínez JJ, et al. Documento de postura: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. Grupo de trabajo de diabetes mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Endocrinol Nutr. 2013;60:517.e1-18
 77. Wesley H. y Candace D. McNaughton. Medicina de emergencias. España: Elsevier; 2013.
 78. Cuixart Carruesco G, Chico Ballesteros A. Enfermedades endocrinológicas y metabólicas (VI) Diabetes mellitus (II). Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2016;12(18): 1051-1053.