

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

TESIS



**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “EDUARDO LICEAGA”
ESPECIALIDAD DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

**DETERMINAR LA FRECUENCIA DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y EL ESTADO
HIPEROSMOLAR NO CETÓSICO EN PACIENTES DE LA TERAPIA INTENSIVA**

Tesis

**Para obtener el grado de especialista en
Medicina del Enfermo en Estado Crítico.**

Presenta:

Dr. Juan José Santillán Pérez

Tutor:

Dr. Luis David Sánchez Velázquez

México, Septiembre del 2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Índice	1
Introducción	2
Definiciones	2
Epidemiología	4
Patogenia	5
Presentación clínica	10
Tratamiento	23
Resumen y recomendaciones	38
Justificación	41
Planteamiento del problema	42
Objetivo general	43
Material y métodos	44
Resultados	45
Conclusiones	57
Bibliografía	58

INTRODUCCIÓN

CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y ESTADO HIPEROSMOLAR

La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (EHNC), también conocido como hiperglucemia no cetósica, son dos de las complicaciones agudas más graves de la diabetes mellitus (DM) y cada una representa un extremo de esta enfermedad pues existen estados mixtos, hacia un extremo u otro.

La CAD y el EHNC difieren clínicamente de acuerdo a la presencia de cetoacidosis y grado de hiperglucemia.¹⁻³ Las definiciones propuestas para CAD y EHNC por la Asociación Americana de Diabetes, junto con los criterios para la clasificación de la CAD, como el estado leve, moderado o grave, toman en consideración el pH arterial, el bicarbonato sérico y el estado mental.

En el EHNC hay poca o ninguna acumulación de cetoácidos, la acumulación de glucosa en el suero con frecuencia es superior a los 1,000 mg/dL (56 mmol/L), la osmolaridad plasmática puede llegar a los 380 mmol/L y las anormalidades neurológicas se presentan con frecuencia (incluyendo coma en el 25 a 50 por ciento de los casos).²⁻⁵ La mayoría de los pacientes con EHNC tienen a su ingreso un pH mayor de 7.30, un bicarbonato mayor de 20 mEq/L, glucemia mayor de 600 mg/dL (33.3 mmol/L) y cetonas negativas en suero y orina, aunque la cetonemia leve puede estar presente.

La CAD se caracteriza por la triada de hiperglucemia, acidosis metabólica y cetonemia. La acidosis metabólica suele ser el principal hallazgo. La glucosa sérica mayor 500 mg/dL (27.8 mmol/L) y menos de 800 mg/dL (44.4 mmol/L).²⁻⁶ Sin embargo, las concentraciones séricas de glucosa pueden superar los 900 mg/dL (50 mmol/L) en pacientes con CAD que han

estado en coma.⁷ En algunos pacientes con CAD e inanición, embarazo o con tratamiento insulínico antes de la llegada al servicio de urgencias, la glucosa puede estar ligeramente elevada, lo que complica hacer un buen diagnóstico de CAD y EHNCS, reportándose en por lo menos un tercio de los pacientes.⁸⁻¹¹

Por lo general, se puede identificar un evento precipitante en los pacientes con CAD o EHNCS.^{1,2,4,8,10} Los eventos más comunes son las infecciones (a menudo, la neumonía o la infección del tracto urinario) o la interrupción del tratamiento o una dosis inadecuada de insulina. La dificultad para beber agua debido a condiciones médicas subyacentes, sobre todo en pacientes de edad avanzada, pueden promover el desarrollo de deshidratación severa y el EHNCS.^{9,12,13}

Otras condiciones y factores asociados a la CAD y al EHNCS son enfermedades agudas como el infarto del miocardio, evento cerebrovascular y pancreatitis aguda son la presentación común. Los medicamentos que afectan el metabolismo de los hidratos de carbono, incluyendo a los glucocorticoides, diuréticos tiazídicos, agentes simpaticomiméticos (p.ej. dobutamina y terbutalina) y los antipsicóticos de segunda generación.^{14,15}

El consumo de cocaína ha sido asociado con CAD frecuentemente.^{16,17} Los problemas psicológicos asociados con trastornos de la alimentación y la omisión deliberada de la insulina, especialmente en pacientes jóvenes con DM tipo I.¹⁸ Los factores que pueden conducir a la omisión de la insulina en pacientes más jóvenes son el miedo a la ganancia de peso, miedo a la hipoglucemia y estrés de enfermedades crónicas.

El pobre cumplimiento con el régimen de insulina y el abuso de sustancias tóxicas son factores que contribuyen a la descompensación de la DM de los afroamericanos, también el mal funcionamiento de los dispositivos subcutáneos de infusión de insulina continua (ISCI),

que se informó desde 1980, sin embargo, la falta de informes más recientes indican que este riesgo no es motivo de preocupación.¹⁹⁻²¹

EPIDEMIOLOGÍA

La CAD se asocia principalmente a la DM tipo I aunque también puede ocurrir en la DM tipo II, en condiciones de estrés extremo, como una infección grave, trauma, urgencias cardiovasculares o de otro tipo, y menos como como una manifestación inicial de DM tipo II. La CAD es más frecuente en jóvenes menores de 65 años, es más frecuentes en mujeres que en hombres.^{22,23} El Programa Nacional de Vigilancia de la Diabetes de los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), estima que hubo 115,000 pacientes con CAD en el año 2003 en los Estados Unidos, en comparación con 62,000, en 1980. Por otro lado, la mortalidad por CAD en 100,000 pacientes se redujo significativamente entre 1985 y 2002, con mayor reducción en los menores de 65 años en comparación con los mayores de esta edad.²⁴ La mortalidad de la CAD se debe principalmente a la enfermedad precipitante subyacente, y solo raramente a complicaciones metabólicas de hiperglucemia o cetoacidosis.²² El pronóstico de la CAD es sustancialmente peor en los extremos de edad y en presencia de coma y hipotensión.²⁶

Datos basados en la población no están disponibles para el EHNC. Se estima que la tasa de ingresos hospitalarios por EHNC es inferior a la tasa por CAD y representa menos del 1 por ciento del total de ingresos por DM primaria.^{22,27,28} El EHNC se ve más frecuentemente en pacientes mayores de 65 años con DM tipo II.^{22,27} La mortalidad atribuida al EHNC es mayor que la CAD, con tasas que van del 5 al 20 por ciento. Como en la CAD, la mortalidad es debida principalmente a enfermedad subyacente o la comorbilidad.^{22,23,27,29}

PATOGENIA

Dos anormalidades hormonales son los principales responsables del desarrollo de la hiperglucemia y cetoacidosis en pacientes con DM no controlada, la deficiencia de insulina y/o resistencia y exceso de glucagón, lo que resulta de la remoción de los efectos normales de supresión de insulina.^{30,31} No hay evidencias de función defectuosa de las células pancreáticas alfa en la DM, ya que es una respuesta normal del glucagón a estímulos de la hipoglucemia, tal como la arginina.^{35,36}

Aunque el exceso de glucagón contribuye al desarrollo de la CAD, los pacientes con pancreatectomías completas y que no tienen glucagón pancreático desarrollan CAD si la insulina se retiene, sin embargo, se necesita más tiempo para el desarrollo de CAD, en comparación con los pacientes con DM tipo I. Además de estos factores primarios, el aumento de secreción de catecolaminas y cortisol pueden contribuir al aumento de glucosa y la producción de cetoácidos.

El suministro de glucosa extracelular es principalmente regulado por dos hormonas: la insulina y el glucagón. A medida que la concentración de glucosa sérica aumenta después de las comidas, la glucosa entra a las células beta del páncreas, iniciando una secuencia de acontecimientos que conducen a la liberación de insulina. La insulina actúa para restaurar la normoglucemia, disminuyendo la producción hepática de glucosa, a través de reducciones tanto en la glucogenólisis y la gluconeogénesis, y por aumento de la captación de la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo. La insulina inducida por la inhibición de la secreción de glucagón contribuye a la disminución de la producción

hepática de glucosa. Este efecto es mediado por la inhibición directa de la secreción de glucagón y del gen de glucagón de las células pancreáticas alfa.³¹

Tanto la CAD como el EHNCS son habitualmente precipitados por estrés que actúa en parte por el aumento de la secreción de glucagón, las catecolaminas y el cortisol. Infecciones como neumonía, gastroenteritis infecciones urinarias se pueden encontrar en el 40 a 50 por ciento de los pacientes con hiperglucemia. Otros factores precipitantes de estrés pueden ser pancreatitis, infarto del miocardio, ictus, trauma, abuso del alcohol y drogas.^{37,38}

La omisión errónea de la insulina en el establecimiento de una enfermedad aguda, especialmente con gastroenteritis, insuficiencia de aumentar apropiadamente la insulina y la deshidratación por incapacidad para reponer el consumo de agua, son desencadenantes comunes de una crisis de hiperglucemia. El mecanismo básico subyacente en la CAD y el EHNC es la reducción de la acción efectiva neta de la insulina circulante, con elevación concomitante de las hormonas contra-reguladoras, principalmente glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento.^{22,25,26,29-31}

La deficiencia de la insulina (deficiencia absoluta o relativa del exceso de hormonas contra-reguladoras) es más grave en la CAD en comparación con el EHNC. La secreción de insulina residual en el EHNC es suficiente para reducir al mínimo la cetosis, pero no el control de la hiperglucemia. Las alteraciones hormonales en la CAD y en el EHNC ocurren por efectos de tres procesos fundamentales en el metabolismo de la glucosa: utilización de la glucosa en los tejidos periféricos, el aumento de la gluconeogénesis (hepática y renal) y aumento de la glucogenolisis.^{22,26,29}

La deficiencia de insulina y/o resistencia en los pacientes diabéticos ponen en peligro la utilización de glucosa periférica en el músculo esquelético. Sin embargo, la disminución de la utilización de glucosa por sí sola produce la hiperglucemia postprandial.

La deficiencia de insulina y/o resistencia a la promoción de la gluconeogénesis hepática ocurre por dos mecanismos: uno de mayor presentación de los precursores de la gluconeogénesis (glicerol y alanina) al hígado debido al aumento de la grasa y la degradación muscular, y aumento de la secreción de glucagón por eliminación del efecto inhibitorio de la insulina en la secreción de glucagón y el gen de glucagón.^{30,34,37,38}

La importancia del glucagón en el desarrollo de la hiperglucemia y de la CAD en la DM no controlada ha sido demostrada por las siguientes observaciones:

1. Después de interrumpir la insulina en un paciente con DM tipo I, la tasa de aumento de la glucemia puede ser marcadamente atenuada si la liberación de glucagón se previene mediante la infusión de somatostatina.³⁹
2. La magnitud de este efecto es ilustrado por los estudios en pacientes que han sido sometidos a pancreatectomía total, sin insulina ni glucagón. En un informe,⁴⁶ pacientes con DM tipo I se mantuvieron en ayunas, después de haber sido mantenidos con insulina por vía intravenosa durante 24 horas.⁴⁰
3. Después de la retirada de la insulina, hubo un fuerte incremento de glucagón sérico en los pacientes con DM tipo I. En comparación con los pacientes pancreatectomizados, en donde experimentaron un aumento bastante mayor de la glucosa en sangre (225 frente 139 mg/dL) (12.5 frente 7.7 mmol/L).

La glucosuria asociada con CADy EHNC inicialmente minimiza el aumento de la glucosa en el suero. Sin embargo, la diuresis osmótica conduce a la depleción de volumen y una reducción de la tasa de filtración glomerular, que limita la excreción de glucosa.⁴¹⁻⁴⁴ Este efecto es más pronunciado en el EHNC, el cual se señaló anteriormente, se asocia generalmente con un nivel de glucosa sérica que se ve en la CAD.⁴²

La deficiencia de insulina y el exceso de glucagón contribuyen a la génesis de la CAD.^{40,44,45}

Sin embargo, el glucagón no es necesario para que ocurra la CAD.

El ácido acetoacético es la cetona inicial formada, entonces se puede reducir a ácido beta-hidroxiacético, que también es un ácido orgánico, químicamente neutro.⁴⁶ Las cetonas son una fuente alternativa de energía cuando la utilización de glucosa está alterada.

La deficiencia de insulina y el aumento de las catecolaminas conduce a la lipólisis, aumentando así la entrega de ácidos grasos libres en el hígado.^{30,40,44} Los sujetos normales, convierten estos ácidos grasos libres, principalmente en triglicéridos. El desarrollo de cetoacidosis requiere una alteración específica en el metabolismo hepático, de manera que los ácidos grasos libres acil-CoA puedan entrar a la mitocondria, donde se produce su conversión de cetonas.^{30,44} La entrada mitocondrial está regulada por la enzima citosólica carnitina palmitotransferasa (CPTI), cuya actividad es inversamente proporcional a malonil CoA.^{33,39-41} El glucagón disminuye la producción de malonil CoA, lo que aumenta la actividad de la CPTI y la cetogénesis.⁴⁴ Un aumento simultáneo en el contenido hepático de carnitina contribuye a este proceso.⁴³ La insulina no parece afectar directamente la cetogénesis hepática.⁴⁴

En los estados de deficiencia de insulina, la combinación del aumento de la entrega de ácidos grasos libres y el exceso de glucagón promueve la cetogénesis.⁴⁵ Los factores responsables de la ausencia general de cetoacidosis en el EHNC se conocen por completo. Un factor importante puede ser la sensibilidad diferencial de grasa y la glucosa a los efectos de la insulina. La concentración de insulina necesaria para suprimir la lipólisis es sólo una décima parte que se requiere para promover la utilización de glucosa.⁴⁴ Por lo tanto, la deficiencia moderada de insulina, como en el EHNC, podría asociarse con suficiente insulina para bloquear la lipólisis y, por lo tanto, la formación de cetoácidos, pero no suficiente para

promover la utilización de la glucosa y prevenir el desarrollo de hiperglucemia. La mayor deficiencia de insulina también se asocia con cetoacidosis.

Hay varias observaciones compatibles con esta hipótesis. La CAD tiende a ocurrir en pacientes con DM tipo I, que produce poca o ninguna insulina. El EHNC en comparación se encuentra en pacientes mayores con DM tipo II, que ha disminuido pero la insulina no se encuentra ausente del todo.^{33,45}

Sin embargo, esta distinción no es absoluta, ya que la CAD puede ocurrir en pacientes con DM tipo II. Esto ocurre con mayor frecuencia en obesos, afroamericanos, pero también se ha descrito en los caucásicos, los hispanos y otras poblaciones.⁴⁶

Las crisis hiperglucémicas son estados pro-inflamatorios que conducen a la generación de especies reactivas del oxígeno, que son indicadores de estrés oxidativo. Hay elevación de las citoquinas pro-inflamatorias, del factor alfa de necrosis tumoral, interleucina (IL)-1B, IL-6 e IL-8 y los marcadores de la peroxidación lipídica, así como del inhibidor del activador del plasminogeno-1 y de la proteína C reactiva (PCR).⁴⁷ Los factores pro-inflamatorios regresan a valores casi normales, en las primeras 24 horas de tratamiento con insulina y la remisión de la hiperglucemia. El estado pro-inflamatorio en los resultados de la CAD en vivo activan los linfocitos T con la aparición *de novo* de los receptores del factor de crecimiento.⁴⁸

En resumen, la CAD y el EHNC son las dos complicaciones agudas más graves de la DM. La incidencia anual de la CAD varía de 4.6 a 13.4 episodios en 1,000 personas diagnosticadas con DM en Estados Unidos. Se desconoce la incidencia del EHNC, sin embargo, se estima que la prevalencia sea menor al 1%.¹ En centros especializados, la tasa de mortalidad en pacientes con CAD es menor al 5 por ciento y aproximadamente 11 por ciento para el EHNC.

El mecanismo fisiopatológico básico en ambas enfermedades es la reducción en la acción de la insulina asociada a elevación de hormonas contra-reguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La CAD generalmente se desarrolla rápidamente, durante un periodo de 24 horas. Por el contrario, los síntomas del EHNC son más insidiosos, con poliuria, polidipsia y pérdida de peso, y a menudo persiste durante varios días antes de su ingreso.

Los primeros síntomas de la hiperglucemia marcada son: poliuria, polidipsia y pérdida de peso. Si la duración de hiperglucemia avanza, los síntomas neurológicos, incluyendo somnolencia, signos focales y obnubilación, pueden progresar al coma en etapas posteriores de no recibir tratamiento. Los síntomas neurológicos son más comunes en el EHNC, mientras que la hiperventilación y el dolor abdominal se limitan a los pacientes con CAD. La evaluación inicial de ambas entidades requiere un rápido reconocimiento por tratarse de emergencias médicas.

Una historia clínica inicial con un examen físico rápido, pero cuidadoso deben centrarse en vía aérea, respiración y circulación (ABC), el estado mental, posibles eventos precipitantes (p.ej. la fuente de infección, infarto del miocardio), síntomas neurológicos y la osmolaridad plasmática. El deterioro neurológico se presenta principalmente en pacientes con una osmolaridad efectiva por encima de 320 a 330 mOsm/L.^{50,52,55,60} La obnubilación mental y el coma son más frecuentes en el EHNC que en la CAD debido a mayor grado de hiperosmolaridad.⁷¹ Además, algunos pacientes con EHNC tienen signos neurológicos focales (hemiparesia o hemianopsia) y/o convulsiones.⁷¹⁻⁷⁵ La obnubilación mental puede

ocurrir en pacientes con CAD, que tienen un menor grado de hiperosmolaridad, acidosis grave cuando está presente.⁷⁶

En el cálculo de la osmolaridad plasmática eficaz, la concentración de urea no se tiene en cuenta porque la urea es libremente permeable y su acumulación no induce cambios importantes intracelulares (incluyendo el cerebro) el volumen o el gradiente osmótico a través de la membrana celular.⁷⁷ La osmolaridad plasmática efectiva, pueden estimarse a partir de cualquiera de las siguientes ecuaciones:

$$P_{\text{osm}}\text{efectiva} = [2 \times \text{Na} (\text{mEq/L})] + [\text{Glucosa} (\text{mg/dL}) / 18]$$

$$P_{\text{osm}} \text{ útil} = P_{\text{osm}} \text{ medida} - [\text{nitrógeno ureico en sangre (BUN)} (\text{mg/dL}) / 28]$$

Donde el sodio es la concentración de sodio sérico y el múltiplo de 2 cuenta la contribución osmótica de los aniones de acompañamiento del sodio (principalmente cloruro y bicarbonato), y 18 y 28 son los factores de conversión de mg/dL a mmol/L. Cuando las unidades estándar se utilizan las ecuaciones siguientes:

$$P_{\text{osm}}\text{efectiva} = [2 \times \text{Na} (\text{mmol/L})] + \text{glucosa} (\text{mmol/L})$$

$$P_{\text{osm}}\text{efectiva} = P_{\text{osm}} \text{ medida} - \text{BUN} (\text{mmol/L})$$

El aumento de la osmolaridad del plasma en la CAD y el EHNC es solo en parte, debido al aumento de glucosa en el suero. El aumento de la osmolaridad del plasma saca agua de las células, lo que reduce la osmolaridad del plasma a la normalidad y disminuye el sodio sérico. La hiperosmolaridad marcada vista en el EHNC se debe principalmente a la diuresis osmótica de glucosa que causa la pérdida de agua en exceso de sodio y potasio.⁵¹

Estos principios y la importancia de la osmolaridad plasmática efectiva en el desarrollo de los síntomas neurológicos se ilustran por medio de observaciones en los pacientes diabéticos con el extremo de una enfermedad renal. Estos pacientes pueden desarrollar hiperglucemia

grave, con concentraciones de glucosa en suero que puede superar los 1,000 a 1,500 mg/dL (56 a 83 mmol/L).

Sin embargo, debido a que hay poco o nada de la diuresis osmótica, el aumento de la osmolaridad del plasma es limitada, la hiponatremia está presente, y hay pocos o ningún síntoma neurológicos.^{78,79}

La presencia de estupor o coma en pacientes diabéticos con osmolaridad plasmática efectiva más baja de 320 mOsm/Kg considerando las demandas inmediatas de otras causas de estado mental.

El dolor abdominal en la CAD, puede estar presente, acompañado de náuseas y vómito, aunque es más común en niños, estos síntomas pueden ser observados en adultos.⁸⁰ El dolor abdominal es poco común en elEHNC. En una revisión de 189 episodios consecutivos de CAD y 11 episodios de EHNC, el dolor abdominal se informó en un 46 por ciento de los pacientes con CAD, en comparación con ninguno de los de EHNC.⁸¹ La presencia de dolor abdominal se asoció con la gravedad de la acidosis metabólica (que ocurre en el 86 y el 13 por ciento de las personas con un bicarbonato en el suero menor igual 5 y 15 mEq/L, respectivamente), pero no se correlacionó con la gravedad de la hiperglucemia o la deshidratación.

Las posibles causas de dolor abdominal incluyen retraso en el vaciamiento gástrico e íleo inducido por acidosis metabólica y alteraciones electrolíticas asociadas.⁵² Otra causa de dolor abdominal se debe buscar cuando se produce en ausencia de acidosis metabólica grave y cuando persiste después de la resolución de la cetoacidosis.

Examen físico: los signos de depleción de volumen son comunes tanto en la CAD como en el EHNC, incluyendo disminución de la turgencia de la piel, axilas y mucosas orales secas, presión venosa yugular baja y, si es grave, hipotensión. Hallazgos neurológicos se observa

sobre todo en pacientes con EHNC. Los pacientes con CAD pueden tener olor a fruta (debido a exhalado de acetonas y es similar al olor de removedor de esmalte de uña), y la respiración profunda que refleja la hiperventilación compensatoria llamada de Kussmaul.

La fiebre es rara, incluso en presencia de infección, debido a la vasoconstricción periférica debido a la hipovolemia.

Hallazgos de laboratorio: La hiperglucemia e hiperosmolaridad son los dos principales hallazgos de laboratorio en pacientes con CAD o EHNC, los pacientes con CAD también tienen acidosis metabólica con brecha aniónica elevada. La mayoría de los pacientes también presentan una elevación aguda en el BUN y la concentración sérica de creatinina, que refleja la reducción de la tasa de filtración glomerular inducida por hipovolemia.

Una variedad de pruebas de laboratorio adicionales pueden ser afectadas. El impacto de la hiperglucemia, la deficiencia de insulina, la diuresis osmótica y la ingesta de líquidos en pacientes individuales conduce a la variabilidad de hallazgos de laboratorio, dependiendo de la importancia relativa de estos factores. La evaluación inicial de laboratorio de un paciente con sospecha de CAD o EHNC debe incluir la determinación de: glucosa sérica, electrolitos séricos (con cálculo de brecha aniónica), urea y creatinina sérica, biometría hemática con diferencial, análisis de orina y cetonas con tira reactiva, osmolaridad plasmática, gases en sangre arterial y electrocardiograma. Las pruebas adicionales, tales como cultivos de orina, esputo y sangre, lipasa, amilasa y radiografía de tórax. La medición de hemoglobina glucosilada (HbA1c) puede ser útil para determinar si el episodio es la culminación de un proceso evolutivo en el diagnóstico previo o de DM mal controlada o un episodio verdaderamente grave en un paciente de otra manera bien controlada.

La concentración de glucosa en suero con frecuencia superior a 1,000 mg/dL (56 mmol/L) en el EHNCS, pero por lo general por debajo de 800 mg/dL (44mmol/L) en la CAD, en los que la glucosa sérica es normal o casi normal.^{51,53,54}

Pero el paciente requiere tratamiento con insulina para la corrección de la cetoacidosis; se ha descrito, en particular en la presencia de deficiencia en la ingesta oral o el embarazo.^{82,84}

Los pacientes con CAD a menudo presentan síntomas de dificultad respiratoria y dolor abdominal, síntomas diferentes de los que se presentan comúnmente en el EHNC. Los pacientes con CAD suelen ser jóvenes y con una tasa de filtración glomerular por arriba del 50 por ciento de lo normal. Por lo tanto, tienen una mayor capacidad de excretar la glucosa, que los pacientes del EHNC que por lo general son mayores y lo que limita el grado de hiperglucemia. Los pacientes con enfermedad renal en fase terminal pueden desarrollar hiperglucemia grave, pero se desarrollan muy pocos o ningún síntoma neurológico, porque no hay una diuresis osmótica que en gran parte responsable del notable aumento de la osmolaridad del plasma.^{78,79}

Tres cuerpos cetónicos se producen en la CAD: dos cetoácidos (ácido beta-hidroxibutírico y ácido acetoacético), y una cetona neutra (acetona). Las pruebas de cetonas se realizan generalmente con nitroprusiato (Acetest) tabletas o barras del reactivo. Falsos negativos en los análisis-nitroprusiato reacciona con acetona y acetoacetato (producido por la decarboxilación del ácido acetoacético), pero no con el beta-hidroxibutirato.⁸⁵ Esto es importante porque el beta-hidroxibutirato es la cetona predominante, sobre todo en la CAD grave. Por lo tanto, es posible, aunque poco común, a tener una reacción negativa en el suero nitroprusiato de la presencia de cetosis grave.^{52,84}

Un método indirecto para eludir el enmascaramiento de la cetoacidosis es añadir unas gotas de peróxido de hidrogeno a una muestra de orina. Esta reacción no enzimática convertirá el

beta-hidroxibutirato en acetoacetato, que luego será detectado por la reacción con el nitroprusiato.⁸⁶

Una alternativa es medir directamente la beta-hidroxibutirato en la sangre, los monitores están disponibles para medir el beta-hidroxibutirato en el lado de la cama, pero esta prueba no está disponible en muchos hospitales.^{87,88}

También ciertos fármacos pueden dar falsos positivos, como el captopril, penicilamina, que interactúan con el reactivo de nitroprusiato y conducir una prueba de cetonas falsas positivas.⁸⁹ Por lo tanto, una prueba de nitroprusiato positivo no puede ser interpretado de forma fiable en pacientes tratados con estos fármacos y la medición directa de beta-hidroxibutirato se recomienda. Si no está disponible, el diagnóstico de la CAD debe hacerse en base a la presentación clínica y no tiene otra explicación la acidosis metabólica con brecha aniónica elevada en asociación con la hiperglucemia.

El suero de la concentración de bicarbonato en la CAD se reduce a un grado variable, que van de leve a grave. Por el contrario, la concentración de bicarbonato sérico es normal o discretamente disminuido en el EHNC. La *conditio sine qua non* de la CAD es una acidosis metabólica con brecha aniónica elevada, debido a la producción y a la acumulación de beta-hidroxibutirato y acetoacetato. La hiperventilación compensatoria resulta en una caída en la presión parcial de la PaCO_2 que reduce al mínimo la caída en el pH arterial. El pH arterial en la CAD es inferior a 7.30 y puede ser inferior a 6.90. La gravedad de la acidosis metabólica depende de varios factores: la duración de la producción de cetoácidos aumentados, dolor abdominal o una infección subyacente que precipitó la cetoacidosis.⁹⁰

Los pacientes con función renal relativamente normal, pueden aumentar la excreción de ácido, lo que minimiza la gravedad de la acidosis. La producción de cetonas en un promedio de 51 mEq/h, mientras que la excreción neta de ácido, con los aniones cetoácidos, es un

promedio de 15mEq/h o 30 por ciento de la carga de cetoácidos. La conversión de ácido acetoacético a la acetona puede neutralizar otro 15 por ciento a 25 de la carga ácido.^{91,92}

La brecha aniónica proporciona una estimación de la cantidad de aniones no medidos en el suero, como la albúmina y, en la CAD, cetoácidos. Se calcula restando los aniones principales medidos (cloro y bicarbonato) de los principales cationes medidos (sodio):

Brecha aniónica = sodio en el suero –(cloro del suero + bicarbonato)

Los pacientes con CAD suelen presentar una brecha aniónica sérica mayor de 20 mEq/L. Sin embargo, el aumento de la brecha aniónica es variable y está determinada por dos factores: el tipo y la duración de la producción de cetoácidos y la tasa de pérdida de aniones cetoácidos en la orina.

Con respecto a la cetonuria, la excreción de sales de sodio y potasio de beta-hidroxibutirato y acetoacetato baja la brecha aniónica sin afectar la concentración de bicarbonato sérico y, por lo tanto, el grado de acidosis.^{90,93}

La cantidad de aniones cetoácidos excreta depende del grado en que se mantiene la filtración glomerular. Los pacientes con función renal relativamente normal pueden perder grandes cantidades de cetoácidos (hasta un 30 por ciento de la carga de cetoácidos), lo que minimiza la elevación de la brecha aniónica.⁹¹ En raras ocasiones, los pacientes excretan cetoácidos, tanto que se presenta con sólo una pequeña elevación en suero brecha de aniones.⁹³ Además, todos los pacientes excepto en aquéllos con enfermedad renal en fase terminal, se desarrollan una brecha aniónica normal durante la fase de tratamiento de la CAD, debido a las pérdidas urinarias de aniones cetoácidos.⁹⁹

La concentración sérica de sodio medido en la DM no controlada es variable, como factores que están presentes tanto para bajar y subir el valor medio. La concentración sérica de sodio final reflejará el equilibrio entre dilución de sodio, debido al movimiento de agua osmótica de

las células, y la concentración de sodio debido a la glucosuria inducida por diuresis osmótica, resultado en la pérdida de agua en exceso de sodio. Cálculos fisiológicos sugieren que la concentración de sodio sérico se espera reducir en 1 mEq/L por cada 62 mg/dL (3.5 mmol/L) aumento de la concentración sérica de la glucosa.⁹⁵ Sin embargo, este factor de corrección estándar no ha sido comprobado experimentalmente. En un modelo experimental, la hiperglucemia fue inducida en seis voluntarios sanos mediante la administración de somatostatina (para bloquear la secreción de insulina endógena) y una solución de dextrosa hipertónica.⁹⁶

Una relación no lineal se observó entre los cambios en la concentración de glucosa y sodio: la relación de 1:62 se aplica cuando la concentración de glucosa sérica era inferior a 400 mg/dL (22.2 mmol/L). En las concentraciones de glucosa más alto, hubo una mayor reducción en la concentración sérica de sodio (1:25 relación, de 4mEq/L en la reducción de niveles séricos de sodio por cada 100 mg/dL aumentar aún más la glucosa en el suero). Una proporción global de 1:42 (2.4 mEq/L en la reducción de la concentración sérica de sodio por cada 100 mg/dL [5.5 mmol/L] en la elevación de glucosa en suero) proporcionan una mejor estimación de esta asociación que las habitual relación de 1:62.

Un efecto directo de la hiperglucemia sobre la concentración de sodio en suero se contrarresta con un grado variable por la diuresis osmótica inducida por la glucosuria. Los resultados de la diuresis por la pérdida de agua en exceso de sodio y potasio, que tienden a elevar la concentración de sodio sérico y la osmolaridad del plasma a menos que haya un aumento comparable en la ingesta de agua.

Algunos pacientes con DM no controlada tiene una diuresis osmótica, la concentración de sodio sérico se incrementa y la osmolaridad es marcadamente elevada. El consumo inadecuado de agua impide la corrección parcial de la hiperosmolaridad y es un problema

particular, cuando hace calor y en pacientes de edad avanzada que puede tener un mecanismo disminuido de la sed.⁹²

Los cálculos anteriores son los más utilizados para estimar la cantidad de la concentración de sodio sérico, que aumenta a medida que la hiperglucemia se corrige. La administración de insulina, produce disminución de glucosa, inversión de la dirección inicial del movimiento del agua y el aumento de la concentración de sodio sérico. La mayoría de los pacientes con CAD y el EHNC cursan con hiponatremia leve.⁹⁸ Sin embargo, los pacientes con el EHNC, que tienen una diuresis osmótica pueden tener una concentración de sodio normal o elevado, incluso a pesar de la concentración de glucosa en el suero que puede superar los 1,000 mg/dL (56 mmol/L). Estos pacientes cursan con un EHNC y con frecuencia tienen síntomas neurológicos que pueden incluir convulsiones y coma. Por el contrario, la diuresis osmótica es atenuada en pacientes con enfermedad avanzada por renal subyacente (por lo general debido a la nefropatía diabética) y no se produce en pacientes que ya están en diálisis de mantenimiento. En este ajuste, no es la hiperglucemia, hiponatremia inducida (con la concentración de sodio sérico cae por debajo de 125 mEq/L en muchos casos), sólo un leve incremento de la osmolaridad del plasma (debido a contrarrestar los efectos de la hiperglucemia y la hiponatremia) y, por lo general, sin síntomas neurológicos a pesar de la hiperglucemia marcada.^{78,79} Algunos pacientes con DM no controlada, han marcado la hiperlipidemia y el suero lechoso. En esta configuración, cada litro de suero contiene menos agua y sodio, por lo tanto, la concentración de sérica de sodio medido caerá, a pesar de que el agua fisiológicamente importante y la concentración sérica de sodio y la osmolaridad del plasma no se ven afectadas.^{100,101}

Los exámenes de electrolitos séricos revelan una concentración de sodio normal (pseudohiponatremia).

Los pacientes con CAD o EHNC tienen un déficit de potasio en promedio de 3 a 5 mg/Kg.^{98,102} Un número de factores contribuyen a este déficit, particularmente el aumento de las pérdidas urinarias debido tanto a la diuresis osmótica de la glucosa y de la necesidad de mantener la electro-neutralidad como aniones cetoácidos que se excretan. Las pérdidas gastrointestinales y la pérdida de potasio de las células debido a la glucogenólisis y la proteólisis también pueden desempeñar un papel contributivo.

A pesar de estas pérdidas de potasio, la concentración de potasio sérico suele ser normal o, en un tercio de los pacientes elevado en el momento de la admisión.^{51,54,98,103} Se cree que la hiperosmolaridad y la deficiencia de la insulina son los principales responsables del aumento relativo en la concentración de potasio sérico en este contexto.^{77,98,104}

El aumento de la osmolaridad del plasma lleva a cabo el movimiento del agua osmótica de las células. Esto puede promover el movimiento paralelo de potasio en el líquido extracelular por dos mecanismos: el aumento de la concentración celular de potasio inducida por la pérdida de agua favorece la salida de potasio pasiva a través de potasio en la membrana celular, y pueden las fuerzas de fricción entre el disolvente (agua) y el soluto resultado de potasio se lleva a cabo a través del agua en los poros de la membrana celular (un proceso que se denomina arrastre disolvente).⁹⁵

Dado que la insulina normalmente promueve la captación de potasio por las células, la deficiencia de la insulina también contribuye a la elevación de los niveles séricos de potasio. La acidemia probablemente no juegue un papel importante en el potasio sérico elevado asociado a la CAD.

A pesar de un intercambio trans-celular de potasio con los iones de hidrogeno, en un aumento del potasio sérico se produce en la mayoría de las formas de acidosis metabólicas, no parece jugar un papel importante en la cetoacidosis (o acidosis láctica).^{98,105,107} La mayor

importancia de la hiperosmolaridad y la deficiencia de insulina se producen también en el EHNC a pesar de la ausencia de acidosis.¹⁰⁰ La terapia con insulina reduce la concentración de potasio y puede causar grave hipopotasemia, especialmente en pacientes con concentración de potasio sérico normal o bajo.¹⁰⁸ Por lo tanto, la vigilancia cuidadosa y oportuna administración de suplementos de potasio son esenciales.

Los pacientes con hiperglucemia no controlada están típicamente en balance negativo de fosfato por disminución de la ingesta y la fosfaturia causada por la diuresis osmótica. A pesar del agotamiento de fosfato, la concentración de fosfato sérica suele ser normal o incluso alta debido a que la deficiencia de insulina y la acidosis metabólica provocan una salida de fosfato de las células igual a lo que ocurre con el potasio.¹⁰⁹

El cambio trans-celular se invierte y el verdadero estado de equilibrio fosfato es demasiado después del tratamiento con insulina. En una revisión de 69 pacientes de CAD, la concentración de fosfato sérico promedio se redujo de 9.2 mg/dL (3mmol/L) en la presentación de 2.8 mg/dL (0.9 mmol/L) a las 12 horas, y algunos pacientes tuvieron valores tan bajos como 1.0 mg/dL (0.32 mmol/L).¹⁰⁹

La amilasa y lipasa sérica son las pruebas estándar para el diagnóstico de pancreatitis aguda, que puede precipitar la CAD, pero ambas se han elevado en los pacientes con CAD que no tienen pancreatitis.^{110–114} Como resultado, el diagnóstico de pancreatitis en pacientes con CAD debe basarse en los hallazgos clínicos y la tomografía axial computarizada.

En 100 consecutivos de la CAD, 11 presentaron una pancreatitis aguda confirmada por tomografía computarizada, las causas más frecuentes fueron la hipertrigliceridemia y el consumo de alcohol.¹¹⁵ Dos de los 10 pacientes evaluados (uno estaba en coma) no tuvieron dolor abdominal.

En una revisión de 134 episodios consecutivos de CAD, en pacientes sin evidencia topográfica de pancreatitis aguda, el aumento de amilasa y lipasa (tres veces o más del valor normal) se observó en 17 y 24 por ciento en esta serie.¹¹⁰ La fuente de estos aumentos de la amilasa no específica es más a menudo salival, aunque también puede ser de páncreas.^{111, 112,114} La fuente de las elevaciones de lipasa no específica no se conoce. El aumento de amilasa se correlaciona con el pH y la osmolaridad del plasma, mientras que el aumento de lipasa se relacionó sólo con la osmolaridad del plasma.¹¹⁰ Los valores máximos se observan dentro de las 24 horas de exposición.¹¹⁴

La mayoría de los pacientes con hiperglucemia en el servicio de urgencias se presentan con leucocitosis, que es proporcional al grado de cetonemia.^{104,116} No vinculados a un proceso infeccioso la leucocitosis puede ocurrir como resultados de la secreción de catecolaminas y el aumento de hipercortisolemia.¹¹⁷ Sin embargo, un recuento leucocitario mayor de 25,000/mL o una bandemia superior al 10 por ciento puede designar un proceso infeccioso.¹¹⁸

Los pacientes con CAD o EHNC pueden presentar hiperlipidemia marcada y suero lechoso. En un estudio de 13 pacientes con CAD, los triglicéridos y el colesterol plasmático, sus niveles de ingreso fueron de 754 mg/dL (6.5 mmol/L) y 212 mg/dL (5.5 mmol/L), respectivamente.⁷⁰ Los triglicéridos cayeron por debajo 150 mg/dL (1.7 mmol/L) en 24 horas con la terapia con líquidos e insulina.

La insulina es la hormona más anti-lipolítica, la deficiencia de insulina, combinando con niveles elevados de hormona lipolítica (catecolaminas, hormona de crecimiento, la ACTH y glucagón) en la CAD y el resultado del EHNC en la acumulación de ácidos grasos libres. El aumento de ácidos grasos en el suero conduce a la inhibición de la glucólisis, la producción

de triglicéridos, y el aumento de cetonas por la entrada de ácidos grasos a la mitocondria, donde sirven como sustrato para la cetogénesis.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con acidosis alcohólica, cetoacidosis del ayuno. La acidosis puede ser relativamente grave en la cetoacidosis alcohólica. En comparación, los niveles de cetoácidos en la cetoacidosis del ayuno no superan los 10 mEq/L, aun con el ayuno prolongado, lo que significa que la concentración de bicarbonato sérico suele ser superior a 14mEq/L.¹²⁰ La presencia de cetoácidos, sin hiperglucemia en un paciente alcohólico hace prácticamente el diagnóstico de acidosis alcohólica. No obstante, modestas elevaciones de glucosa en suero se han divulgado en la cetoacidosis alcohólica.¹²¹ Esto puede reflejar la diabetes subyacente no reconocida o una respuesta al estrés, medida por catecolaminas. La medición de hemoglobina glucosilada puede ser útil para detectar hiperglucemia crónica, además el ayuno, un informe de caso sugiere una relación entre dieta baja en carbohidratos y cetoácidos.¹²²

La CAD también debe distinguirse de otras causas de acidosis metabólica con brecha aniónica elevada, incluyendo acidosis láctica (que puede ser inducida por metformina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal), ingestión de fármacos, como la aspirina, el metanol y glicol de etílico, así como la insuficiencia renal crónica avanzada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la CAD y el EHNC es similar, incluyendo la administración de la insulina y la corrección de las anomalías de líquidos y electrolitos que están típicamente presentes, entre ellos la hiperglucemia y la hiperosmolaridad, hipovolemia, acidosis metabólica (en la CAD) y el agotamiento de potasio.^{123,130,132}

La terapia también requiere la monitorización del paciente con frecuencia y la identificación de los síntomas cardinales tomando en cuenta las infecciones más comunes (neumonía e infección del tracto urinario) que son los eventos que principalmente precipitan una descompensación de la DM, tomando en cuenta si hay hallazgos clínicos sugestivos y que la infección puede estar presente aun en ausencia de fiebre.^{123,131,132}

La evaluación inicial tanto de la CAD y el EHNC son emergencias médicas que requieren un rápido reconocimiento y tratamiento oportuno. Una historia inicial del examen físico, rápido pero cuidadoso, centrándose en: vía aérea, respiración y circulación (ABC), estado mental, posibles eventos precipitantes, e hidratación o volumen del estado. La evaluación inicial de laboratorio de un paciente con CAD o EHNC debe incluir la determinación de glucosa, electrolitos séricos (cálculo de la brecha aniónica), BUN, creatinina plasmática, análisis de orina con cetonas, osmolaridad plasmática, cetonas en suero, gases en sangre arterial y un

electrocardiograma. Las pruebas adicionales, tales como cultivos de orina, esputo y la sangre, la lipasa y amilasa y la radiografía de tórax deben ser indicadas sobre bases clínicas. La glucemia debe ser valorada inicialmente cada hora hasta que se estabilice, mientras que los electrolitos séricos, BUN, osmolaridad, creatinina y el pH venoso (CAD), se debe medir cada cuatro horas, dependiendo la gravedad de la enfermedad y la respuesta clínica.^{123,132}

No es necesario repetir los gases arteriales durante el tratamiento de la CAD, ya que el pH venoso tiene un pH aproximadamente 0.03 menor que el pH arterial y es adecuado para evaluar la respuesta al tratamiento y evitar el dolor y complicaciones potenciales asociadas con las repetidas punciones arteriales.

La medición directa del beta-hidroxibutirato en la sangre es el método preferido para el seguimiento del grado de cetonemia y se ha convertido en parte fundamental para saber el grado de cetonemia en forma constante, sin embargo, este método no está disponible en muchos hospitales.¹³⁴

El remplazo hídrico. La terapia inicial de líquidos en la CAD y el EHNC está dirigida hacia la expansión de volumen intravascular y la restauración de la perfusión renal.¹³⁸ La rehidratación adecuada con corrección posterior del EHNC, puede dar a una respuesta más sólida a la terapia de baja dosis de insulina.^{138,140}

El promedio de pérdidas de líquidos es de 3 a 6 litros en la CAD y hasta de 8 a 10 litros en el EHNC, debido principalmente a la diuresis osmótica de glucosa.^{123,124,130,132} Además de provocar la pérdida de agua, los resultados de glucosuria en la pérdida de aproximadamente 70 mEq de sodio y de potasio, por cada litro de líquido perdido. El objetivo de la terapia es la reposición de volumen perdido sin provocar edema cerebral, debido a la reducción demasiado rápida de la osmolaridad del plasma.

La reposición de líquidos se suele iniciar con solución salina isotónica (cloruro de sodio al 0.9 por ciento). Esta solución reemplazará el déficit de líquidos, corregirá la depleción de volumen extracelular con mayor rapidez que la solución salina isotónica al medio molar, y reducirá la osmolaridad plasmática y también la concentración de glucosa sérica, tanto por la dilución como el aumento de pérdidas de orina por la mejoría en la perfusión renal.^{138,141}

La velocidad óptima a la que se administra solución salina isotónica depende del estado clínico del paciente. La solución salina isotónica debe ser infundida tan pronto como sea posible en los pacientes que están en choque en ausencia de compromiso cardiovascular.

La solución salina isotónica se infunde a una velocidad de 10 a 15 mL/Kg de peso corporal por hora (alrededor de 1,000 mL/h en una persona de tamaño medio) durante las primeras horas, con un máximo de 50 mL/Kg en las primeras 4 horas.¹²³ La elección subsiguiente para la reposición de líquidos depende del estado de hidratación, los niveles séricos de electrolitos y la diuresis. La mayoría de los pacientes cambian en algún momento a la solución salina al 0.45% para reemplazar la pérdida de agua libre inducida por diuresis osmótica. Cuando hacerlo es incierto, debido a la preocupación por el posible desarrollo de edema cerebral si la osmolaridad del plasma se reduce demasiado rápido.

En general, la solución salina isotónica medio normal, de 4 a 14 mL/Kg por hora, es apropiada si el sodio sérico corregido es normal o elevado.¹²³ La reposición de potasio concurrente puede ser otra indicación para el uso de solución salina isotónica al medio. El éxito de los avances con reposición de líquidos es juzgado por un seguimiento frecuente de hemodinámica y laboratorio. El reemplazo de fluidos debe corregir déficit estimado en las primeras 24 horas. En los pacientes con compromiso renal o cardíaco, un control más frecuente se debe realizar durante la reanimación con líquidos para evitar la sobrecarga de líquidos iatrogénica.^{131,132,138,140,143}

La reposición de volumen efectivo aumentará la tasa de filtración glomerular, lo que resulta en la reducción en el BUN y la concentración sérica de creatinina. La creatinina sérica está inicialmente elevada fuera de proporción.¹⁴⁴

El momento de la terapia con solución salina isotónica al medio normal debe considerar el balance de potasio. Casi todos los pacientes con CAD más EHNC tienen un déficit de potasio debido a la diuresis osmótica y, en algunos casos, a pérdidas gastrointestinales. Sin embargo, debido a un cambio de la salida de potasio de las células, secundario a la deficiencia de insulina y a la hiperosmolaridad, el potasio sérico se eleva a menudo al inicio. En estos pacientes, la reposición de potasio no se indica hasta que la concentración sérica cae por debajo de 5.3 mEq/L.

Se añaden 40 mEq de potasio a cada litro de solución salina isotónica al medio molar si el paciente tiene estabilidad hemodinámica. Esta solución contiene 117 mEq de cationes (77mEq de sodio y 40 mEq de potasio) y, por lo tanto, equivale aproximadamente a tres cuartas partes de solución salina isotónica. En contraste, la adición de potasio a la solución salina isotónica resulta en la generación de un líquido hipertónico que no corrige la hiperosmolaridad.

La terapia con insulina reduce la concentración de glucosa sérica principalmente disminuyendo la producción hepática de glucosa en lugar de mejorar la utilización periférica, disminuye la producción de cetonas reduciendo tanto la lipólisis y la secreción de glucagón y puede aumentar la utilización de acetona.¹⁴⁵

Como resultado, cualquier dosis de insulina que corrija la hiperglucemia también normaliza el metabolismo de cetona.^{131,135,145}

Después de una infusión inicial de solución salina isotónica aumenta la capacidad de respuesta de la insulina al reducir la osmolaridad del plasma.^{135,140} La única indicación para

retrasar la terapia con insulina es un potasio sérico por debajo de 3.3 mEq/L, ya que la insulina va empeorar la hipopotasemia por la salida del potasio de las células.

Una infusión intravenosa continua de insulina regular rápida, es el tratamiento de elección, a menos que el episodio de la CAD sea menos grave. En el pasado, se administraba un bolo de insulina antes de la infusión de soluciones para activarlos receptores de la insulina.^{131,146-}

¹⁴⁹ Sin embargo, un ensayo aleatorizado demostró que una dosis en bolo no era necesaria, a diferencia de la insulina en infusión continua en goteo, a una tasa de 0.14U/Kg/h, lo que equivale a 10U/h en un paciente de 70 Kg.²⁸ Con base en este estudio, la CAD puede ser tratada con un bolo IV (0.1U/Kg de peso corporal), seguida de una infusión continua de insulina regular a dosis de 0.1U/Kg/h, o con una infusión intravenosa sola a una tasa de por lo menos de 0.14U/Kg/h.

La dosificación de la insulina es la misma en la CAD y en el EHNC. La administración de insulina regular por lo general disminuye la concentración de glucosa sérica en un 50 a 70 mg/dL (2.8 a 3.9 mmol/L) por hora o más.^{145,147-149} La dosis más alta no suele producir un efecto hipoglucémico más destacado, posiblemente debido a los receptores de la insulina están ya saturados.¹⁴⁶ Si la glucosa en el suero no baja de 50 a 70 mg/dL (2.8 a 3.9 mmol/L), del valor inicial en la primera hora, la velocidad de la insulina debe duplicarse cada hora hasta una disminución constante de glucosa en suero se alcance. Si los niveles de glucosa en suero no se normalizan, el acceso por vía intravenosa debe ser revisado, para asegurar de que la insulina se está administrando y no se interpongan los filtros a los que insulina pueda unirse.

La caída real de la glucosa en el suero es mayor que la producida por la insulina sola. La reposición de líquidos inicialmente puede reducir la glucosa en el suero en un 35 a 70 mg/dL (1.9 a 3.9 mmol/L) por hora debido a hemodilución y el aumento de pérdidas urinarias por la

perfusión renal que es mayor.^{19,26} La tasa de caída de la glucosa en el suero puede ser más pronunciada en pacientes con EHNC, que suele ser tener mayor depleción de volumen.

Cuando la glucosa llega a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) en la CAD o a 250-300 mg/dL (13.9 a 16.7 mmol/L) en el EHNC, la solución salina por vía intravenosa se cambia por solución mixta (glucosa y solución fisiológica), y se disminuye la velocidad de infusión de la insulina a 0.02 a 0.05U/Kg por hora.^{132,140,146} En este momento, la reducción de glucosa en el suero por debajo de 200 mg/dL (11.1 mmol/L) en la CAD o de 250 mg/dl (13.9 a 16.7 mmol/L) en el EHNC puede promover el desarrollo de edema cerebral.

El posible papel de otros preparados de insulina por vía intravenosa se evaluó en 74 pacientes con CAD que fueron asignados al azar, con insulina regular o glulisina.¹⁵¹ La dosis inicial es la misma (0.1U/Kg) en bolo IV, seguida de una infusión de 0.1U/Kg/hora. Los pacientes fueron tratados de modo similar, según las directrices de la ADA. Después de la resolución de la CAD, los pacientes tratados con insulina regular recibieron insulina NPH y la insulina regular subcutánea dos veces al día, mientras que los pacientes tratados con insulina glulisina IV recibieron insulina glargina una vez al día y glulisina antes de las comidas. No hubo diferencias entre los dos grupos en la duración media del tratamiento, la cantidad de insulina administrada, o la duración total de infusión de insulina hasta la resolución de la CAD. Después de la transición a la insulina subcutánea, el control glucémico también fue similar.

Sin embargo, los pacientes tratados con insulina NPH y regular tuvieron una mayor incidencia de la hipoglucemia. Así, por vía intravenosa insulina glulisina regular fueron igualmente eficaces en el tratamiento de la CAD.

La elección de la insulina por vía intravenosa debe basarse en las preferencias institucionales, la experiencia clínica y costos. La crisis de hiperglucemia se considera

resuelta cuando los siguientes objetivos se alcanzan: la cetoacidosis se ha resuelto y la brecha aniónica sérica se ha normalizado (menos de 12 mEq/L). La cetonemia y la cetonuria pueden persistir durante más de 36 horas, debido a la eliminación más lenta de acetona, en parte a través de los pulmones.^{136,137}

Dado que la acetona es bioquímicamente neutral, estos pacientes no tienen cetoacidosis persistente. Los pacientes con EHNC están mentalmente alerta y la osmolaridad plasmática efectiva es inferior a 315 mmol/L/Kg. El paciente es capaz de comer.

Las pautas de la ADA sugieren que la infusión intravenosa de insulina debe ser cambiada por dosis múltiples de insulina subcutánea, cuando los pacientes cumplan con los siguientes criterios: los tres últimos aplicados a la CAD: glucosa sérica por debajo de 200 mg/dL (11.1 mmol/L) en la CAD o 250 a 300 mg/dL (13.9 a 16.7 mmol/L) en el EHNCS, brecha aniónica sérica menor de 12 mEq/L (o por debajo del límite superior normal para el laboratorio local) y bicarbonato sérico mayor o igual 18 mEq/L (sangre venosa mayor de 7.30).

Un segundo factor señala que en ausencia de enfermedad renal, todos los pacientes desarrollan una acidosis con brecha aniónica normal con la resolución de la cetoacidosis. En este contexto, la terapia con insulina no tendrá ningún efecto sobre la acidosis.

Por lo tanto, la insulina por vía intravenosa puede ser cambiada a insulina subcutánea a múltiples dosis, se comienza cuando la acidosis se corrige (como se evidencia por una brecha aniónica normal o la ausencia de ácido beta-hidroxibutírico con pruebas directas) y la glucosa en el suero cumple con el objetivo anterior.

Independientemente de cuando la insulina subcutánea rápida o de acción corta que se inicia, la infusión intravenosa de insulina se debe continuar por una superposición de una a dos horas. La interrupción brusca de insulina por vía intravenosa puede conducir a una caída en

los niveles de insulina, resultando en una posible recidiva de la hiperglucemia y/o cetoacidosis. Si el paciente es incapaz de tomar la nutrición oral, es preferible continuar con infusión de insulina por vía intravenosa.

En los pacientes con DM conocida que fueron tratados previamente con insulina, se puede administrar la insulina a la dosis que la recibían antes de la aparición de la CAD o del EHNC.

En pacientes sin tratamiento previo con insulina, un régimen de dosis múltiples de insulina debe iniciarse con una dosis de 0.5 a 0.8 U/Kg/día, incluyendo un bolo de insulina basal hasta lograr una dosis óptima. Sin embargo, el buen juicio clínico y la evaluación de la glucosa son vitales en el inicio del nuevo régimen de insulina en pacientes sin tratamiento previo con insulina.

Tanto la terapia de insulina por vía subcutánea como por vía intramuscular, aunque menos frecuente, parece ser tan efectiva como la terapia intravenosa si el paciente no está en choque.^{152,154} La eficiencia, eficacia y costo de los análogos de la insulina subcutánea de acción rápida (insulina lispro y aspart) en el manejo de las complicaciones de la CAD han sido demostradas en dos ensayos aleatorios en adultos.^{153,154}

Se sugiere la administración subcutánea de un análogo de insulina de acción rápida, sólo en pacientes con CAD y administrado en la sala de medicina general solo cuando el personal está disponible para el monitoreo por hora de glucosa en sangre capilar, con glucómetro estandarizado confiable. Tanto las pérdidas renales y gastrointestinales contribuyen de manera importante al agotamiento de potasio. El aumento en la excreción renal de potasio de potasio se relaciona principalmente con diuresis osmótica, la glucosa, hipovolemia, hiperaldosteronismo inducido. A pesar del déficit de potasio corporal total, la concentración de potasio sérico suele ser normal o, en alrededor de un tercio de los casos, elevado, debido

principalmente a la deficiencia de insulina y la hiperosmolaridad, los cuales como resultado una salida de potasio de las células.¹⁵⁵

Por el contrario, la acidemia sola no juega un papel importante en el potasio sérico elevado asociado a la CAD. La mayor importancia de la deficiencia de insulina y la hiperosmolaridad, es ilustrado por la observación de que también se produce en el EHNC a pesar de la ausencia de cetoacidosis.¹²⁴

Este cambio en la distribución de potasio es rápidamente revertido con la administración de insulina, resultado en una caída dramática a menudo en la concentración de potasio sérico.

Como resultado, el seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de potasio es una parte esencial del manejo tanto de la CAD como del EHNC. El potasio sérico se debe mantener entre 4.0 y 5.0 mEq/L.

La reposición de potasio es más urgente en pacientes con un déficit de potasio con hipopotasemia masiva, antes de la terapia.^{156,157} Estos pacientes requieren remplazo de potasio agresivo (20 a 30 mEq/hora), que normalmente se logra agregando 40 a 60 mEq/L a la solución isotónica al medio molar. Dado que la insulina va a empeorar la hipopotasemia, la terapia de insulina se debe retrasar hasta que el potasio está por encima de 3.3 mEq/L para evitar posibles arritmias, paro cardiaco y la debilidad muscular respiratoria.^{123,156,157}

La hiperglucemia en la DM no controlada tiene un efecto variable en la concentración de sodio en suero.¹⁵⁸

El efecto directo de la hiperglucemia es contrarrestado por la diuresis osmótica inducida por la glucosuria. El resultado de la diuresis es la pérdida de agua en exceso y de sodio y potasio, lo que tiende a elevar la concentración de sodio sérico y la osmolaridad del plasma, a menos haya un aumento comparable en la ingesta de agua.

La concentración sérica de sodio en la presentación varía con el equilibrio de estos mecanismos. La inversión de la hiperglucemia con insulina bajará la osmolaridad plasmática, lo que hará que el agua se mueva desde el líquido extracelular a las células, aumentando así la concentración de sodio en el suero.^{123,127,132,158,159} Un paciente con una concentración normal de sodio sérico inicial suele volverse hipernatrémico durante el tratamiento con insulina y la solución salina isotónica. El grado en que es probable que se produzca, puede ser estimado mediante el cálculo de la "corrección" de la concentración de sodio en el suero, es decir, la concentración de sodio en el suero que debe estar presente, si la concentración de glucosa en suero se redujera a la normalidad con insulina sola.¹⁵⁸

Sodio sérico corregido = sodio medido + $[\text{ASG}/42]$

Donde ASG es el incremento superior a lo normal en la concentración de glucosa en suero (en mg/dL). El ASG se debe dividir por 2.3 si se mide en mmol/L.

Bicarbonato y acidosis metabólica. Las indicaciones de la terapia con bicarbonato en la CAD son controvertidas [160] y falta la evidencia de su beneficio.^{161,163} En un estudio aleatorizado de 21 pacientes con CAD con un pH promedio de 7.01 a su ingreso, la terapia con bicarbonato no cambió la morbilidad o la mortalidad.¹⁶⁴

Sin embargo, el estudio fue pequeño, limitado a los pacientes con pH arterial de 6.90 o mayor, y no hubo diferencia en la tasa de aumento en el pH arterial y bicarbonato sérico entre los grupos de bicarbonato y el placebo. No hay estudios prospectivos aleatorizados, sobre el uso de bicarbonato en la CAD con valores inferiores de pH inferior a 6.90.

Las indicaciones específicas para la administración de bicarbonato son importantes porque hay problemas con este tipo de tratamiento, entre ellos, el uso excesivo de álcali puede llevar a un aumento de la PaCO₂, resultando en un descenso paradójico en el pH cerebral como el

CO₂ soluble en lípidos que rápidamente cruza la barrera sangre-cerebro. Se ha reportado deterioro neurológico, pero probablemente es un evento raro.¹⁶⁴

La administración de bicarbonato puede reducir la tasa de recuperación de la cetosis.^{165,166}

En un estudio de siete pacientes, en los tres pacientes que fueron tratados con bicarbonato había un aumento en los niveles séricos de cetoácidos durante la infusión de bicarbonato, lo que resulta en una demora de seis horas en el mejoramiento de cetosis.¹⁶⁵ Los estudios en animales sugieren que la terapia con bicarbonato aumento la cetogénesis hepática. Sin embargo, en el ensayo aleatorio antes citado, la terapia con bicarbonato no tuvo ningún efecto sobre la tasa de disminución en los niveles de cetonas en suero.¹⁶¹

Además, la administración de alcalinos puede dar lugar a una alcalosis metabólica después del tratamiento. Hay sin embargo, algunos pacientes seleccionados que pueden beneficiarse del tratamiento alcalino, estos incluyen:¹⁶⁴

- Pacientes con pH arterial inferior a 7.00 en los cuales disminuye la contractilidad cardiaca y la vasodilatación puede deteriorar aún más la perfusión tisular. Ante un pH arterial mayor a 7.00, la mayoría de expertos coinciden en que la terapia con bicarbonato no es necesaria, ya que la terapia de insulina por si sola resuelve la mayoría de la acidosis metabólica.¹⁶⁷
- En los pacientes con hipercalcemia potencialmente mortal, ya que la administración de bicarbonato reduce la concentración de potasio, por entrada del mismo a las células en pacientes con acidosis.¹⁶⁸

Se recomienda la administración de bicarbonato si el pH arterial es inferior a 6.90. Diluyendo 100 mEq de bicarbonato de sodio en 400 mL de agua estéril con 20 mEq de cloruro de potasio, si el potasio sérico es menor de 5.3 mEq/L, administrada durante 2 horas. El pH venoso debe ser controlado cada 2 horas, pendientes de que el bicarbonato llegue un pH por arriba de 7.00.

Hay una relación variable entre la elevación de la brecha de aniones séricos y la caída de la concentración de bicarbonato a la excreción de aniones cetoácidos en la orina.^{169,170} Los aniones cetoácidos han sido llamados —bicarbonato potencial”, ya que su metabolismo, tras la administración de insulina, generan bicarbonato y revierten de la acidosis. El efecto de la excreción de aniones cetoácidos en el curso de la cetoacidosis varía con el catión de acompañamiento:

La excreción de aniones cetoácidos con hidrógeno o de amonio está asociada con una pérdida equivalente de protones, para corregir tanto la brecha aniónica y la acidemia.

Se ha estimado que aproximadamente el 30 por ciento de los cetoácidos producidos en la CAD se excretan en la orina en pacientes con función renal relativamente normal. La conversión de ácido acetoacético a acetona puede neutralizar otros 15 a 25 por ciento de la carga de ácido.¹⁷¹

La excreción de aniones cetoácidos con sodio o de potasio, representa la pérdida de los precursores de bicarbonato, es decir —bicarbonato potencial” y, por lo tanto, equivale a la pérdida de bicarbonato. El efecto neto es que la brecha aniónica se reduce, pero persiste la acidosis.

Como resultado de la pérdida urinaria de —bicarbonato potencial”, casi todos los pacientes con CAD -excepto aquellos con función renal avanzada- desarrollan una acidosis con brecha aniónica normal (también conocida como —acidosis sin brecha”) durante el tratamiento.^{169,172,173} La terapia con insulina promueve la corrección de la cetoacidosis por inhibición de la lipólisis, lo que disminuye el suministro de ácidos grasos al hígado para la cetogénesis. Así, al inhibir la cetogénesis en el hígado, el metabolismo y la producción de cetonas periféricas se reduce.

El efecto neto es que los 16 mEq/L de aniones cetoácidos se metabolizan, que se regenerará algo del HCO_3^- perdido en la reacción inicial de amortiguamiento. Sin embargo, el HCO_3^- plasmático solo puede aumentar cerca de 8 mEq/L (16 mEq/L), con el resto del HCO_3^- de la reposición obtenido de los osteocitos y depósitos de amortiguamiento. En este punto, el paciente tendrá una acidosis metabólica con gasometría normal, debido a la combinación de la producción anterior de cetoácidos intactos y la consiguiente pérdida de cetoácidos en orina. El agotamiento de fosfato es común en la DM no controlada, aunque la concentración de fosfato sérico inicialmente puede ser normal o elevada debido al movimiento de fosfato de las células.^{130,174}

Al igual que con el balance de potasio, el agotamiento de fosfato es desenmascarado rápidamente después de la institución de la terapia con insulina, y con frecuencia conduce a la hipofosfatemia que suele ser asintomática.

La caída en la concentración de fosfato sérico durante el tratamiento de la CAD es aguda, auto-limitada y, por lo general, no se asocia con la disminución marcada de fosfato o efectos adversos. La hemólisis clínicamente evidente, así como la rabdomiólisis con mioglobinuria son complicaciones raras de la hipofosfatemia.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷

Los ensayos prospectivos aleatorizados de pacientes con CAD no han demostrado un efecto benéfico de la sustitución de fosfato en la duración de la CAD, la dosis de insulina requerida, la tasa de la caída de la glucosa sérica, morbilidad o mortalidad.^{178,181-183} Además, la sustitución de fosfato puede tener efectos adversos, tales como hipocalcemia e Hipomagnesemia.^{178,181-183} En base a estas observaciones, no se recomienda el uso rutinario de fosfato en el tratamiento de la CAD o del EHNC.

Sin embargo, para evitar la debilidad del músculo cardíaco, esquelético y la depresión respiratoria debido a la hipofosfatemia, la sustitución de fosfato puede estar indicada en

aquéllos que desarrollan disfunción cardíaca, anemia hemolítica o depresión respiratoria, y en aquéllos con una concentración de fosfato sérico por debajo 1.0 mg/dL (0.32 mmol/L).¹⁸⁴ Cuando sea necesario, se pueden añadir de 20 a 30 mEq/L de fosfato de potasio a los líquidos de remplazo.

Complicaciones. Las complicaciones más comunes del tratamiento de la CAD y del EHNC, la hipoglucemia y la hipopotasemia, se han reducido significativamente desde la administración de dosis bajas de insulina y un monitoreo cuidadoso del potasio sérico.¹⁸⁵ La hiperglucemia puede ser consecuencia de la interrupción o la suspensión de insulina por vía intravenosa sin cobertura previa con insulina subcutánea.

El edema cerebral en la DM no controlada (por lo general en la CAD y ocasional en el EHNC) es la principal complicación en niños y casi todos los pacientes afectados son menores de 20 años.¹⁸⁶ Los síntomas aparecen de 12 a 24 horas del inicio del tratamiento de la CAD, pero pueden estar presentes antes del inicio de la terapia.

El dolor de cabeza es la primera manifestación clínica, seguida de letargo, y la disminución y deterioro neurológico puede ser rápido, con convulsiones, incontinencia, cambios pupilares, bradicardia y paro respiratorio. Estos síntomas se producen en una hernia cerebral y la tasa de progresión es tan rápida, que el papiledema no se ve. El edema cerebral se asocia con una mortalidad de 20 a 40 por ciento.¹²³ Por lo tanto, una parte esencial del tratamiento de la CAD es una monitorización cuidadosa de los cambios en el estado mental o neurológico que permita la identificación temprana y el tratamiento del edema cerebral. En el 2009, las directrices de la ADA en las crisis de hiperglucemia en la DM en adultos sugieren que las siguientes medidas preventivas pueden reducir el riesgo de edema cerebral en pacientes de alto riesgo:¹²³

- El remplazo gradual del déficit de sodio y agua en los pacientes con estado hiperosmolar, en las primeras 24 horas con solución salina isotónica a una velocidad de 10 a 15 mL/Kg de peso corporal, por hora (alrededor de 1,000 mL/h en una persona de tamaño normal), con un máximo menor de 50 mL/Kg en las primeras 4 horas.
- La adicción de glucosa a la solución salina una vez que los niveles de glucosa en suero lleguen a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) en la CAD o de 250 a 300 mg/dL (13.9 a 16.7 mmol/L) en el EHNC. En el EHNC el nivel de glucosa debe mantenerse entre 250 y 300 mg/dL (13.9 a 16.7 mmol/L) hasta que el estado mental y la hiperosmolaridad y el paciente estén clínicamente estables.

Las recomendaciones para el tratamiento se basan en el juicio clínico en ausencia de evidencia científica. Los informes de casos y pequeñas series en los niños sugieren que el beneficio de la pronta administración de manitol (0.25 a 1.0 g/Kg) y tal vez de solución hipertónica (3 por ciento) de solución salina (5 a 10 mL/Kg durante 30 minutos).¹⁸⁶ Estos enfoques consisten en aumentar la osmolaridad plasmática, lo que resulta en movimiento osmótico de agua desde el cerebro y una reducción en el edema cerebral.

La hipoxia y rara vez el edema pulmonar no cardiogénico puede complicar el tratamiento de la cetoacidosis diabética.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ La hipoxemia se atribuye a una reducción de la presión osmótica coloidal que se traduce en un mayor contenido de agua pulmonar y disminución del cumplimiento del pulmón.¹⁸⁶ En los pacientes con CAD que tienen un amplio gradiente oxígeno alvéolo-arterial en quienes se observaron estertores crepitantes en el exámenes físico parecen estar en mayor riesgo para el desarrollo de edema pulmonar.

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

La terapia para la CAD y EHNC incluye reposición de líquidos para corregir tanto la hipovolemia como la hiperosmolaridad, la administración de insulina para corregir la hiperglucemia, la cetoacidosis, acidosis metabólica, reposición de potasio y, en determinados pacientes con CAD, bicarbonato de sodio. Se requiere una monitorización frecuente, para observar a tiempo los eventos esenciales y corregirlos en forma oportuna.

El monitoreo frecuente de la glucosa cada hora, hasta que se estabilice y el perfil de la química básica, la osmolaridad del plasma y el pH venoso cada 2 o cuatro horas. El curso de la cetoacidemia puede ser evaluada por la medición directa del beta-hidroxibutirato, el cetoácido principal circulante, y/o la medición de la brecha aniónicasérica. Por el contrario, no deben utilizarse tabletas o barras de reactivo de nitroprusiato, ya que reaccionan con acetoacetato y acetona, pero no con el beta-hidroxibutirato. La acetona es bioquímicamente neutral y no contribuye a la cetoacidosis.

También se recomienda el vigoroso remplazo de líquidos intravenosos para corregir tanto la hipovolemia como la hiperosmolaridad. El remplazo de fluidos debe corregirse el déficit estimado en las primeras 24 horas, con cuidado para evitar una reducción demasiado rápida

de la osmolaridad sérica. Se comienza con solución isotónica (0.9 por ciento) de solución salina, a una velocidad de 15 a 20 mL/Kg/h, en ausencia de compromiso cardíaco, para las primeras horas. Esto es seguido por isotónica a la mitad molar (0.45 por ciento) de solución salina de 4 a 14 mL/Kg por hora cuando el sodio sérico es normal o elevado. Se continua con solución isotónica si la está presente la hiponatremia.¹ Se agrega a la solución dextrosa salina cuando la glucosa llega a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) en la CAD o 250 a 300 mg/dL (13.9 a 16.7 mmol/L) en el EHNC.

La necesidad de reposición de potasio puede influir en el momento de la terapia de solución salina isotónica al medio, ya que la adición de potasio a la solución salina isotónica crea una solución hipertónica que puede empeorar la hiperosmolaridad subyacente.

Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas de insulina por vía intravenosa en todos los pacientes con CAD moderada a severa, que tengan un potasio sérico mayor o igual a 3.3 mEq/L. Los pacientes con un potasio sérico inicial por debajo de 3.3 mEq/L deben recibir líquidos agresivos y potasio de remplazo antes del tratamiento con insulina.

El régimen de insulina es el mismo en la CAD y el EHNC. Si el potasio es menor o igual a 3.3 mEq/L, se infunde insulina regular a 0.14 U/Kg/h intravenosa continua. Con esta dosis, un bolo intravenoso inicial no es necesario. Una alternativa es la administración de un bolo IV (0.1U/Kg de peso corporal) de insulina regular, seguido de una infusión continua a una dosis de 0.1U/Kg por hora. La dosis se duplica si la glucosa no llega al intervalo de 50 a 70 mg/dL (2.8 a 3.9 mmol/L) en la primera hora.

Una alternativa rentable a la insulina por vía intravenosa en el tratamiento inicial de la CAD sin complicaciones es el uso de análogos de insulina de acción rápida subcutánea (insulina lispro y aspart) en pacientes seleccionados en los entornos en los que puede ser un control adecuado seguro. Se inicia un programa de dosis múltiples de insulina subcutánea cuando la

cetoacidosis se ha resuelto y el paciente es capaz de comer. La infusión intravenosa de insulina se debe continuar por unas dos horas después de iniciar la insulina subcutánea, para evitar recidiva de la hiperglucemia.

Los pacientes con CAD o EHNC suelen tener una marcada pérdida renal de potasio y algunos pacientes por pérdidas gastrointestinales. Sin embargo, debido a la redistribución de potasio de las células en el líquido extracelular, la concentración sérica de potasio inicial es a menudo normal o elevada, un efecto que va a ser revertido por la terapia con insulina.

Se recomienda que la sustitución de cloruro de potasio por vía intravenosa, se inicie cuando la concentración de potasio sérico sea menor o igual a 5.3 mEq/L, los pacientes con un potasio sérico inicial por debajo de 3.3 mEq/L deben recibir una agresiva reanimación hídrica y de potasio antes del tratamiento con insulina para prevenir el empeoramiento inicial de la hipopotasemia.

Las indicaciones para el tratamiento con bicarbonato sódico para corregir la acidosis metabólica son controvertidas. Se sugiere el tratamiento con bicarbonato sódico intravenoso en pacientes con un pH arterial inferior a 6.9. Aunque el agotamiento de fosfato de todo el cuerpo suele estar presente, se recomienda no administrar fosfato en forma rutinaria. Se sugiere el reemplazo de fosfato en pacientes con hipofosfatemia grave (menor de 1.0 mg/dL (0.32 mmol/L), insuficiencia respiratoria o cardíaca, o anemia grave.

El edema cerebral es raro en adultos, pero se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Las posibles medidas preventivas en pacientes de alto riesgo incluyen corrección gradual del déficit de líquidos y sodio (reducción máxima de la osmolaridad del plasma, de 3 mOsm/Kg por hora) y el mantenimiento de un nivel de glucosa sérica ligeramente elevado hasta que el paciente se estabilice.

JUSTIFICACIÓN

La alta frecuencia de la CAD y el EHNC, así como su alta morbi-mortalidad, justifica conocer e investigar más sobre esta patología, para protocolizar manejo y así evitar complicaciones letales que pueden llevar a la muerte.

El primer paso debe ser conocer la epidemiología de estas dos entidades en nuestra institución. Dentro de esta información es pertinente incluir los resultados y el consumo de recursos, ya que estos datos son de utilidad en la planeación futura de la atención de estas patologías.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de la CAD y del EHNC en la terapia intensiva central del Hospital General de México?

¿Cuál es el consumo de recursos de estas entidades?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de la CAD y el EHNC en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer los resultados de estas entidades (estancia en la unidad de terapia intensiva y mortalidad).
- Conocer el consumo de recursos de la CAD y del EHNC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal (Revisión de expedientes).

Periodo. Del año 2000 al 2004.

Pacientes. Adultos con diagnóstico de CAD y EHNC.

Sitio. Unidad de terapia intensiva central del Hospital General de México.

Variables. Demográficas, clínicas, paraclínicas y terapéuticas.

Demográficas: Sexo y edad.

Clínicas: Diagnóstico de ingreso, estancia y mortalidad.

Recursos: Uso de paraclínicos [biometría hemática completa (BHC), química sanguínea (QS), tiempos de coagulación (TC), gases sanguíneos (GS), tomografía axial computarizada (TAC), teleradiografía torácica (Rx)] y de apoyo terapéutico [antibióticos, fármacos, hemoderivados, diálisis, nutrición artificial, catéter arterial pulmonar y ventilación mecánica (VM)].

Análisis estadístico. Consistió en estadística descriptiva: Frecuencias, media aritmética, desviación estándar e intervalo. Se realizó el análisis estadístico para la población general y para la población con CAD o EHNC.

Paquete estadístico. SPSS v. 13 (SPSS, Chicago, Ill, USA).

RESULTADOS

Durante los 5 años del estudio, ingresaron 1,610 pacientes a la UTI, 777 hombres (48.3%) y 833 mujeres (51.7%). La edad media fue de 46.6 ± 18.8 años (9-96 años). La frecuencia de actividad se muestra en la Tabla 1. La estancia media en la UTI fue de 6.4 ± 5.9 días (1-46 días). La tasa de mortalidad al egreso de la UTI fue de 42.9%. Los diagnósticos de ingreso a la UTI se desglosan en la Tabla 2.

Ingresaron 317 casos (19.6%), 144 (8,9%) con CAD y 173 (10.7%) con EHNC (Tabla 3). Los signos vitales de la población total se muestran en la Tabla 3. Con respecto al uso de recursos, estos se muestran en las Tablas 4 y 5.

Durante el mismo periodo de estudio ingresaron 144 casos (8.9%) con cetoacidosis diabética (CAD) y 173 (10.7%) con estado hiperosmolar no cetósico (EHNC). La información demográfica se muestra en la Tabla 6. Los signos vitales de esta población se muestran en la Tabla 7. El uso de recursos se muestra en la Tabla 8 y en la Tabla 9 el uso de antibióticos.

Tabla 1. Frecuencia de actividad de la población general.

ACTIVIDAD	N	%
Hogar	664	41.2
Empleado	540	33.5
Desempleado	301	18.7
Estudiante	101	6.3
Jubilado	4	0.3
Total	1,610	100.0

Tabla 2. Diagnósticos de ingreso de la población general.

DIAGNÓSTICO DE INGRESO	N (%)
Otra causa	651 (40.4)
Otra causa digestiva	379 (23.5)
Otra causa metabólica	300 (18.6)
Pancreatitis grave	240 (14.9)
Otra causa respiratoria	226 (14.0)
Otra causa renal	207 (12.9)
Sepsis abdominal	192 (11.9)
Estado hiperosmolar no cetósico	173 (10.7)
Choque hipovolémico hemorrágico	154 (9.6)
Trastorno ácido-base o electrolítico	148 (9.2)
Cetoacidosis diabética	144 (8.9)
Choque séptico	129 (8.0)
Crisis hipertensiva	112 (7.0)
Otra causa cardiovascular	92 (5.7)
Lesión pulmonar aguda/SIRA	90 (5.6)
Hipo- o hiperglucemia	87 (5.4)
Insuficiencia renal aguda pre-renal	85 (5.3)
Estado post-paro cardiorrespiratorio	67 (4.2)
Insuficiencia cardíaca sin choque	60 (3.7)
Hemorragia digestiva	48 (3.0)
Falla neurológica	45 (2.8)
Síndrome de disfunción orgánica múltiple	42 (2.6)
Convulsiones	37 (2.3)
Agudización de neumopatía obstructiva crónica	35 (2.2)
Síndrome hemorrágico/CID	34 (2.1)
Efecto de masa intracraneal	31 (1.9)
Otra causa hepática	30 (1.9)
Déficit focal neurológico	29 (1.8)
Otra causa neurológica	22 (1.4)

Choque hipovolémico no hemorrágico	21 (1.3)
Insuficiencia hepática	20 (1.2)
Abdomen agudo	16 (1.0)
Choque cardiogénico	9 (0.6)
Paro cardíaco	4 (0.2)
Otra causa hematológica	4 (0.2)
Trauma grave	4 (0.2)
Choque anafiláctico	3 (0.2)
Arritmia grave	3 (0.2)
Choque	1 (0.1)
Insuficiencia renal aguda obstructiva	1 (0.1)
Insuficiencia renal aguda orgánica	1 (0.1)
Hipo- o hipertermia	1 (0.1)

CID. Coagulación intravascular diseminada; SIRA. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Tabla 3. Signos vitales de la población general.

SIGNO VITAL	MEDIA ± D.E. (MÍN.-MÁX.)
Frecuencia cardíaca (lat./min.)	102.9 ± 24.4 (10-210)
Frecuencia respiratoria (resp./min.)	22.4 ± 6.4 (9-60)
Temperatura (°C)	36.2 ± 1.0 (32.0-40.0)
Presión arterial sistólica (mm Hg)	117.7 ± 29.3 (40-250)
Presión arterial diastólica (mm Hg)	71.5 ± 19.3 (0-180)
Presión venosa central (cm H ₂ O)	11.4 ± 5.2 (1-28)

Tabla 4. Uso de recursos en la población general.

RECURSO	N (%)
Hemograma	1,590 (98.8)
Estudios de rayos X	1,587 (98.6)
Gasometría sanguínea	1,587 (98.6)
Coagulograma	1,587 (98.6)
Química sanguínea	1,319 (81.9)
Ventilación mecánica invasiva	1,034 (64.2)
Tomografía axial computarizada	590 (36.6)
Catéter arterial pulmonar	136 (8.4)
Hemoderivados	61 (3.8)
Diálisis peritoneal	8 (0.5)
Nutrición parenteral total	2 (0.1)

Tabla 5. Uso de fármacos en la población general.

FÁRMACO	N (%)
Ranitidina	1,106 (68.7)
Ceftriaxona	676 (42.0)
Amikacina	613 (38.1)
Dopamina	425 (26.4)
Metronidazol	388 (24.1)
Pentoxifilina	374 (23.2)
Metoclopramida	354 (22.0)
Furosemida	320 (19.9)
Lisina	289 (18.0)
Omeprazol	284 (17.6)
Ceftazidima	218 (13.5)
Nandroparina	207 (12.9)
Difenilhidantoína	189 (11.7)
Heparina	178 (11.1)
Vitamina K	172 (10.7)
Dobutamina	162 (10.1)
Aminofilina	151 (9.4)
Vitamina C	139 (8.6)
Digoxina	137 (8.5)
Tramadol	133 (8.3)
Vitamina E	125 (7.8)
Captopril	112 (7.0)
Nifedipina	101 (6.3)
Ketorolaco	100 (6.2)
Haloperidol	98 (6.1)
Tiopental	98 (6.1)
Ciprofloxacina	93 (5.8)
Insulina	87 (5.4)
Propofol	86 (5.3)

Metilprednisolona	80 (5.0)
Midazolam	72 (4.5)
Hidrocortisona	67 (4.2)
Nitroglicerina	65 (4.0)
Diazepam	64 (4.0)
Magnesio	63 (3.9)
Cefotaxima	58 (3.6)
Manitol	51 (3.2)
Norepinefrina	53 (3.3)
Metoprolol	48 (3.0)
Ác. acetilsalicílico	44 (2.7)
Metamizol	44 (2.7)
Ác. epsilon-aminocaproico	43 (2.7)
TMP-SMZ	42 (2.6)
Enoxaparina	40 (2.5)
Nalbufina	40 (2.5)
Albúmina	38 (2.4)
Isosorbida	38 (2.4)
Neomicina	37 (2.3)
Clindamicina	37 (2.3)
Gluconato de calcio	30 (1.9)
Fluconazol	30 (1.9)
Imipenem	29 (1.8)
Penicilina	28 (1.7)
Buprenorfina	27 (1.7)
Dipirona	26 (1.6)
Butilhioscina	25 (1.6)
Levopromazina	25 (1.6)
Ambroxol	24 (1.5)
Acetaminofen	23 (1.4)
Cloramfenicol	21 (1.3)
Aciclovir	19 (1.2)
Isoniacida	18 (1.1)
Azatioprina	17 (1.1)
Cisaprida	17 (1.1)
Levofloxacina	17 (1.1)
Prednisona	16 (1.0)
Vancomicina	16 (1.0)
Ketoprofeno	15 (0.9)
Levamisol	14 (0.9)
Bicarbonato de sodio	14 (0.9)
Nitroprusiato	13 (0.8)
Salbutamol	12 (0.7)
Nistatina	12 (0.7)
Octreotida	10 (0.6)
Pancuronio	9 (0.6)
Droperidol	9 (0.6)
Vecuronio	8 (0.5)

Enalapril	8 (0.5)
Ampicilina	8 (0.5)
Alopurinol	8 (0.5)
Felodipino	8 (0.5)
Atropina	7 (0.4)
Dicloxacilina	7 (0.4)
Nimodipina	6 (0.4)
Cloropromacina	6 (0.4)
Itraconazol	6 (0.4)
Ibuprofeno	5 (0.3)
Lactulax	5 (0.3)
Gentamicina	5 (0.3)
Ademetionina	4 (0.2)
Acenocumarina	4 (0.2)
Clioquinol/Hidrocloridona	4 (0.2)
Clonidina	4 (0.2)
Clortalidona	4 (0.2)
Dexametasona	4 (0.2)
Dextropropoxifeno	4 (0.2)
Cefalotina	4 (0.2)
Eritromicina	4 (0.2)
Fluvastatina	4 (0.2)
Levomepromazina	4 (0.2)
Esmolol	3 (0.2)
Nandrolona	3 (0.2)
Adrenalina	3 (0.2)
Indometacina	3 (0.2)
Espironolactona	2 (0.1)
Bezafibrato	2 (0.1)
Complejo B	1 (0.1)
Azul de metileno	1 (0.1)
Estreptodornasa/Estreptocinasa	1 (0.1)
Loperamida	1 (0.1)

Tabla 6. Información demográfica de los pacientes CAD y EHNC.

VARIABLE	CAD	EHNC
Pacientes	144	173
Hombres	67 (46.5%)	77 (44.5%)
Edad	40.6 ± 16.1 (14-82)	48.1 ± 17.7 (15-86)
Quirúrgico	35 (24.3%)	91 (52.6%)
Sepsis	50 (34.7%)	49 (28.3%)
Estancia en UTI	6.8 ± 5.5	6.6 ± 6.1
Muertos	19 (13.2%)	60 (34.7%)
2000	21 (14.6%)	58 (33.5%)
2001	21 (14.6%)	19 (11.0%)
2002	30 (20.8%)	44 (25.4%)
2003	23 (16.0%)	44 (25.4%)
2004	49 (34.0)	8 (4.6%)

Tabla 7. Signos vitales en CAD y EHNC.

VARIABLE	CAD	EHNC
FC	105 ± 20	104 ± 25
FR	23 ± 6	23 ± 9
T	36.3 ± 1.0	36.1 ± 0.9
PAS	118 ± 28	115 ± 34
PAD	71 ± 17	70 ± 24
PVC	10.7 ± 4.4	11.6 ± 5.5
PCP	5.5 ± 4.5	5.7 ± 4.7

FC. Frecuencia cardiaca; FR. Frecuencia respiratoria; PAD. Presión arterial diastólica; PAS. Presión arterial sistólica; PCP. Presión capilar pulmonar; PVC. Presión venosa central; T. Temperatura.

Tabla 8. Uso de recursos de los pacientes con CAD o EHNC.

VARIABLE	CAD	EHNC
TC	143 (99.3%)	172 (99.4%)
GS	143 (99.3%)	171 (98.8%)
QS	142 (98.6%)	172 (99.4%)
VM	122 (84.7%)	141 (81.5%)
Antibióticos	116 (80.6%)	145 (83.8%)
TAC	112 (77.8%)	119 (68.8%)
BHC	100 (86.0%)	136 (78.6%)
Rx	72 (50.0%)	112 (64.7%)
Vasoactivos/Inotrópicos	43 (29.9%)	55 (31.8%)
Analgésicos/Sedantes	29 (20.1%)	50 (28.9%)
Antiarrítmicos	21 (14.6%)	18 (10.4%)
Antihipertensivos	17 (11.8%)	31 (17.9%)
Hemoderivados	4 (2.8%)	5 (2.9%)
Relajantes musculares	0	4 (2.3%)
Diálisis	0	1 (0.6%)

BHC. Biometría hemática completa; GS. Gases sanguíneos; QS. Química sanguínea; Rx. Teleradiografía torácica; TAC. Tomografía axial computarizada; TC. Tiempos de coagulación; VM. Ventilación mecánica.

Tabla 9. Uso de antibióticos en los pacientes con CAD o EHNC.

RECURSO	N (%)
Ceftriaxona	113 (47.1)
Amikacina	95 (39.6)
Metronidazol	72 (30.0)
Ceftazidima	32 (13.3)
Ciprofloxacina	13 (5.4)
Cefotaxima	8 (3.3)
Imipenem	7 (2.9)
Levofloxacina	4 (1.7)
Cloramfenicol	4 (1.7)
Vancomicina	3 (1.3)
Fluconazol	3 (1.3)
Clindamicina	3 (1.3)
Eritromicina	1 (0.4)
Ampicilina	1 (0.4)
Gentamicina	1 (0.4)

CONCLUSIONES

Las tasas de incidencia acumulada de EHNC y de CAD en la población adulta hospitalizada en la unidad de terapia intensiva central del Hospital General de México son de 10.7 y 8.9, respectivamente.

La duración de estancia en la unidad de terapia intensiva central de los pacientes con EHNC y CAD fue de 6.6 ± 6.1 días y de 6.8 ± 5.5 días, respectivamente.

La tasa de mortalidad en el grupo de pacientes con EHNC y CAD fue de 34.7% y de 13.2%, respectivamente. Es posible que en esto haya influido que la población con EHNC fue de mayor edad, 48.1 *versus* 40.6 años, respectivamente y que el primer grupo, EHNC tuvo mayor frecuencia de padecimiento quirúrgico que el grupo de CAD, 52.6% *versus* 24.3%.

Con respecto al uso de recursos, el grupo con CAD ameritó más tomografías y hemogramas que el grupo de EHNC, mientras que este grupo usó más antibióticos, teleradiografías torácicas, antihipertensivos y relajantes musculares.

En general, la mitad de ambos grupos ameritó el empleo de antibióticos.

Como hallazgo del estudio se encontró una tendencia a una menor incidencia de EHNC en el tiempo, mientras que se detectaron más pacientes con CAD con el paso del tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5th ed., McGraw Hill, New York, 2001, pp. 809-815.
2. Pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibrium and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine (Baltimore)* 1972;51:73.
3. With diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:2739.
4. Daugirdas JT, Kronfol NO, Tzamaloukas AH, Ing TS. Hyperosmolar coma: cellular dehydration and the serum sodium concentration. *Ann Intern Med* 1989;110:855.
5. Kitabchi AE, Young R, Sacks H, Morris L. Diabetic Ketoacidosis: reappraisal of therapeutic approach. *Ann Rev Med* 1979;30:339.
6. Fulop M, Tannenbaum H, Dreyer N. Ketosis hyperosmolar coma. *Lancet* 1973;2:635.
7. Morris LR, Kitabchi AE. Efficacy of low-dose insulin therapy for severely obtunded patients in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1980;3:53.
8. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131.
9. Wachtel TJ. The diabetic hyperosmolar state. *Clint Geriatric Med* 1990;6:797.
10. Szeto CC, Li KY, Ko GT, et al. Acromegaly in a woman presenting with diabetic ketoacidosis and insulin resistance. *Int J Clin Pract* 1997;51:476.

11. Kitabchi AE, Fisher JN. Insulin therapy of diabetic ketoacidosis: physiologic versus pharmacologic doses of insulin and their routes of administration. In: Handbook of diabetes Mellitus Brownlee, M (Ed), Garland ATPM Press, New York 1981. p. 95.
12. Watched TJ, Silliman RA, Lambert on P. Prognostic Factors in the diabetic hyperosmolar state. J Am Geriatric Soc 1987;35:737.
13. Watched TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, et al. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three experience in Rhode Island. J Gen Intern Med 1991;6:495.
14. Kitabchi, AE, Umpierrez, GE, Murphy, MB. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar state. In: International Textbook of Diabetes Mellitus, 3rd edition. DeFronzo, RA, Ferrannini, E, Keen, H, Zimmet, P (Eds), John Wiley & Sons, Ltd, Chi Chester, UK 2004.p. 1101.
15. Newcomer JW. Second-generation (atypical) and metabolic effects: A comprehensive literature review. CNS Drugs 2005;19(suppl 1):1.
16. Warner EA, Greene GS, Buchsbaum MS, et al. Diabetic ketoacidosis associated with cocaine use. Arch Intern Med 1998;158:1799.
17. Nyenwe EA, Loganathan, RS, Blum, S, et al. Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital. Endocrine Practice 2007; (In press).
18. Posology WH, Anderson BJ, Lohrer PA, et al. Insulin omission in woman with IDDM. Diabetes Care 1994;17:1178.
19. Umpierrez GE, Kelly JP, Nava rete JE, et al. Hyperglycemic crises in urban blacks. Arch Intern Med 1997;157:1178.
20. Peden NR, Braaten JT, McKendry JB. Diabetic ketoacidosis during long-term treatments with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Care 1984;7:1.
21. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. Diabetes Care 2003;26:1079.
22. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes Care 2001;24:131.
23. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009;32:1335.
24. Wang J, Williams DE, Narayan KM, Geiss LS. Declining death rates from hyperglucemic crisis among adults with diabetes, U.S. 1985-2002. Diabetes Care 2006;29:2018.
25. Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of diabetic Ketoacidosis in older versus younger adults. J Am Geriatr Soc 1992;40:1100.

26. Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P. Prognostic factors in the diabetic hyperosmolar state. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:737.
27. Fishbein HA, Palumbo PJ. Acute metabolic complications in diabetes. In: *Diabetes in America*. National Diabetes Data Group, National Institutes of Health, 1995, p. 283 (NIH publ. no: 95-1468).
28. Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ. Diabetic Ketoacidosis and the hyperglucemic hyperosmolar nonketosis state. In: *Joslin's Diabetes mellitus*. 13 th ed. Kahn, CR Weir, CG (Eds), Lea &Febiger, Philadelphia 1994. p. 738.
29. Ennis ED, Stahl EJVB, Kreisberg RA. The hyperosmolar hyperglucemic syndrome. *Diabetes Rev* 1994;2:115.
30. Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5thed, McGraw-Hill, New York 2001,p. 794.
31. Diamon MP, Hallarman L, Starick-Zych K, et al. Supression of conterregulatory hormone response to hypoglucemia by insulin per se. *J Clin EndocrinolMetab* 1991;72:1388.
32. Josefsberg Z, Laron Z, Doron M, et al. Plasma glucagón response to argininineinfusión in children and adolescents with diabetes mellitus. *ClinEndocrinol (Oxf)* 1975;4:487.
33. Palmer JP, Benson JW, Walter RM, Ensinnck JW. Arginine-stimulated acute phase of insulin and glucagon secretion in diabetic subjects. *J Clin Invest* 1976;58:565.
34. DeFronzo RA, Matzuda M, Barret E. Diabetic Ketoacidosis: a combined metabolic nephrology approach to therapy. *Diabetic Rev* 1994:2:209.
35. Nyenwe EA, Loganathan RS, Blum S, et al. Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital *EndocrPract* 2007;13:22.
36. Warner EA, Greene GS, Buchsbaum MS, et al. Diabetic Ketoacidosis associated with cocaine use. *Arch Intern Med* 1998;158:1799.
37. Sacca L, Orofino G, Petrone A, Vigorito C. Differential roles of splanchnic and peripheral tissues in pathogenesis of impaired glucose tolerance. *J Clin Invest* 1984;73:1683.
38. Pilkis SJ, el-Maghrabi MR, Claus TH. Fructose-2,6-bisphosphate in control of hepatic gluconeogenesis. From metabolites to molecular genetics. *Diabetes Care* 1990;13:582.
39. Unger RH, Orci L. Glucagon and the α Cell: physiology and pathophysiology (first two parts). *N Engl J Med* 1981;304:1518.
40. Barnes AJ, Bloom SR, Goerge K, et al. Ketoacidosis in pancreatectomized man. *N Engl J Med* 1977;296:1250
41. Lorber D. Nonketotichypertonicity in diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1995;79:39.

42. Arieff AI, Carrol HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglucemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine (Baltimore)* 1972;51:73.
43. Hillman K. Fluid resuscitation in diabetic emergencies-a reappraisal. *Intensive Care Med* 1987;13:4.
44. Delaney MF, Zisman A, Kettle WM. Diabetic Ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *EndocrinolMetabClin North Am* 2000;29:683
45. Miles JM, Haymond MW, Nissen SL, Gerich JF. Effects of free fatty acid availability, glucagon excess, and insulin deficiency on ketone bondy production in postabsorptive man. *J Clin Invest* 1983;71:1554.
46. Khardori R, Soler NG. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic syndrome.Report of 22 cases and brief review. *Am J Med* 1984;77:899.
47. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006;144:350.
48. Kitabchi AE, Stentz FB, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis induces in vivo activation of human T-lymphocytes. *BiochemBiophysRes Commun* 2004;315:404.
49. Gerich JE, Martin MM, Recant L. Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes* 1971;20:228.
50. Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed., McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 809-815.
51. Arieff AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibrium and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine (Baltimore)* 1972;51:73.
52. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kleinberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:2739.
53. Daurgirdas JT, Kronfol NO, Tzamaloukas AH, Ing TS. Hyperosmolar coma: celular dehydration and the serum sodium concentration. *Ann Intern Med* 1989;110:855.
54. Kitabchi AE, Young R, Sacks H, Morris L. Diabetes Ketoacidosis: reappraisal of therapeutic approach. *Ann Rev Med* 1979;30:339.
55. Fulop M, Tannenbaum H, Dreyer N. Ketotichyperosmolar coma. *Lancet* 1973;2:635.
56. Morris LR, Kitabchi AE. Efficacy of low-dose insulin therapy for severely obtunded patients in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1980;3:53.

57. Kibtachi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crisis in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131.
58. Wachtel TJ. The diabetic hyperosmolar state. *Clin Geriatr Med* 1990;6:797.
59. Szeto CC, Li KY, Ko GT, et al. Acromegaly in a woman presenting with diabetic ketoacidosis and insulin resistance. *Int J Clin Pract* 1997;51:476.
60. Kitabchi, AE, Fisher, JN. Insulin therapy of diabetic ketoacidosis: physiologic versus pharmacologic doses of insulin and their routes of administration. In: *Handbook of Diabetes Mellitus* Brownlee, (Ed), Garland ATPM Press, New York 1981. p. 95.
61. Wachtel TJ, Silliman RA, Lambert on P. Prognostic Factors in the diabetic hyperosmolar state. *J Am Geriatric Soc* 1987;35:737.
62. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, et al. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year-experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 1991;6:495.
63. Kibtachi, AE, Umpierrez, GE, Murphy, MB. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. In: *International Textbook of Diabetes Mellitus 3rd edition*. DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P (Eds), John Wile & Sons, Ltd, Chichester, UK 2004. p. 1101.
64. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19(Suppl 1):1.
65. Warner EA, Greene GS, Buchsbaum MS, et al. Diabetic ketoacidosis associated with cocaine use. *Arch Intern Med* 1998;158:1799.
66. Nyenwe, EA, Logan than, RS, Blum, S, et al. Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital. *Endocrine Practice* 2007; (In press).
68. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, et al. Insulin omission in woman with IDDM. *Diabetes Care* 1994;17:1178.
69. Umpierrez GE, Kelly JP, Nava rete JE, et al. Hyperglycemic crisis in urban blacks *Arch Intern Med* 1997;157:669.
70. Peden NR, Braaten JT, McKendry JB. Diabetic Ketoacidosis during long-term treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1984;7:1.
71. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seschadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1079.
72. Lorber D. Nonketotic hyper tonicity in diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1995;79:39.

73. Maccario M. Neurological dysfunction associated with nonketotichyperglycemia ArchNeurol 1968;19:525.
74. Guisado R, Arieff AI. Neurologic manifestation of diabetic comas: correlation with biochemical alterations in brain. Metabolism 1975;24:665.
75. Lavin PJ. Hyperglycemic hemianopsia: a reversible complication of non-ketotic hyperglycemia Neurology 2005;65:616.
76. Harden CL, Rosenbaum DH, Daras M. Hyperglycemia presenting with occipital seizures. Epilepsia 1991;32:215.
77. Nyenwe EA, Razavi LN Kibtachi AE, et al. Acidosis: the prime determinat of depressed sensorium in diabetes ketoacidosis. Diabetes Care 2010;33:1837.
- 78.DeFronzo RA, Matzuda M, Barret E. Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic-nephrologic approach to therapy. Diabetes Rev 1994;2:209.
79. Al-KudsiRR, Daugirdas JT, Ing TS, et al. Extreme hyperglycemia in dialysis patients. ClinNephrol 1982; 17:228.
80. Popli S, Leehey DJ. Daugirdas JT, et al. Asymptomatic, nonketotic, severe hyperglycemia with hyponatremia. Arch Intern Med 1990;150:1962.
81. Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. J Am Geriatricsoc 1992;40:1100.
82. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. J Crit Care 2002;17:63.
83. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ.Euglycaemic diabetic ketoacidosis. Br Med J 1973;2:578.
84. Burge MR, Hardy KJ, Schade DS. Short-term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. J ClinEndocrinolMetab 1993;76:1192.
85. Eisenbarth GS, Polonsky KS, Buse JB. Type 1 diabetes mellitus. Acute diabetic emergencies: Diabetic ketoacidosis. In: Williams Textbook of Endocrinology, Larse PR, Kronenberg, HM, Melmed, S, Polosky, KS (Eds), Elsevier Science Philadelphia, 2003, p. 1500.
86. Marliss EB,Ohman JL Jr, Aoki TT, Kozak GP.Alterred redox state obscuring ketoacidosis in diabetic patients with lactic acidosis. N Engl J Med 1970;283:978.
87. Narins RG, Jones ER, Stom MC, et al. Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. Am J Med 1982; 72:496.

88. Porter WH, Yao HH, Karounos DG. Laboratory and clinical evaluation of assays for beta-hydroxybutyrate. *Am J ClinPathol* 1997;107:353.
89. Fulop M, Murthy V, Michilli A, et al. Serum beta hydroxybutyrate measurement in patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1999;159:381.
90. Csako G, Elin RJ. Unrecognized false-positive ketones from drugs containing free-sulfhydryl group(s). *JAMA* 1993;269:1634.
91. Adrogue HJ, Eknoyan G, Suki WK. Diabetic Ketoacidosis: role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int* 1984;25:591.
92. Owen OE, Licht JH, Sapir DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetes ketoacidosis. *Diabetes* 1981;30:510.
93. Fulop M. The treatment of severely uncontrolled diabetes mellitus. *Adv Intern Med* 1984;29:327.
94. Adrogue HJ, Wilson H, Boyd AE III, et al. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982;307:1603.
95. Oh MS, Carroll HJ, Goldstein DA, Fein IA. Hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketosis. *Ann Intern Med* 1978;89:925.
96. Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia-calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973;289:843.
96. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399.
97. Phillips PA, Bretherton M, Johnston CI, Gray L. Reduced osmotic thirst in healthy elderly men. *Am J Physiol* 1991; 261:R166.
98. Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:163.
99. Khardori R, Soler NG. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic syndrome. Report of 22 cases and brief review. *Am J Med* 1984;77:899.
100. Kaminska ES, Pourmotabbed G. Spurious laboratory values in diabetic ketoacidosis and hyperlipidemia. *Am J Emerg Med* 1993;11:77.
101. Rumbak MJ, Hughes TA, Kitabchi AE. Pseudonormoglycemia in diabetic ketoacidosis with elevated tryglycerides. *Am J Emerg Med* 1991;9:61.
102. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: new concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1978;88:681.

103. Atchley DW, Loeb RF, Richards DW, et al. On diabetic acidosis: A detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J Clin Invest* 1993;12:297.
104. Kitabchi, AE, Umpierrez, GE, Murphy, MB. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. In: *International Textbook of Diabetes Mellitus 3rded*, DeFronzo, RA, Ferrannini, E, Keen, H, Zimmet, P (Eds), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK 2004, p. 1101.
105. Adrogue HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 1981;71:456.
106. Fulop M. Serum potassium in lactic acidosis and ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979;300:1087.
107. Adrogue HJ, Chap Z, Ishida T, Field JB. Role of the endocrine pancreas in the kalemicroponse to acute metabolic acidosis in conscious dogs. *J clin Invest* 1985;75:798.
108. Abramson E, Arky R. Diabetic acidosis with initial hypokalemia therapeutic implications. *JAMA* 1966;196:401.
109. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1985;79:571.
110. Yadav D, Nair S, Norkus EP, Pitchumoni CS. Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence an correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3123.
111. Warshaw AL, Feller ER, Lee KH. On the cause of raised serum-amylase in diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1977;1:929.
112. Vinicor F, Lehrner LM, Karn RC, Merritt AD. Hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis: sources and significance. *Ann Intern Med* 1979;91:200.
113. Vantuyghem MC, Haye S, Balduyck M, et al. Changes in serum amylase, lipase and leukocyte elastase during diabetic ketoacidosis and poorly controlled diabetes. *ActaDiabetol* 1999;36:39.
114. Kjaergaard JJ, Salling N, Magid E, Ditzel J. Serum amylase during recovery from diabetic ketoacidosis. *DiabeteMetab* 1984;10:25.
115. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acuate pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2795.

116. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kibbachi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crisis. *Diabetes* 2004;53:2079.
117. Razavi L, Taheri E, Larijani B, et al. Catecholamine-induced leukocytosis in acute hypoglycemic stress. *J Investig Med* 2007;55:S262.
118. Slovis CM, Mork VG, Slovis RJ, Bain RP. Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. *Am J Emerg Med* 1987;5:1.
119. Weidman SW, Ragland JB, Fisher JN Jr, et al. Effects of insulin on plasma lipoproteins in diabetes ketoacidosis: evidence for a change in high density lipoprotein composition during treatment. *J Lipid Res* 1982;23:171.
120. Reichard GA Jr, Owen OE, Haff AC, et al. Ketone-Body production and oxidation in fasting obese humans. *J Clin Invest* 1974;53:508.
121. Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, Rutkowsky R. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 1991;91:119.
122. Shah P, Isley WL. Ketoacidosis during a low-carbohydrate diet. *N Engl J Med* 2006;354:97.
123. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crisis in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335.
124. Arieff AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine (Baltimore)* 1972;51:73.
125. Kibbachi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, et al. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crisis: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1541.
126. Morris LR, Kitabchi AE. Efficacy of low-dose insulin therapy for severely obtunded patients in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1980;3:53.
127. Daugirdas JT, Kronfol NO, Tzamaloukas AH, Ing TS. Hyperosmolar coma: cellular dehydration and the serum sodium concentration. *Ann Intern Med* 1989;110:855.
128. Fulop M, Tannenbaum H, Dreyer N. Ketotic hyperosmolar coma. *Lancet* 1973;2:635.
129. Kitabchi AE, Fisher JN. Insulin therapy of diabetic ketoacidosis: physiologic versus pharmacologic doses of insulin and their routes of administration. In: *Handbook of Diabetes Mellitus* Brownlee, M (Ed), Garland ATPM Press, New York 1981, p. 95.

130. Rose, BD, Post, TW, Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; pp. 809-815.
131. Barrett EJ, DeFronzo RA. Diabetic Ketoacidosis: diagnosis and treatment. HospPract (Off Ed) 1984;19:89.
132. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes Care 2001;24:131.
133. Middleton P, Kelly AM, Brown J, Robertson M. Agreement between arterial and central venous values for pH, bicarbonate, base excess, and lactate. Emerg Med J 2006;23:622.
134. Wiggan ML, O’Kane MJ, Harper R, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management. A randomized study. Diabetes Care 1997;20:1347.
135. Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ. Diabetes ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. In: Joslin’s Diabetes Mellitus .13th ed. Kahn, CR, Weir, GC (Eds), Lea &Febiger, Philadelphia 1994.p. 738.
136. Suway MJ, Malins JM. Acetone in diabetic in diabetic ketoacidosis. Lancet 1970;2:736.
137. Reichard GA Jr, Skutches CL, Hoeldtke RD, Owen OE. Acetone metabolism in humans during diabetic ketoacidosis. Diabetes 1986;35:668.
138. Hillman K, Fluid resuscitation in diabetic emergencies-a reappraisal. Intensive Care Med 1987;13:4.
139. Bratusch-Marrain PR, Komajati M, Waldhausal W. The effect of Hyperosmolarity on glucose metabolism.PractCardiol 1985;11:153.
140. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. In: International Textbook of Diabetes Mellitus 3rd edition. DeFronzo, RA, Ferrannini, E, Keen, H, Zimmet, P (Eds), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK 2004.p. 1101.
141. Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, et al. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. Diabetes 1979;28:577.
142. Ennis ED, Stahl EJ, Kreisberg RA. The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. Diabetes Rev 1994;2:115.
143. Wachtel TJ. The diabetic hyperosmolar state.ClinGeriatr Med 1990;6:797.
144. Molitch ME, Rodman E, Hirsch CA, Dubinsky E. Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. Ann Intern Med 1980;93:280.

145. Luzi Barrett EJ, Groop LC, et al. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988;37:1470.
146. Brown PM, Tompkins CV, Juul S, Sönksen PH. Mechanism of action of insulin in diabetic patients: a dose-related effect on glucose production and utilization. *Br Med J* 1978;1:1239.
147. Rosenthal NR, Barrett EJ. An assessment of insulin action in hyperosmolar hyperglycemic nonketotic diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:607.
148. Page MM, Alberti KG, Greenwood R, et al. Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. *Br Med J* 1974;2:687.
149. Padilla AJ, Loeb JN. —Low-dose” versus —high-dose” insulin regimens in the management of uncontrolled diabetes. A survey. *Am J Med* 1977;63:843.
150. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, et al. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2008;31:2081.
151. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009;32:1164.
152. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 1977;297:238.
153. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber, 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.
154. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A et al. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004;27:1873.
155. Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:163.
156. Abramson E, Arky R. diabetic acidosis with initial hypokalemia. Therapeutic implications. *JAMA* 1966;196:401.
157. Beigelman PM. Potassium in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1973;54:419.
158. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399.
159. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: new concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1978;88:681.

160. Viallon A, Zeni F, Lafond P, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 1999;27:2690.
161. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986;105:836.
162. Lever E, Jaspán JB. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1983;75:263.
163. Latif KA, Freire AX, Kitabchi AE, et al. The use of alkali therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2002;25:2113.
164. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Ann Intern Med* 1987;106:615.
165. Okuda Y, Adrogué HJ, Field JB, et al. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:314.
166. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1035.
167. DeFronzo, RA, Matzuda, M, Barret, E. Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic nephrologic approach to therapy. *Diabetes Rev* 1994; 2:209.
168. Fraley DS, Adler S. Correction of hyperkalemia by bicarbonate despite constant blood pH. *Kidney Int* 1977;12:354.
169. Adrogué HJ, Eknoyan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: role of kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int.* 1984;25:591.
170. Adrogué, HJ, Wilson, H, Boyd, AE III, et al. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982;307:1603.
171. Owen OE, Licht JH, Sapir DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1981;30:510.
172. Oh MS, Carroll HJ, Goldstein DA, Fein IA. Hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketosis. *Ann Intern Med* 1978;89:925.
173. Oh MS, Carroll HJ, Uribarri J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Nephron* 1990;54:1.
174. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1985;79:571.
175. Rainey RL, Estes PW, Neely CL, Amick LD. Myoglobinuria following diabetic acidosis with electromyographic evaluation. *Arch Intern Med* 1963;111:564.

176. Casteels K, Beckers D, Wouters C, Van Geet C. Rhabdomyolysis in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2003;4:29.
177. Shilo S, Werner D, Hershko C. Acute hemolytic anemia caused by severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *ActaHaematol* 1985;73:55.
178. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in treatment of diabetic ketoacidosis. *J ClinEndocrinolMetab* 1983;57:177.
179. Keller U, Berger W. Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes* 1980;29:87.
180. Wilson HK, Keuer SP, Lea AS, et al. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis *Arch Intern Med* 1982;142:517.
181. Barsotti MM. Potassium phosphate and potassium chloride in the treatment of DKA. *Diabetes Care* 1980;3:569.
182. Winter RJ, Harris CJ, Phillips LS, Green OC. Diabetic ketoacidosis. Induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Med* 1979;67:897.
183. Zipf WB, Bacon GE, Spencer ML, et al. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1979;2:265.
184. Kreisberg RA. Phosphorus deficiency and hypophosphatemia. *HospPract* 1977;12:121.
185. Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1976;84:633.
186. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA, American Diabetic Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:1150.
187. Sprung CL, Rackow EC, Fein IA. Pulmonary edema: a complication of diabetic ketoacidosis. *Chest* 1980;77:687.
188. Powner D, Snyder JV, Grenvik A. Altered pulmonary capillary permeability complicating recovery from diabetic Ketoacidosis. *Chest* 1975;68:253.
189. Brun-Buisson CJ, Bonnet F, Bergeret S, et al. Recurrent high-permeability pulmonary edema associated with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 1985;13:55.
190. Kitabchi, AE, Umpierrez, GE, Murphy, MB. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. In: *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 3rded, DeFronzo, RA, Ferrannini, E, Kenn, H, Zmmet, P (Eds), John Wiley & Sons, Ltd,Chichester, UK,p. 1101.