Manejo de la cetoacidosis diabética en adultos.

Aidar R Gosmanov , Elvira O Gosmanova , y Erika Dillard-Cannon

Diabetes Metab Syndr Obes. 2014; 7: 255–264.

Resumen

Introducción

En 2009, hubo 140,000 hospitalizaciones por cetoacidosis diabética (DKA, por sus siglas en inglés) con una estadía promedio de 3.4 días. 1 El costo anual directo e indirecto de las hospitalizaciones por DKA es de 2.4 mil millones de dólares estadounidenses. La omisión de la insulina es el precipitante más común de la DKA. 2 , 3Las infecciones, las enfermedades médicas agudas que afectan al sistema cardiovascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) y el tracto gastrointestinal (hemorragia, pancreatitis), las enfermedades del eje endocrino (acromegalia, síndrome de Cushing) y el estrés de los procedimientos quirúrgicos recientes pueden contribuir al desarrollo de la DKA. causando deshidratación, aumento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina y empeoramiento de la resistencia periférica a la insulina. Los medicamentos como los diuréticos, los bloqueadores beta, los corticosteroides, los antipsicóticos y / o los anticonvulsivos pueden afectar el metabolismo de los carbohidratos y el estado del volumen y, por lo tanto, podrían precipitar la DKA. Otros factores que pueden contribuir a la DKA incluyen problemas psicológicos, trastornos de la alimentación, mal funcionamiento de la bomba de insulina y uso ilegal de sustancias. 4 , 5Ahora se reconoce que la diabetes mellitus tipo 2 de nueva aparición puede manifestarse con la DKA. 6 Estos pacientes son obesos, en su mayoría afroamericanos o hispanos, y extremadamente resistentes a la insulina en la presentación. 7

Fisiopatologia

La deficiencia de insulina, el aumento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina (cortisol, glucagón, hormona del crecimiento y catecolaminas) y la resistencia a la insulina periférica conducen a hiperglucemia, deshidratación, cetosis y desequilibrio electrolítico, que subyacen en la fisiopatología de la DKA. 8Debido al aumento de la lipólisis y la disminución de la lipogénesis, los ácidos grasos libres abundantes se convierten en cuerpos cetónicos: β-hidroxibutirato (β-OHB) y acetoacetato. La diuresis osmótica inducida por hiperglucemia, si no está acompañada por una ingesta suficiente de fluido oral, produce deshidratación, hiperosmolaridad, pérdida de electrolitos y disminución subsiguiente de la tasa de filtración glomerular. Con la disminución de la función renal, la glucosuria disminuye y la hiperglucemia empeora. Con la acción de la insulina alterada y la hiperglucemia hiperosmolar, la captación de potasio por parte del músculo esquelético disminuye notablemente; También la hiperosmolaridad puede causar la salida de potasio de las células. Esto resulta en el agotamiento de potasio intracelular y la subsiguiente pérdida de potasio a través de la diuresis osmótica, causando una reducción del potasio corporal total de 3 a 5 mmol / kg de peso corporal. Sin embargo, Los pacientes con DKA pueden presentar una amplia gama de concentraciones séricas de potasio. Una concentración plasmática de potasio "normal" todavía indica que las reservas totales de potasio en el cuerpo están severamente disminuidas, y la institución de la terapia con insulina y la corrección de la hiperglucemia resultarán en hipopotasemia. En promedio, los pacientes con DKA pueden tener el siguiente déficit de agua y electrolitos clave por kg de peso corporal: agua libre de 100 ml / kg; sodio 7-10 mEq / kg; potasio 3–5 mEq / kg; cloruro 3–5 mmol / kg; y fósforo 1 mmol / kg. Los pacientes con DKA pueden tener el siguiente déficit de agua y electrolitos clave por kg de peso corporal: agua libre 100 ml / kg; sodio 7-10 mEq / kg; potasio 3–5 mEq / kg; cloruro 3–5 mmol / kg; y fósforo 1 mmol / kg. Los pacientes con DKA pueden tener el siguiente déficit de agua y electrolitos clave por kg de peso corporal: agua libre 100 ml / kg; sodio 7-10 mEq / kg; potasio 3–5 mEq / kg; cloruro 3–5 mmol / kg; y fósforo 1 mmol / kg.3

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos para la DKA incluyen la presencia de glucosa en sangre> 250 mg / dL, pH arterial de ≤7.30, nivel de bicarbonato de ≤18 mEq / L, y ajustado para la brecha aniónica de albúmina de> 10–12. 3Las cetonas en suero y orina positivas pueden apoyar aún más el diagnóstico de DKA. En la DKA temprana, la concentración de acetoacetato es baja, pero es un sustrato importante para la medición de la cetona en muchos laboratorios; por lo tanto, la medición de la cetona en suero mediante las técnicas de laboratorio habituales tiene una alta especificidad pero una baja sensibilidad para el diagnóstico de la DKA. A la inversa, β-OHB es un cetoácido temprano y abundante, que puede señalar primero el desarrollo de DKA; sin embargo, su determinación requiere el uso de un ensayo específico que sea diferente de los utilizados para la medición de cuerpos cetónicos estándar. Los niveles de β-OHB de ≥3.8 mmol / L medidos por un ensayo específico demostraron ser altamente sensibles y específicos para el diagnóstico de DKA. 9En pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 4 a 5, el

diagnóstico de DKA podría ser difícil debido a la presencia de acidosis metabólica crónica subyacente concomitante o trastornos mixtos ácido-base. La brecha aniónica de> 20 generalmente apoya el diagnóstico de DKA en estos pacientes. 2

Tratamiento

Los objetivos terapéuticos de la gestión de la DKA incluyen la optimización de 1) estado del volumen; 2) hiperglucemia y cetoacidosis; 3) anomalías electrolíticas; y 4) factores precipitantes potenciales. La mayoría de los pacientes con DKA acuden a la sala de urgencias. Por lo tanto, los médicos de emergencia deben iniciar el tratamiento de la crisis hiperglucémica mientras se realiza un examen físico, se obtienen los parámetros metabólicos básicos y se hace el diagnóstico final. Se deben seguir varios pasos importantes en las primeras etapas de la gestión de la DKA:

1. recoger sangre para el perfil metabólico antes de la iniciación de líquidos intravenosos;
2. infundir 1 L de cloruro de sodio al 0.9% durante 1 hora después de extraer muestras de sangre iniciales;
3. asegure un nivel de potasio de> 3.3 mEq / L antes del inicio del tratamiento con insulina (suplemente el potasio por vía intravenosa si es necesario);
4. Inicie la terapia con insulina solo cuando los pasos 1 a 3 se ejecuten.

El protocolo para el manejo de pacientes con DKA se presenta en la Figura 1 . Se debe enfatizar que el tratamiento exitoso requiere un monitoreo frecuente de los parámetros clínicos y metabólicos que apoyan la resolución de la DKA (Tabla 1).

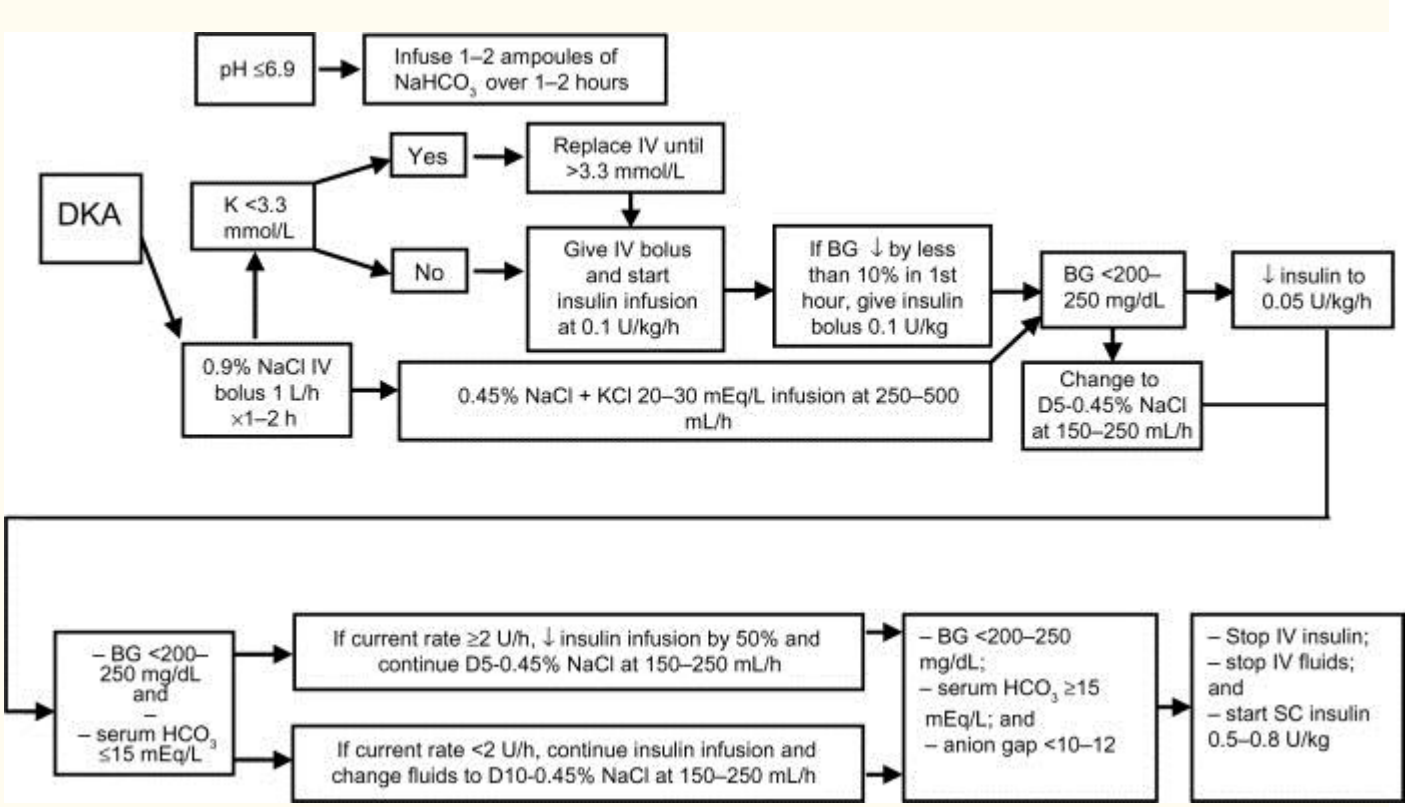


Figura 1. Flujo de trabajo de gestión de adultos DKA.

Abreviaturas: BG, glucosa en sangre; DKA, cetoacidosis diabética; hora cero; IV, intravenoso; SC, subcutánea.

tabla 1.Lista de verificación de los hitos de gestión de la DKA

□ **Fase I (0–6 h)**	□ **Fase II (6–12 h)**	□ **Fase III (12–24 h)**
□ Realizar historia y examen físico y ordenar estudios iniciales de laboratorio.	□ Continuar con el monitoreo bioquímico y clínico.	□ Continuar con el monitoreo bioquímico y clínico.
□ Implementar plan de monitoreo (bioquímico y clínico).	□ Cambie los líquidos isotónicos a líquidos hipotónicos si se corrige Na normal / alto	□ Ajustar la terapia para evitar complicaciones.
□ Administre un bolo intravenoso de fluidos isotónicos.	□ Si la glucosa es <200–250 mg / dL, agregue dextrosa a los líquidos intravenosos	□ Abordar los factores precipitantes
□ Iniciar la terapia con insulina (después de que los líquidos hayan comenzado y solo si K> 3.3 mmol / L)	□ Ajuste la velocidad de infusión de insulina según sea necesario	□ Si la DKA se resolvió, suspenda la insulina intravenosa y comience con la insulina subcutánea
□ Consultar equipo de diabetes.	□ Mantener K en el rango de 3.3–5.3 mmol / L	□ Consultar educador en diabetes.

Abreviaturas: DKA, cetoacidosis diabética; h, horas.

Terapia de fluidos

La pérdida de fluidos promedia aproximadamente 6–9 L en DKA. El objetivo es reemplazar la pérdida total de volumen dentro de las 24 a 36 horas con el 50% del líquido de resucitación administrado durante las primeras 8 a 12 horas. Un fluido cristaloide es el fluido inicial de elección. 10 Las recomendaciones actuales son iniciar la restauración de la pérdida de volumen con bolos de solución salina isotónica (NaCl al 0,9%) por vía intravenosa según el estado hemodinámico del paciente. 3Posteriormente, la infusión intravenosa de solución de NaCl al 0,45% basada en la concentración sérica de sodio corregida proporcionará una mayor reducción de la osmolalidad plasmática y ayudará a que el agua ingrese en el compartimento intracelular. La hiponatremia hiperosmolar debida a hiperglucemia es un hallazgo frecuente de laboratorio en la DKA y generalmente se asocia con deshidratación y concentraciones altas de sodio corregidas.

La tasa óptima de administración inicial de líquidos se abordó en un estudio prospectivo aleatorizado controlado en el que los pacientes fueron tratados con 500 ml / hora (h) o 1 l / h de líquido isotónico. No hubo diferencias en la resolución de la DKA, la mortalidad o las complicaciones. 11 La mayoría de los protocolos requieren un bolo inicial de solución cristaloide isotónica (solución salina al 0.9%) a una velocidad de inicio de 15 a 20 ml / kg / h (1 a 1.5 l / h) durante la primera hora. 3 , 8Después de la hidratación inicial, los líquidos se pueden administrar a una tasa reducida de 4 a 14 ml / kg / h. La tonicidad de la solución posterior depende del estado de hidratación, el balance de electrolitos y la producción de orina. La corrección rápida del sodio sérico y, por lo tanto, la osmolalidad sérica por los fluidos hipotónicos puede conllevar un mayor riesgo de edema cerebral. Por otro lado, se encontró que la terapia con fluidos isotónicos continuos en pacientes pediátricos tiene un mayor riesgo de acidosis hiperclorémica sin brecha no aniónica que posiblemente lleve a estadías hospitalarias más largas debido a un diagnóstico erróneo de cetoacidosis persistente. 12En consecuencia, la práctica segura de la reanimación con líquidos en pacientes con DKA incluye el suministro de un bolo inicial de solución salina isotónica a 15-20 ml / kg / h, seguido de solución salina hipotónica (solución salina al 0,45%) a una velocidad de 4–14 ml / kg / h como siempre y cuando el paciente esté hemodinámicamente estable y el sodio sérico corregido sea normal o alto. Si un paciente se vuelve hiponatrémico con base de sodio sérico corregido, se recomienda el inicio de solución salina al 0.9% a una velocidad de 150 a 250 ml / h hasta que se logre la eunatremia. 3 No se ha estudiado el reemplazo del déficit hídrico mediante altas tasas de líquidos intravenosos en poblaciones de pacientes pediátricos y, por lo tanto, este enfoque no puede recomendarse para el tratamiento de la DKA pediátrica.

La reanimación intravascular y extravascular del volumen disminuirá la hiperglucemia mediante la estimulación de la diuresis osmótica si la función renal no está gravemente comprometida y aumenta la acción periférica de la insulina (los efectos de la insulina en el transporte de glucosa disminuyen por la hiperglucemia y la hiperosmolaridad). Cuando los niveles de glucosa caen por debajo de 200–250 mg / dL, los líquidos intravenosos deben cambiarse a una solución de NaCl al 0,45% que contenga dextrosa para prevenir la hipoglucemia, y / o la tasa de infusión de insulina debe disminuir. Se deben dar consideraciones especiales a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad renal crónica. Estos pacientes tienden a retener líquidos; por lo tanto, se debe tener precaución durante la reanimación por volumen en estos grupos de pacientes. El monitoreo de la producción de orina es un paso importante en pacientes con crisis hiperglucémicas.

Terapia de insulina

Tratamiento de la DKA con insulina intravenosa.

La administración de insulina es esencial en el tratamiento de la DKA porque promueve la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos, disminuye la glucogenólisis y la gluconeogénesis y suprime la cetogénesis. La infusión intravenosa es una vía

preferida de administración de insulina en pacientes con DKA. 13 No se recomienda la infusión de insulina sin reanimación de volumen inicial, ya que solo puede empeorar la deshidratación. El tratamiento con insulina ha evolucionado desde el uso de dosis altas de insulina, con dosis de hasta 100 U / h por varias vías de administración, hasta dosis más bajas en el rango de 5 a 10 U / h. 14Recomendamos un bolo inicial de insulina regular de 0,1 U / kg seguido de una infusión continua de insulina. Si la glucosa plasmática no cae al menos un 10% en la primera hora de infusión de insulina, se puede administrar una dosis de 0,1 U / kg de insulina mientras se continúa con la infusión de insulina. 3 De importancia clínica es el fenómeno de la resistencia a la insulina inducida por la hiperglucemia; Con la reducción de la glucemia, puede haber una disminución no lineal en los requisitos de insulina. Cuando la glucosa plasmática alcanza 200–250 mg / dL, la tasa de insulina puede disminuirse en un 50% o en la tasa de 0.02–0.05 U / kg / h (Figura 1).

La importancia clínica del bolo de insulina inicial en el manejo de la DKA en la insulina ha sido recientemente cuestionada en un estudio que comparó la eficacia y la seguridad de dos estrategias de infusión de insulina, con y sin bolo de cebado. 15Los autores encontraron que no hubo diferencias en los resultados entre un grupo de pacientes que fueron tratados con la infusión de insulina regular a una dosis de 0.14 U / kg / h sin la administración de un bolo de insulina inicial y un grupo de pacientes que fueron manejados por la administración de bolos de insulina de cebado de 0,07 U / kg seguido de la infusión continua de insulina a 0,07 U / kg / h. La eficacia del enfoque terapéutico con una dosis de insulina de 0,1 U / kg no se evaluó en ese estudio. Un estudio más reciente no mostró diferencias significativas en la incidencia de hipoglucemia, tasa de cambio de glucosa o brecha aniónica, duración de la estancia en el servicio de urgencias o estancia hospitalaria en pacientes que recibieron una tasa de infusión de 0,1 U / kg / h con o sin bolo de insulina . dieciséisNingún estudio previo ha comparado los resultados clínicos en pacientes pediátricos con DKA tratados con y sin cebo de insulina en bolo; por lo tanto, no se recomienda el uso de bolos de cebado en la atención pediátrica de la DKA. La base para el uso de un bolo de cebado surgió de un estudio en pacientes con diabetes hiperclucémica hiperclucémica hiperosmolar, que sugería que un bolo inicial podría ayudar a corregir la resistencia relativa a la insulina de la DKA. 17 Como tal, los resultados inconsistentes pueden deberse a variables del paciente como la ausencia de cetosis y / o la presencia de hiperglucemia grave. Las recomendaciones actuales de la American Diabetes Association sugieren una de las dos opciones anteriores para el tratamiento con insulina por vía intravenosa (con o sin bolo de insulina), considerando un potasio sérico> 3.3 mEq / L. 3 , 18En nuestra opinión, la mayoría de los pacientes con DKA pueden volverse rápidamente sensibles a la insulina luego de la administración de líquidos intravenosos y las mejoras en la hiperglucemia. Por lo tanto, para evitar la hipoglucemia y los cambios rápidos de glucosa y agua entre los compartimentos extracelular e intracelular, las tasas más grandes de infusión de insulina deben reservarse para pacientes obesos y pacientes con DKA más resistentes a la insulina. La administración de bolos de insulina de cebado puede ser factible en pacientes con DKA menos resistentes a la insulina que inicialmente presentan hiperglucemia extrema.

Tratamiento de la DKA con insulina subcutánea.

Las investigaciones iniciales que evaluaron las dosis óptimas de insulina y la vía de administración en el tratamiento de la DKA demostraron que la administración subcutánea de insulina regular es eficaz pero inferior a la infusión de insulina intravenosa. 13 La aprobación de análogos de insulina de acción rápida (aspart, glulisina y lispro) ofreció nuevos paradigmas en el tratamiento de la diabetes mellitus, incluida la terapia de DKA. En dos estudios prospectivos, aleatorizados, abiertos, la administración de insulina subcutánea se comparó con la infusión intravenosa de insulina, que es el tratamiento estándar para los pacientes ingresados en el hospital con DKA leve sin complicaciones. 19 , 20 Administración subcutánea de insulina aspart 19 e insulina lispro 20Cada 1 o 2 horas fue tan seguro y eficiente como la infusión continua de insulina realizada en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La cantidad de insulina utilizada, el tiempo hasta la resolución de la DKA, la tasa de hipoglucemia y la duración de la estancia hospitalaria fueron similares entre los grupos de insulina subcutánea e intravenosa en ambos estudios. 19 , 20 Luego de estas investigaciones, otros demostraron la misma eficacia y seguridad de la insulina subcutánea lispro en comparación con la infusión continua de insulina en pacientes con DKA leve y moderada. 21

Por lo tanto, estudios recientes han descrito claramente la viabilidad terapéutica y la rentabilidad del tratamiento de la DKA no complicada leve con análogos de insulina fuera del ámbito de la UCI; sin embargo, los protocolos de insulina subcutánea propuestos aún no han encontrado un amplio apoyo por parte de las administraciones hospitalarias y los médicos tratantes. La falta de capacitación del personal médico y de enfermería, la presencia de múltiples comorbilidades acompañantes en los pacientes con diabetes, los recursos insuficientes para llevar a cabo las pruebas frecuentes de glucosa en el hospital y la ausencia de incentivos financieros para tratar la DKA fuera de las UCI son algunos de los factores que disminuyen la el entusiasmo de los proveedores para abordar esta importante cuestión de la utilización de los recursos de atención de salud sin comprometer la atención del paciente.

Terapia de potasio, bicarbonato y fosfato.

El potasio sérico debe controlarse estrechamente durante el tratamiento con DKA. La administración de insulina y la corrección de la acidemia y la hiperosmolalidad impulsan el potasio intracelularmente, lo que produce una hipopotasemia que puede provocar arritmias y paros cardíacos. Si el potasio sérico disminuye a <3,3 mEq / L durante el tratamiento con DKA, se debe suspender la insulina y administrar potasio por vía intravenosa. Pequeñas cantidades de potasio (20-30 mEq / L) se agregan rutinariamente a los líquidos intravenosos cuando el potasio sérico está entre 3.3 y 5.3 mmol / L. No se necesita reemplazo para los niveles de potasio> 5.3 mmol / L.

La terapia con bicarbonato no está indicada en formas leves y moderadas de DKA porque la acidosis metabólica se corregirá con la terapia con insulina. 3 , 8El uso de bicarbonato en la DKA grave es controvertido debido a la falta de estudios aleatorizados prospectivos. Se piensa que la administración de bicarbonato en realidad puede resultar en hipoxemia periférica, empeoramiento de la hipopotasemia, acidosis paradójica del sistema nervioso central, edema cerebral en niños y adultos jóvenes y un aumento de la acidosis intracelular. Debido a que la acidosis grave se asocia con peores resultados clínicos y puede llevar a un deterioro del sensorio y al deterioro de la contractilidad miocárdica, la terapia con bicarbonato puede estar indicada si el pH es de 6.9 o menos. Por lo tanto, la infusión de 100 mmol (dos ampollas) de bicarbonato en 400 ml de agua estéril se mezcla con 20 mEq de cloruro de potasio durante 2 horas, y se repite la infusión hasta que el pH es superior a 7,0.

Un déficit de fosfato en todo el cuerpo en DKA puede promediar 1 mmol / kg. La terapia con insulina durante la DKA reducirá aún más la concentración de fosfato sérico; Se demostró que el 90% de los pacientes habían desarrollado hipofosfatemia durante la infusión de insulina y líquidos. 22 Los estudios prospectivos aleatorizados no han demostrado ningún efecto beneficioso del reemplazo de fosfato en los resultados clínicos en la DKA. El reemplazo de fosfato en realidad se ha implicado en la creación de un estado de hipocalcemia grave; 23 , 24sin embargo, el reemplazo cuidadoso de fosfato está indicado en pacientes con una concentración de fosfato sérico inferior a 1.0 mg / dL o en pacientes con un nivel de fosfato sérico entre 1.0 y 2.0 mg / dL y disfunción cardíaca, anemia o depresión respiratoria. La estrategia de reemplazo inicial puede incluir la infusión de fosfato de potasio a una velocidad de 0.1 a 0.2 mmol / kg durante 6 horas, dependiendo del grado de déficit de fosfato (10 ml de solución de fosfato de potasio para uso intravenoso contiene 30 mmol de fósforo y 44 mmol de potasio). El reemplazo excesivo de fosfato puede provocar hipocalcemia; por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia de los niveles de fósforo y calcio. 3 , 23 , 24 Los pacientes con insuficiencia renal y / o hipocalcemia pueden necesitar un reemplazo de fosfato menos agresivo.

Tratamiento de la DKA en pacientes en diálisis.

La diabetes es una de las principales causas de enfermedad renal en etapa terminal (ESKD, por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos. La DKA es poco frecuente en pacientes con diálisis, pero se ha encontrado cada vez más debido a la prevalencia creciente de la ESKD diabética. El riñón desempeña un papel importante en la homeostasis de la glucosa, y la pérdida de la función renal a menudo se asocia con un mejor control glucémico debido a la reducción de la gluconeogénesis renal, una mejor sensibilidad a la insulina con diálisis regular y una reducción del aclaramiento de la insulina. 26 Sin embargo, estos procesos también ponen al paciente IRT con la diabetes en mayor riesgo de hipoglucemia.

La DKA en pacientes en diálisis puede diferir en la presentación clínica y de laboratorio y en el tratamiento, en comparación con la DKA en pacientes sin diálisis. 27 La acidosis metabólica suele estar presente en la DKA asociada a diálisis. El promedio reportado de bicarbonato sérico y brecha aniónica en pacientes dependientes de diálisis con DKA fue de 12.0 ± 4.6 mmol / L y 27.2 ± 6.4 mEq / L, respectivamente. 28 En raras ocasiones, la acidosis metabólica puede enmascararse con alcalosis metabólica concomitante de la exposición a un dializado con alto contenido de bicarbonato durante la hemodiálisis. El trastorno de base ácida mixta en este caso puede producir bicarbonato sérico normal o mínimamente reducido; sin embargo, una brecha aniónica alta estará presente en DKA y sirve como una pista para DKA. 29Además, la brecha aniónica en pacientes con ESKD puede elevarse en ausencia de DKA debido a la acumulación de ácidos orgánicos y la reducción de la secreción de ácido de la insuficiencia renal. 30 Sin embargo, la brecha aniónica de más de 20 mEq / L no es típica de la ESKD sola 31 , y debería propiciar la búsqueda de causas adicionales de acidosis metabólica con brecha aniónica, como la DKA.

Es importante tener en cuenta que ningún estudio prospectivo ha evaluado sistemáticamente estrategias que evalúen el tratamiento y la resolución de la DKA en pacientes en diálisis; por lo tanto, el diagnóstico de DKA y el monitoreo para su resolución deben hacerse en estrecha colaboración con un nefrólogo. La administración de insulina es un pilar y, con frecuencia, es el único tratamiento requerido para el manejo de la DKA en pacientes con diálisis. 28En ausencia de datos de estudios prospectivos, la tasa inicial de administración de insulina intravenosa para pacientes en diálisis debe ser similar a la de los individuos sin diálisis, con un ritmo recomendado de disminución de la glucosa sérica de 100 a 125 mg / dL / h para evitar las consecuencias neurológicas de Una rápida reducción de la tonicidad sérica y la hinchazón intracelular. En nuestra opinión, el bolo inicial de insulina a 0.1 U / kg seguido de una infusión continua de insulina a 0.05 U / kg / h puede ser apropiado para evitar una corrección demasiado rápida de la glucosa.

Clínicamente, los pacientes en diálisis generalmente presentan signos mínimos o nulos de agotamiento del volumen y, a menudo, presentan signos de expansión del volumen extracelular, como extremidad inferior y edema pulmonar y presión arterial elevada. 27La ausencia de agotamiento de volumen se explica por la falta de diuresis osmótica cuando la función renal residual está severamente reducida o ausente. Se cree que, en pacientes en diálisis con DKA, el volumen intracelular general se conserva y el volumen extracelular permanece normal a aumentado. 27Por lo tanto, los pacientes con ESKD a menudo no requieren líquidos por vía intravenosa en ausencia de antecedentes clínicos de pérdida de líquido extracelular como vómitos, diarrea o pérdidas insensibles excesivas. Si hay evidencia de agotamiento del volumen intravascular, sugerimos la administración juiciosa de pequeños bolos de solución salina normal (250 ml) con una estrecha vigilancia de los parámetros respiratorios y hemodinámicos. Con poca frecuencia, la DKA grave puede llevar a un edema pulmonar debido a la hipertonicidad intersticial asociada a la hiperglucemia. 32 El edema pulmonar en la CAD responde generalmente a la administración de insulina sola; 27 , 32 en casos severos, se puede requerir diálisis aguda.

La reducción de la tasa de filtración glomerular, la insulinopenia y la hipertonicidad dan como resultado un balance positivo de potasio, lo que coloca a los pacientes con ESKD con DKA en alto riesgo de hiperpotasemia. 33 La hipercalemia suele ser más

grave en los pacientes en diálisis en comparación con los pacientes sin diálisis por los mismos niveles de hiperglucemia y puede ser potencialmente mortal. 33 , 34En consecuencia, el reemplazo rutinario de potasio no está indicado a menos que el nivel de potasio en plasma esté por debajo de 3.3 mmol / L. En general, la insulina es el único tratamiento necesario para la hiperpotasemia en pacientes dependientes de diálisis con DKA. La hiperpotasemia grave requiere monitoreo electrocardiográfico para detectar signos de toxicidad cardíaca. El nivel de medición de potasio debe repetirse 2 horas después del procedimiento para controlar su rebote intracelular después de la hemodiálisis.

El papel de la hemodiálisis en el tratamiento de la DKA es controvertido y no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes con ESKD. El edema pulmonar grave y la hipercaliemia son dos indicaciones principales para la hemodiálisis aguda en la DKA. La diálisis de emergencia en pacientes con DKA sin indicaciones claras puede causar una disminución rápida de la tonicidad del suero, lo que puede presentar una preocupación potencial por complicaciones neurológicas en pacientes con ESKD.

Objetivos del tratamiento metabólico.

Se requieren mediciones en serie (cada 2–4 horas) de parámetros metabólicos para monitorear la terapia y luego confirmar la resolución de la DKA. La DKA se resuelve cuando 1) la glucosa plasmática es <200–250 mg / dL; 2) la concentración de bicarbonato sérico es ≥15 mEq / L; 3) el pH de la sangre venosa es> 7.3; y 4) la brecha aniónica es ≤12. En general, la resolución de la hiperglucemia, la normalización del nivel de bicarbonato y el cierre de la brecha aniónica son suficientes para detener la infusión de insulina. La brecha aniónica se calcula restando la suma de cloruro y bicarbonato de la concentración de sodio medida (no corregida). Puede mejorar incluso antes de la restauración del bicarbonato sérico debido a la hipercloremia de la infusión de solución salina normal. El pH venoso es adecuado para evaluar el grado de acidosis teniendo en cuenta que es 0,02-0,03 más bajo que la sangre arterial. Si la glucosa en plasma es < 200 mg / dL, pero el bicarbonato y el pH no están normalizados, debe continuarse la infusión de insulina y comenzar con los líquidos intravenosos que contienen dextrosa. Este último enfoque continuará suprimiendo la cetogénesis mientras previene la hipoglucemia.

Terapia de insulina después de la resolución de DKA

Cuando el paciente puede tolerar la ingesta oral y se resuelve la DKA, debe iniciarse la transición a la insulina subcutánea. Es común ver la transición de la insulina intravenosa a la subcutánea utilizando solo la insulina de escala móvil. Esta estrategia como único enfoque debe desalentarse, ya que no puede proporcionar el requisito de insulina necesario en pacientes que se recuperan de una crisis hiperglucémica y un fallo de las células β. A los pacientes se les debe administrar insulina media (Hagedorn protamina neutra) o de acción prolongada (detemir o glargina) 2 horas antes de la terminación de la insulina intravenosa para permitir que la insulina inyectada tenga tiempo suficiente para comenzar a trabajar (Tabla 2). También es posible comenzar la administración de insulina de acción prolongada mientras el paciente continúa recibiendo terapia de insulina por vía intravenosa. En un estudio prospectivo aleatorizado, se administró insulina glargina en una dosis de 0,25 U / kg a sujetos con hiperglucemia grave, incluidos pacientes con DKA, dentro de las 12 horas posteriores al inicio de la administración de insulina por vía intravenosa. 35 Los autores encontraron que una vez al día insulina glargina subcutánea administrada durante la infusión intravenosa de insulina previene futuras hiperglucemia rebote sin un aumento del riesgo de hipoglucemia.

Tabla 2. Farmacocinética y farmacodinamia de preparados de insulina subcutánea.

Insulina	Inicio de acción	Tiempo de pico	Duración	Tiempo de dosis
Regular	30–60 min	2–3 h	8-10 h	30–45 min antes de la comida
Como parte	5-15 min	30–90 min	4-6 h	15 min antes de la comida
Glulisina	5-15 min	30–90 min	5.3 h	15 min antes de la comida
Lispro	5-15 min	30–90 min	4-6 h	15 min antes de la comida
NPH	2–4 h	4–10 h	12–18 h	Dos veces al día
Detemir	2 h	Sin pico	12–24 h	Una o dos veces al día
Glargina	2 h	Sin pico	24 h	Una vez al día

Abreviaturas: h, horas; min, minutos; NPH, protamina neutra Hagedorn.

Cuando un paciente reanuda la ingesta oral, recomendamos la adición de insulina de acción corta para la cobertura glucémica prandial (Tabla 2). El régimen que contiene tanto insulina de acción prolongada como de corta duración se denomina régimen de insulina en bolo basal; Proporciona la sustitución fisiológica de la insulina. Si un paciente usó insulina antes del ingreso, la misma dosis puede reiniciarse en el hospital. Los pacientes no tratados con insulina requieren insulina en una dosis total de 0.5 a 0.8 U / kg / día dividida en 50% de insulina basal y 50% de insulina prandial antes de cada comida. Tras la resolución de la DKA, dada la posibilidad de una ingesta oral variable, se recomienda el uso de insulina glargina de acción prolongada una vez al día o detemir para proporcionar cobertura de insulina basal. Para aquellos pacientes que no pueden adherirse o pagar múltiples inyecciones diarias de insulina, conversión de un régimen de insulina en bolo basal para pacientes hospitalizados antes del alta a una preparación de insulina premezclada dos veces al día que contiene una mezcla de Hagedorn de protamina neutra de acción intermedia y formulaciones de insulina de acción corta como la regular (Humulin R, Novolin R), aspart (

NovoLog), o lispro (Humalog) puede ser considerado. Las mediciones de la glucosa con los dedos antes de cada comida y por la noche se deben realizar después de suspender la administración de insulina por vía intravenosa para corregir posibles fluctuaciones en las necesidades de insulina en el hospital.

Puntos clave de gestión DKA

- Comience a administrar líquidos por vía intravenosa antes de la terapia con insulina.
- El nivel de potasio debe ser> 3,3 mEq / L antes del inicio de la terapia con insulina (suplementar el potasio por vía intravenosa si es necesario).
- Administre el bolo de insulina de cebado a 0,1 U / kg e inicie la infusión continua de insulina a 0,1 U / kg / h. Mida la glucosa al lado de la cama cada 1 hora para ajustar la velocidad de infusión de insulina.
- Evite la hipoglucemia durante la infusión de insulina iniciando líquidos que contengan dextrosa y / o reduzca la velocidad de infusión de insulina hasta que se resuelva la DKA.
- Transición a la insulina subcutánea solo cuando se establece la resolución de la DKA.

Protocolos de gestión DKA en la atención clínica.

Con una serie de directrices y revisiones técnicas de la DKA en el campo publicadas por varias sociedades, 3 , 8 , 36 , 37 , existe un llamado a entregar eficientemente el conocimiento actual a la cabecera. Un enfoque para ofrecer las mejores prácticas clínicas es el desarrollo de protocolos estandarizados para pacientes hospitalizados para el manejo de la DKA. Los estudios han demostrado que la atención dirigida por protocolo a pacientes con crisis hiperglucémicas es segura y eficiente, como lo demuestran los importantes descensos en la duración de la estadía sin aumentos en la tasa de complicaciones iatrogénicas. 38 , 39Recientemente, se evaluó la eficacia y seguridad de un protocolo de DKA basado en la declaración de consenso de la Asociación Americana de Diabetes de 2009 en una revisión retrospectiva en un hospital universitario en los Estados Unidos. Los pacientes tratados bajo este protocolo experimentaron una disminución en el tiempo hasta la resolución de ~ 10 horas sin mayores tasas de hipoglucemia iatrogénica o hipopotasemia. 40 El tiempo para la resolución de DKA utilizando el protocolo universal en ese estudio fue similar al tiempo para alcanzar el control metabólico alcanzado en los ensayos controlados aleatorios, que utilizaron personal de enfermería de investigación con experiencia en la atención de pacientes con DKA. 19 , 20

Los resultados de la atención basada en el protocolo han diferido en otras instituciones. Un estudio retrospectivo de revisión de casos realizado en el Reino Unido reveló que, aunque los proveedores estaban conscientes de la existencia de un protocolo universal, esto no se tradujo en la adherencia al protocolo por varias razones, incluidos los factores relacionados con el paciente y el clínico. El mayor beneficio se observó durante las primeras horas del manejo temprano de la DKA, donde se obtuvo el acceso por vía intravenosa de manera adecuada, se inició la reanimación inicial con líquidos y se completaron las pruebas de laboratorio iniciales. Después de la atención temprana, las variaciones en la adherencia al protocolo aumentaron, ya que menos de la mitad de los pacientes recibieron terapia de fluidos apropiada o repitieron estudios de laboratorio o fueron remitidos a la unidad de atención apropiada. 41Otros estudios también han demostrado una atención subóptima como resultado de la baja adherencia derivada de la discontinuidad de la atención médica, la falta de personal y la poca experiencia en la atención de los pacientes con DKA. 42 , 43 Por lo tanto, existe la necesidad de educación y capacitación continua del personal médico con el fin de aumentar la adherencia al protocolo en toda la DKA. El cuidado de los pacientes con DKA debe ser un esfuerzo de colaboración que incluya la experiencia de endocrinología, cuidados intensivos, farmacia médica y especialistas en enfermería.

Complicaciones

La hipoglucemia es la complicación más frecuente de la DKA y se puede prevenir mediante el ajuste oportuno de la dosis de insulina y el monitoreo frecuente de los niveles de glucosa en la sangre. La hipoglucemia se define como cualquier nivel de glucosa en sangre por debajo de 70 mg / dL. Si la DKA no se resuelve y el nivel de glucosa en la sangre está por debajo de 200–250 mg / dL, se puede implementar una disminución de la tasa de infusión de insulina y / o la adición de un 5% o un 10% de dextrosa a los líquidos intravenosos actuales (Figura 1). Cuando se resuelva la DKA, las estrategias para controlar la hipoglucemia dependerán de si el paciente es capaz o no de mantener la ingesta oral. Para los pacientes que pueden beber o comer, se recomienda ingerir de 15 a 20 g de carbohidratos, por ejemplo, cuatro tabletas de glucosa, 6 onzas de jugo de naranja o de manzana o gaseosas "regulares". En pacientes que son nulos por vía oral, no pueden tragar o tienen un nivel de conciencia alterado, se recomienda la administración de 25 ml de dextrosa al 50% por vía intravenosa o 1 mg de glucagón por vía intramuscular, si no hay acceso por vía intravenosa. La glucosa en sangre se debe volver a controlar después de 15 minutos; solo si el nivel de glucosa es <70 mg / dL se deben repetir los pasos anteriores.

La acidosis metabólica hiperclorémica no brecha aniónica se desarrolla con frecuencia durante el tratamiento con DKA y se cree que se produce debido a las pérdidas urinarias de cetoaniones, que son necesarias para la regeneración de bicarbonato, y la reabsorción preferencial de cloruro en el túbulo renal proximal secundaria a la administración intensiva de líquidos que contienen cloruro. Esta acidosis generalmente se resuelve espontáneamente en unos pocos días y no debe afectar el curso del tratamiento. Se ha informado edema cerebral debido a una rápida reducción de la osmolalidad sérica en pacientes adultos jóvenes. 4Esta condición se manifiesta por la aparición de cefalea, letargo, cambios papilares o convulsiones, con tasas de mortalidad que alcanzan el 70%. La infusión de manitol y la ventilación mecánica deben usarse para tratar esta afección. La rabdomiolisis es otra posible complicación debido a la hiperosmolalidad y la hipoperfusión. El edema pulmonar puede desarrollarse a partir del reemplazo excesivo de líquidos en pacientes con enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca congestiva.

Prevención

La planificación del alta debe incluir educación sobre la diabetes, selección de un régimen de insulina adecuado que sea comprendido y asequible para el paciente, y preparación de suministros para la administración inicial de insulina en el hogar. Muchos casos de DKA se pueden prevenir mediante un mejor acceso a la atención médica, una educación adecuada y una comunicación efectiva con un proveedor de atención médica durante una enfermedad intercurrente. El manejo del día de enfermedad debe revisarse con todos los pacientes e incluir información específica sobre 1) cuándo contactar al proveedor de atención médica, 2) los objetivos de glucosa en sangre y el uso de insulina de acción corta suplementaria durante la enfermedad, 3) el uso de insulina durante la fiebre y la infección y 4) iniciación de una dieta líquida fácilmente digerible que contiene carbohidratos y electrolitos. Más importante,

Debe fomentarse la participación de familiares / cuidadores cuando sea apropiado. Deben ser educados sobre el régimen de insulina y cómo realizar mediciones de glucosa en sangre y β-OHB utilizando dispositivos de punto de atención cuando la glucosa en sangre es> 300 mg / dL. Además, se debe proporcionar un plan de atención por escrito al paciente y / o cuidador, ya que esto mejora la comprensión y enfatiza la importancia del autocontrol de la diabetes. Los avances tecnológicos han proporcionado medios más eficientes para controlar la diabetes y mantener el control glucémico en un entorno ambulatorio. Se ha demostrado que el uso de la monitorización continua de la glucosa en tiempo real en pacientes adultos con diabetes tipo 1 reduce significativamente la hemoglobina A_{1c}. El monitoreo continuo de la glucosa en tiempo real también tiene la ventaja de señalar a los pacientes la detección temprana de anomalías de la glucosa, lo que permite una intervención rápida. 44 , 45 También se ha demostrado que el uso en el hogar de medidores de cetona que detectan β-OHB en la sangre ayuda a la detección temprana y el manejo de la cetosis, lo que puede disminuir la necesidad de atención especializada. El β-OHB generalmente no alcanza niveles> 1.0 mmol / L fuera de la inestabilidad metabólica; por lo tanto, cuando se detectan niveles de β-OHB de 1.1–3.0 mmol / L, se puede administrar insulina de acción corta adicional con líquidos desde el principio para prevenir la DKA. 46

Conclusión

El manejo de la DKA impulsado por la fisiopatología es complejo y requiere una selección cuidadosa de los enfoques dirigidos a restaurar las deficiencias en la insulina, los líquidos y los electrolitos. Las recomendaciones y pautas de práctica clínica disponibles ofrecen una base sólida para lograr una resolución exitosa de la DKA. Sin embargo, aconsejamos que se tomen decisiones individualizadas, ya que los pacientes con DKA pueden tener características clínicas y bioquímicas únicas. Deben implementarse estrategias seguras para restablecer el déficit de volumen y reemplazar la insulina, con evaluaciones frecuentes del estado del paciente dirigidas a monitorear la resolución de la CAD y evitar posibles complicaciones. Los estudios recientes que muestran los beneficios clínicos y la seguridad de la administración de insulina subcutánea en pacientes con DKA leve y la utilidad de la atención basada en el protocolo ofrecen nuevas vías para reducir el costo de la atención de la DKA al tiempo que se mantiene la calidad de los resultados clínicos. Además, los recursos deben dirigirse hacia la educación de los proveedores de atención primaria y los pacientes y sus familias para que puedan identificar signos y síntomas de diabetes no controlada antes. Con el creciente enfoque en las disparidades de salud, el acceso a la atención médica es un enfoque importante para determinar una mejor atención para la diabetes, lo que en última instancia contribuiría a disminuir la aparición de crisis hiperglucémicas de la diabetes. Los recursos deben dirigirse hacia la educación de los proveedores de atención primaria y los pacientes y sus familias para que puedan identificar signos y síntomas de diabetes no controlada antes. Con el creciente enfoque en las disparidades de salud, el acceso a la atención médica es un enfoque importante para determinar una mejor atención para la diabetes, lo que en última instancia contribuiría a disminuir la aparición de crisis hiperglucémicas de la diabetes. Los recursos deben dirigirse hacia la educación de los proveedores de atención primaria y los pacientes y sus familias para que puedan identificar signos y síntomas de diabetes no controlada antes. Con el creciente enfoque en las disparidades de salud, el acceso a la atención médica es un enfoque importante para determinar una mejor atención para la diabetes, lo que en última instancia contribuiría a disminuir la aparición de crisis hiperglucémicas de la diabetes.3

Notas al pie

Revelación

Los autores no reportan conflictos de interés en este informe.

Referencias

1. Hoja informativa nacional de diabetes de 2011. Atlanta, GA: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; 2011. [Accedido el 7 de abril de 2014]. Disponible en:http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11.htm .

2. Gosmanov AR, Muro BM. Cetoacidosis diabética. En: Bope ET, Kellerman RD, editores. La terapia actual de Conn. Filadelfia, PA: Elsevier Saunders; 2014. 2014. pp. 710–713.

3. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Crisis hiperglucémicas en pacientes adultos con diabetes. Cuidado de la diabetes. 2009; 32 (7): 1335-1343. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

4. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Crisis hiperglucémicas en la diabetes mellitus: cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006; 35 (4): 725-751. [PubMed]

5. Randall L, Begovic J, Hudson M, et al. Cetoacidosis diabética recurrente en pacientes pertenecientes a minorías del centro de la ciudad: factores conductuales, socioeconómicos y psicosociales. Cuidado de la diabetes. 2011; 34 (9): 1891-1896. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

6. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Revisión narrativa: diabetes mellitus tipo 2 propensa a la cetosis. Ann Intern Med. 2006; 144 (5): 350–357. [PubMed]

7. Gosmanov AR, Umpierrez GE, Karabell AH, Cuervo R, Thomason DB. Expresión deteriorada y fosforilación estimulada por insulina de Akt-2 en músculo de pacientes obesos con diabetes atípica. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004; 287 (1): E8 – E15. [PubMed]

8. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Crisis de hiperglucemia en pacientes adultos con diabetes: una declaración de consenso de la American Diabetes Association. Cuidado de la diabetes. 2006; 29 (12): 2739–2748. [PubMed]

9. Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, et al. ¿Se puede usar el beta-hidroxibutirato sérico para diagnosticar la cetoacidosis diabética? Cuidado de la diabetes. 2008; 31 (4): 643–647. [PubMed]

10. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Manejo basado en evidencia de emergencias hiperglucémicas en diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2011; 94 (3): 340–351. [PubMed]

11. Caputo DG, F Villarejo, Valle GB, Díaz Aguiar P, Apezteguia CJ. Hidratación en la cetoacidosis diabética. ¿Cuál es el efecto de la velocidad de infusión? Medicina (B Aires) 1997; 57 (1): 15-20. Español. [PubMed]

12. Basnet S, Venepalli PK, Andoh J, Verhulst S, Koirala J. Efecto de la solución salina normal y la mitad de solución salina normal en los electrolitos séricos durante la fase de recuperación de la cetoacidosis diabética. J Cuidados Intensivos Med. 2014; 29 (1): 38–42. [PubMed]

13. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Cetoacidosis diabética: terapia con insulina a dosis bajas por varias vías. N Engl J Med. 1977; 297 (5): 238–241. [PubMed]

14. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Treinta años de experiencia personal en crisis hiperglucémicas: cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93 (5): 1541-1552. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

15. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J. ¿Es necesaria una dosis de cebado de insulina en un protocolo de dosis bajas de insulina para el tratamiento de la cetoacidosis diabética? Cuidado de la diabetes. 2008; 31 (11): 2081-2085. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

16. Goyal N, Miller JB, Sankey SS, Mossallam U. Utilidad del bolo inicial de insulina en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. J Emerg Med. 2010; 38 (4): 422–427. [PubMed]

17. Rosenthal NR, Barrett EJ. Una evaluación de la acción de la insulina en pacientes diabéticos no cetónicos hiperglucémicos hiperosmolar. J Clin Endocrinol Metab. 1985; 60 (3): 607–610. [PubMed]

18. Maletkovic J, Drexler A. Cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013; 42 (4): 677–695. [PubMed]

19. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Tratamiento de la cetoacidosis diabética con insulina aspart subcutánea. Cuidado de la diabetes. 2004; 27 (8): 1873-1878. [PubMed]

20. Umpierrez GE, Latif K, Stoever J, et al. Eficacia de la insulina subcutánea lispro versus insulina regular intravenosa continua para el tratamiento de pacientes con cetoacidosis diabética. Soy J Med. 2004; 117 (5): 291–296. [PubMed]

21. Ersöz HO, Ukinc K, Köse M, et al. Los tratamientos subcutáneos de insulina regular lispro e intravenosa son igualmente efectivos y seguros para el tratamiento de la cetoacidosis diabética leve y moderada en pacientes adultos. Int J Clin Pract. 2006; 60(4): 429–433. [PubMed]

22. Shen T, Braude S. Cambios en el fosfato sérico durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética: importancia predictiva de la gravedad de la acidosis en la presentación. Int Med J. 2012; 42 (12): 1347-1350. [PubMed]

23. Fisher JN, Kitabchi AE. Un estudio aleatorizado de la terapia con fosfato en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. J Clin Endocrinol Metab. 1983; 57 (1): 177-180. [PubMed]

24. Invierno RJ, Harris CJ, Phillips LS, Green OC. Cetoacidosis diabética. Inducción de hipocalcemia e hipomagnesemia mediante terapia con fosfato. Soy J Med. 1979; 67 (5): 897-900. [PubMed]

25. Foley RN, Collins AJ. Enfermedad renal en etapa terminal en los Estados Unidos: una actualización del Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos. J Am Soc Nephrol. 2007; 18 (10): 2644-2648. [PubMed]

26. Kovesdy CP, Park JC, Kalantar-Zadeh K. Control de glucemia y diabetes quemada en ESRD. Semin Dial. 2010; 23 (2): 148-156. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

27. Tzamaloukas AH, Ing TS, Siamopoulos KC, et al. Anomalías en los líquidos corporales en la hiperglucemia grave en pacientes en diálisis crónica: revisión de informes publicados. Complicaciones de la diabetes j. 2008; 22 (1): 29–37. [PubMed]

28. Tzamaloukas AH, Rohrscheib M, Ing TS, et al. Los parámetros séricos de potasio y ácido base en la hiperglucemia asociada a diálisis grave tratados con terapia con insulina. Int J Artif Organs. 2005; 28 (3): 229-236. [PubMed]

29. Kraut JA, Madias NE. Brecha aniónica sérica: sus usos y limitaciones en la medicina clínica. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2 (1): 162–174. [PubMed]

30. Warnock DG. Acidosis urémica. Riñón int. 1988; 34 (2): 278–287. [PubMed]

31. Gutierrez R, Oster JR, Schlessinger FB, Pérez GO, Federman DG, Vaamonde CA. Concentración de sulfato sérico y la brecha aniónica en pacientes en hemodiálisis. ASAIO Trans. 1991; 37 (2): 92-96. [PubMed]

32. Axelrod L. Respuesta de la insuficiencia cardíaca congestiva a la corrección de la hiperglucemia en presencia de nefropatía diabética. N Engl J Med. 1975; 293 (24): 1243-1245. [PubMed]

33. Tzamaloukas AH, Ing TS, Siamopoulos KC, et al. Fisiopatología y tratamiento de las alteraciones de líquidos y electrolitos en pacientes en diálisis crónica con hiperglucemia grave. Semin Dial. 2008; 21 (5): 431–439. [PubMed]

34. Montoliu J, Revert L. Hiperpotasemia letal asociada con hiperglucemia grave en pacientes diabéticos con insuficiencia renal. Soy J Kidney Dis. 1985; 5 (1): 47–48. [PubMed]

35. Hsia E, Seggelke S, Gibbs J, et al. La administración subcutánea de glargina a pacientes diabéticos que reciben infusión de insulina previene la hiperglucemia de rebote. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97 (9): 3132-3137. [PubMed]

36. MW salvaje, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Guía conjunta de British British Diabetes Societies para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Diabet med. 2011; 28(5): 508–515. [PubMed]

37. Comité de expertos de guías de práctica clínica de la Asociación Canadiense de Diabetes. Goguen J, Gilbert J. Emergencias de hiperglucemia en adultos. Can J Diabetes. 2013; 37 (Suppl 1): S72 – S76. [PubMed]

38. Bull SV, Douglas es, Foster M, Albert RK. El protocolo obligatorio para el tratamiento de pacientes adultos con cetoacidosis diabética disminuye la unidad de cuidados intensivos y la estadía hospitalaria: resultados de un ensayo no aleatorizado. Crit Care Med. 2007; 35 (1): 41–46. [PubMed]

39. Waller SL, Delaney S, Strachan MW. ¿Una vía de atención integrada mejora el tratamiento de la cetoacidosis diabética? Diabet med. 2007; 24 (4): 359–363. [PubMed]

40. Hara JS, Rahbar AJ, Jeffres MN, Izuora KE. Impacto de un protocolo de crisis hiperglucémicas. Endocr Pract. 2013; 19 (6): 953–962. [PubMed]

41. Devalia B. Adherencia al protocolo durante el tratamiento agudo de la cetoacidosis diabética: ¿la participación del especialista conducirá a mejores resultados? Int J Clin Pract. 2010; 64 (11): 1580-1582. [PubMed]

42. Solá E, Garzón S, García-Torres S, Cubells P, Morillas C, Hernández-Mijares A. Manejo de la cetoacidosis diabética en un hospital docente. Acta Diabetol. 2006; 43 (4): 127–130. [PubMed]

43. Singh RK, Perros P, Frier BM. Manejo hospitalario de la cetoacidosis diabética: ¿se implementan de manera efectiva las guías clínicas? Diabet med. 1997; 14 (6): 482–486. [PubMed]

44. Golden SH, Sapir T. Métodos para el suministro de insulina y el control de la glucosa en la diabetes: resumen de una revisión de efectividad comparativa. J Manag Care Pharm. 2012; 18 (Suppl 6): S1 – S17. [PubMed]

45. Peyrot M, Rubin RR. Resultados informados por los pacientes para un sistema integrado de monitoreo continuo de glucosa en tiempo real / bomba de insulina. Diabetes Technol Ther. 2009; 11 (1): 57–62. [PubMed]

46. Wallace TM, Matthews DR. Avances recientes en el seguimiento y manejo de la cetoacidosis diabética. QJM. 2004; 97 (12): 773-780. [PubMed]