

## **Estado hiperglucémico hiperosmolar: una revisión histórica de la presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento**

Francisco J. Pasquel y Guillermo E. Umpierrez✉

Diabetes Care . 2014 nov; 37 (11): 3124–3131.

### Resumen

---

El estado hiperosmolar de hiperglucemia (HHS) es la emergencia hiperglucémica aguda más grave en pacientes con diabetes tipo 2. von Frerichs y Dreschfeld describieron los primeros casos de HHS en la década de 1880 en pacientes con un "coma diabético inusual" caracterizado por hiperglucemia severa y glucosuria en ausencia de respiración de Kussmaul, con un olor a aliento frutal o prueba de acetona positiva en la orina. Los criterios diagnósticos actuales de HHS incluyen un nivel de glucosa en plasma > 600 mg / dL y un aumento de la osmolalidad plasmática efectiva > 320 mOsm / kg en ausencia de cetoacidosis. Se estima que la incidencia de HHS es <1% de los ingresos hospitalarios de pacientes con diabetes. La mortalidad informada es de entre el 10 y el 20%, que es aproximadamente 10 veces más alta que la tasa de mortalidad en pacientes con cetoacidosis diabética (DKA). A pesar de la severidad de esta condición, ningún estudio prospectivo, aleatorizado, ha determinado las mejores estrategias de tratamiento en pacientes con HHS, y su manejo se ha extrapolado en gran medida de los estudios de pacientes con DKA. Hay muchas preguntas sin resolver que deben abordarse en ensayos clínicos prospectivos sobre la patogenia y el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con HHS.

### Introducción

---

El estado hiperglucémico hiperosmolar (SHH) es un síndrome caracterizado por hiperglucemia grave, hiperosmolaridad y deshidratación en ausencia de cetoacidosis. No se conoce la incidencia exacta de HHS, pero se estima que representa <1% de los ingresos hospitalarios en pacientes con diabetes ( [1](#) ). La mayoría de los casos de HHS se observan en pacientes ancianos con diabetes tipo 2; sin embargo, también se ha informado en niños y adultos jóvenes ( [2](#) ). Se estima que la tasa de mortalidad general es tan alta como el 20%, que es aproximadamente 10 veces mayor que la mortalidad en pacientes con cetoacidosis diabética (DKA) ( [3](#) - [5](#) ). El pronóstico está determinado por la gravedad de la deshidratación, la presencia de comorbilidades y la edad avanzada ( [4,6](#) , [7](#) ). El tratamiento del HHS está dirigido a reemplazar el déficit de volumen y corregir la hiperosmolaridad, la hiperglucemia y los trastornos electrolíticos, así como el manejo de la enfermedad subyacente que precipitó la descompensación metabólica. Los protocolos de infusión de insulina en dosis bajas diseñados para tratar la DKA parecen ser efectivos; sin embargo, ningún estudio prospectivo aleatorizado ha determinado las mejores estrategias de tratamiento para el tratamiento de pacientes con HHS. Aquí, presentamos una revisión extensa de la literatura sobre el coma diabético y el HHS para proporcionar una perspectiva histórica sobre la presentación clínica, el diagnóstico y el manejo de esta grave complicación de la diabetes.

### Historia del Coma Diabético y HHS

En 1828, en el libro de texto *Versuch einer Pathologie und Therapie des Diabetes Mellitus* , August W. von Stosch dio la primera descripción clínica detallada del coma diabético en un paciente adulto con polidipsia grave, poliuria y una gran cantidad de glucosa en la orina seguida de Disminución progresiva del estado mental y la muerte ( [8](#) ). Varios informes de casos siguieron a esta publicación, describiendo a pacientes con diabetes recién diagnosticada o conocida que presentaban somnolencia o coma, la mayoría de ellos con un aliento peculiar que recuerda a la acetona ( [9](#) ). En 1857, Petters ( [10](#) ) detectó una sustancia en la orina de un caso fatal de coma diabético que se parecía a la acetona en su reacción con ácido sulfúrico y álcalis cáusticos y más tarde se reconoció como ácido acetoacético, también llamado ácido diacético ( [11](#) , [12](#) ). La acetona fue reconocida como un importante marcador de resultados que alertaba a los médicos sobre enfermedades graves, incluida la diabetes ( [13](#) , [14](#) ). En 1874, Kussmaul reportó varios casos fatales de coma diabético precedidos y acompañados de disnea severa ( [15](#) , [16](#) ). La respiración de Kussmaul, como llegó a conocerse, se convirtió rápidamente en uno de los distintivos en el diagnóstico de coma diabético, junto con la presencia de cetonas en orina positivas ( [14](#) , [17](#) ). En la década de 1880, Stadelmann ( [18](#) ), Külz ( [19](#) ) y Minkowski ( [20](#) ) informaron que la orina de la mayoría de los pacientes con coma diabético contenía, además del ácido acetoacético o diacético, la presencia de cantidades considerables de ácido β-oxibutírico ( [Tabla 1](#) ). El descubrimiento de altas concentraciones de ácido acetoacético y ácido β-hidroxi-butírico llevó a los clínicos e investigadores a finales de la década de 1890 a concluir que el coma diabético era una "autointoxicación" debido a un exceso de ácidos en el cuerpo ( [12](#) , [13](#) ).

**tabla 1. Del coma diabético al HHS**

Años	Autores (referencia nos.)	Comentario
1828	von Stosch ( <a href="#">8</a> )	Descripciones iniciales del coma diabético
1857	Petters ( <a href="#">10</a> )	Descubrimiento de la acetona en la orina de pacientes con diabetes.
1865	Gerhardt ( <a href="#">91</a> )	Descubrimiento del ácido acetoacético en la orina de pacientes con diabetes
1874	Kussmaul ( <a href="#">15</a> )	Primera descripción extensa del coma diabético.
1878	Fomentar ( <a href="#">11</a> )	Casos de coma diabético y acetonemia.
1883– 1884	Stadelmann ( <a href="#">18</a> ) / Külz ( <a href="#">19</a> ) / Minkowski ( <a href="#">20</a> )	Descubrimiento del ácido β-hidroxibutírico en pacientes con diabetes
1884– 1886	von Frerichs ( <a href="#">21</a> ) / Dreschfeld ( <a href="#">14</a> )	Descripción de un coma diabético no cetónico.
1922	Banting et al. ( <a href="#">83</a> )	Descubrimiento de insulina
1909– 1923	Lépine ( <a href="#">92</a> ) / Revillet ( <a href="#">93</a> ) / McCaskey ( <a href="#">94</a> ) / Bock et al. ( <a href="#">95</a> )	Serie de casos de coma diabético sin cetonuria.
1930– 1935	Lawrence ( <a href="#">84</a> ) / Joslin ( <a href="#">17</a> )	Recomendaciones iniciales para el manejo de los comas diabéticos.
1957	Sament y Schwartz ( <a href="#">30</a> ) / de Graeff and Lips ( <a href="#">29</a> )	Informes detallados de casos de coma diabético sin cetonas e hiperosmolalidad.
1962	Singer et al. ( <a href="#">85</a> )	Vinculación de la osmolalidad y la hiperglucemia.
1971	Arieff y Carroll ( <a href="#">55</a> ) / Gerich et al. ( <a href="#">54</a> )	Serie de casos de HHS; criterio inicial
1973	Arieff y Kleeman ( <a href="#">77</a> )	Mecanismos que conducen al edema cerebral.
1976– 1977	Alberti and Hockaday ( <a href="#">60</a> ) / Kitabchi et al. ( <a href="#">70</a> )	Low-dose insulin protocols
2004– 2009	Kitabchi et al. ( <a href="#">4,86,87</a> )	Position Statement, American Diabetes Association: management of hyperglycemic crises
2011	Zeitler et al. ( <a href="#">59</a> )	Guidelines for the management of HHS in children

Los primeros informes de HHS se atribuyen a von Frerichs ( [21](#) ) y Dreschfeld ( [14](#) ). En la década de 1880, informaron que los pacientes presentaban un tipo inusual de coma diabético caracterizado por hiperglucemia y glicosuria severas, pero sin la respiración de Kussmaul, el olor a aliento frutal o una prueba de acetona en orina positiva. Dreschfeld ( [14](#) ) describió una serie de casos de pacientes con "colapso diabético" que se presentaron después de los 40 años, que estaban bien alimentados en el momento del ataque y con infiltración grasa del hígado y el corazón.

Poco después de estos informes, varios autores ( [14](#) , [21](#) ) se informaron casos de coma diabético en pacientes adultos bien nutridos con diabetes conocida, y se acuñó el término "diabetes de personas valientes". A principios de la década de 1900, otros informaron la presencia de dos tipos distintos de pacientes con coma diabético, observando que no todos los casos presentaban la respiración característica de Kussmaul o la acetona en orina positiva o el ácido diacético ( [22](#) - [26](#) ). Estos informes crearon confusión y se tomaron con escepticismo, ya que la fuente de cuerpos cetónicos y el papel del ácido acetoacético en la patogénesis del coma diabético no se conocían en ese momento.

Muchos médicos estaban en contra de aceptar que los pacientes adultos pudieran progresar a un coma diabético en ausencia de cetonuria. Por ejemplo, en la década de 1930, Elliot P. Joslin ( [17](#) ) y otros ( [27](#) ) declaró que la presencia de acetona o ácido diacético en la orina era un requisito para el diagnóstico de coma diabético. Más tarde se planteó la hipótesis de que el coma diabético con cetonas urinarias negativas era el resultado de una excreción renal deficiente, disfunción hepática y la presencia de otros ácidos, como el ácido β-hidroxibutírico, en lugar del ácido diacético o acetona ( [25](#) , [26](#) , [28](#) ).

El síndrome de HHS recibió poca atención y se mantuvo poco comprendido hasta los informes de De Graeff y Lips ( [29](#) ) y Sament y Schwartz ( [30](#) ) en 1957. Informaron que la hiperglucemia grave dio lugar a diuresis osmótica, poliuria y déficit progresivo de agua. Discutieron la relevancia de medir los niveles de sodio y cloruro para estimar la hipertonicidad extracelular y la deshidratación celular, y propusieron que los pacientes con hiperglucemia grave y coma diabético se traten con grandes cantidades de agua ( [29](#) ). Sament y Schwartz ( [30](#) ) sugirieron que algunos pacientes comatosos con hiperglucemia grave y cetonuria negativa o traza podrían tratarse con éxito con la administración de líquidos y menores cantidades de insulina en comparación con los pacientes acidóticos regulares con coma diabético.

## Fisiopatología

El HHS se caracteriza por elevaciones extremas en las concentraciones séricas de glucosa e hiperosmolalidad sin cetosis significativa ( Fig. 1 ). Estos trastornos metabólicos resultan de factores sinérgicos que incluyen deficiencia de insulina y niveles elevados de hormonas contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento) ( 31 - 33 ).

La hiperglucemia se desarrolla debido a un aumento de la gluconeogénesis y la conversión acelerada de glucógeno a glucosa (glucogenólisis) y al uso inadecuado de la glucosa por parte de los tejidos periféricos, principalmente los músculos. Desde el punto de vista cuantitativo, el aumento de la producción de glucosa hepática representa la principal perturbación patógena responsable de la hiperglucemia en la DKA ( 34 ).

A medida que aumenta la concentración de glucosa y la osmolalidad del fluido extracelular, se crea un gradiente osmolar que extrae el agua de las células. La filtración glomerular se incrementa inicialmente, lo que conduce a glucosuria y diuresis osmótica. La glucosuria inicial previene el desarrollo de hiperglucemia grave siempre que la tasa de filtración glomerular sea normal. Sin embargo, con la diuresis osmótica continuada, la hipovolemia eventualmente ocurre, lo que conduce a una disminución progresiva en la tasa de filtración glomerular y empeorando la hiperglucemia.

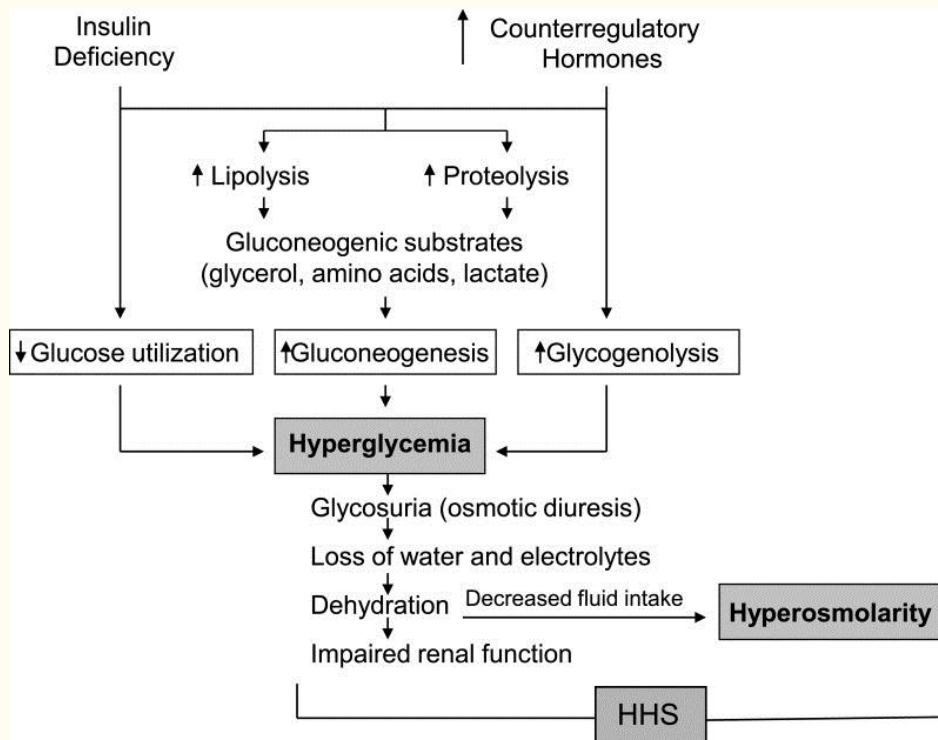


Figura 1. Patogenia del HHS.

La concentración de insulina hepática y circulante más alta y el glucagón más bajo están presentes en el HHS en comparación con los pacientes con cetoacidosis ( 32 , 33 ). La mayor proporción en circulación de insulina / glucagón en pacientes con HHS previene la cetogénesis y el desarrollo de cetoacidosis. Este concepto está respaldado por estudios clínicos tanto en animales como en humanos, que han demostrado que la concentración máxima media de insulina para la antilipólisis es menor que para el uso de glucosa en los tejidos periféricos ( 35 ). Finalmente, se ha demostrado en animales experimentales un papel directo de la hiperosmolalidad mediante la inhibición de la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo ( 36 ).

La hiperglucemia grave se asocia con un estado inflamatorio grave caracterizado por una elevación de las citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina (IL)  $\beta$ , IL6 e IL8) y especies reactivas de oxígeno, con secreción y acción de insulina. La hiperglucemia provoca un aumento en los marcadores de estrés oxidativo, como la peroxidación de lípidos de membrana ( 37 ). El grado de peroxidación lipídica es directamente proporcional a las concentraciones de glucosa en pacientes diabéticos. Se cree que esto ocurre a través de varios mecanismos bien estudiados, que incluyen un aumento en el flujo de la ruta del poliol, un aumento de la formación intracelular de productos finales de la glicación avanzada, la activación de la proteína quinasa C o la sobreproducción de superóxido por la cadena de transporte de electrones mitocondrial ( 37 , 38 ). Por interés, las elevaciones de las citoquinas proinflamatorias circulantes se reducen rápidamente a niveles normales en respuesta a la terapia con insulina y la normalización de la concentración de glucosa en la sangre ( 39 ).

## Factores precipitantes

El HHS se presenta con mayor frecuencia en pacientes ancianos con diabetes tipo 2. Infección representa la causa más común de precipitación de HHS en esencialmente todas las series y se produce en el 40-60% de los pacientes, con las infecciones precipitantes más comunes son la neumonía (40-60%) y la infección del tracto urinario (5-16%) ( 40 - 42 ). Hasta el 20% no

tiene un diagnóstico previo de diabetes ( 7 ). Las enfermedades médicas subyacentes, como los accidentes cerebrovasculares, el infarto de miocardio y el traumatismo, que provocan la liberación de hormonas regulatorias y / o comprometen el acceso al agua, pueden provocar una deshidratación grave y HHS. En la mayoría de los pacientes, la ingesta restringida de agua se debe a que el paciente está postrado en cama o restringido y se ve agravado por la alterada respuesta de la sed de los ancianos. Ciertos medicamentos asociados con la descompensación metabólica y el HHS incluyen glucocorticoides, diuréticos tiazídicos, fenitoína, bloqueadores beta y, más recientemente, antipsicóticos atípicos ( 43 - 49 ).

Los informes de casos recientes y las series sugieren una incidencia creciente de este trastorno en niños y adolescentes ( 50 , 51 ). En los niños, las causas precipitantes más comunes son las enfermedades de los sistemas circulatorio, nervioso y genitourinario ( 52 ). Además, algunos niños con DMT1 pueden presentar características de HHS (hiperglucemia grave) si se han usado bebidas con alto contenido de carbohidratos para calmar la sed y reemplazar las pérdidas urinarias antes del diagnóstico ( 53 ).

### Criterios de diagnóstico de HHS

La definición moderna y los criterios diagnósticos de HHS derivados de series de casos informados por Gerich et al. ( 54 ) y Arieff y Carroll ( 55 ) en 1971 ( Tabla 2 ). También proporcionaron información sobre la fisiopatología del síndrome que denominaron "coma hiperosmolar no cetónico hiperglucémico" (HHNK). Los criterios diagnósticos de Arieff y Carroll incluyeron un nivel de glucosa en sangre > 600 mg / dL, un nivel de osmolaridad sérica total > 350 mOsm / L, y una reacción de acetona en suero de 0 a 2 pluses cuando el suero se diluyó 1: 1 con agua ( 55 ). La selección de una concentración de glucosa > 600 mg / dL se basó en la observación de que por encima de este nivel, la osmolaridad sérica es > 350 mOsm / kg ( 56 ). Arieff y Carroll también informaron que los pacientes con coma HHNK tenían una osmolaridad plasmática media de ~380 mOsm / L, en comparación con la osmolaridad ~320-330 mOsm / L observada en pacientes conscientes ( 54 , 55 , 57 ). Además, informaron que los pacientes con coma HHNK tenían un nivel de bicarbonato en plasma de admisión de  $17,0 \pm 6$  mEq / L, un pH arterial promedio de 7,31 y un nivel de glucosa en plasma promedio de  $1,076 \pm 350$  mg / dL (rango 650–1,780 mg / 100 ml). Los criterios diagnósticos actuales de HHS recomendados por la American Diabetes Association (ADA) y las guías internacionales incluyen un nivel de glucosa en plasma > 600 mg / dL, una osmolaridad efectiva en plasma > 320 mOsm / L, y una ausencia de cetosis significativa ( Tabla 2 ) ( 4 , 58,59 ). El término HHNK se reemplazó con "estado hiperosmolar hiperglucémico" para reflejar el hecho de que muchos pacientes presentan un descenso significativo en el nivel de conciencia (menos de un tercio de los pacientes con coma) y porque muchos pacientes pueden presentar grados leves a moderados de la cetosis ( 32 , 60 ). En algunos estudios, se informó que hasta el 20% de los pacientes con hiperglucemia grave e hiperosmolaridad tenían características combinadas de HHS y DKA ( 7 , 32 ).

**Tabla 2. Los criterios de diagnóstico de HHS primero informados por Arieff y Carroll y los criterios actuales de ADA**

	Arieff y Carroll ( 56 )	ADA ( 4 )
Glucosa plasmática, mg / dL	> 600	> 600
PH arterial	N / A	> 7.30
Bicarbonato de suero, mEq / L	N / A	> 18
Cetonas en orina o suero mediante prueba de nitroprusiato (acetoacetato)	0 a 2 ventajas	Negativo o pequeño
Suero β-hidroxibutirato, mmol / L	N / A	<3 mmol / L
Osmolaridad sérica total, mOsm / kg *	> 350	N / A
Osmolaridad sérica efectiva, mOsm / L **	N / A	> 320
Brecha aniónica, mEq / L	N / A	Variable
Estado mental	N / A	Variable; La mayoría de los pacientes presentan estupor, coma.

\* Fórmula de osmolaridad sérica total =  $2 (Na) + 18 / \text{glucosa} + \text{BUN} / 2$ .

\*\* Fórmula de osmolaridad sérica efectiva =  $2 (Na) + 18 / \text{glucosa}$ .

En contraste con la fórmula original propuesta por Arieff y Carroll ( 55 ) para estimar la osmolaridad sérica total [ $2 (Na) + 18 / \text{glucosa} + \text{BUN} / 2$ ], los informes recientes y las directrices de consenso han recomendado el uso de una osmolaridad sérica efectiva [ $2 (Na) + 18 / \text{glucosa}$ ] no tiene en cuenta la urea, ya que la contribución osmótica de la urea no es significativa en comparación con los efectos de los niveles de sodio y glucosa ( 32 , 61 , 62 ). La urea se distribuye por igual en todos los compartimentos corporales, y su acumulación no induce un gradiente osmótico a través de las membranas celulares. Los síntomas de encefalopatía suelen estar presentes cuando los niveles de sodio sérico superan los 160 mEq / L y cuando la osmolaridad total y efectiva calculada es > 340 y 320 mOsm / kg, respectivamente ( 32 , 63 ).

## Evolución del tratamiento HHS

En el siglo XIX y en la era de la preinsulina, se recomendó un gran número de modalidades de tratamiento para tratar el coma diabético. Kussmaul probó las transfusiones de sangre con solo resultados temporales. Reynolds ( 64 ) publicó dos casos de recuperación con aceite de ricino seguidos por 63 granos de citrato de potasio. A fines de la década de 1900, el régimen terapéutico más común era la administración de soluciones salinas subcutáneas e intravenosas con 3% de carbonato de sodio ( 13 ). Chadbourne ( 65 ) informó que entre los 17 casos de coma diabético, solo un caso se trató con éxito y siete pacientes mostraron una mejora temporal de la conciencia.

Antes del descubrimiento de la insulina, el coma diabético se consideraba como una culminación inevitable de la vida, ya que era extremadamente raro que una persona diabética viviera más de unos pocos meses después de un episodio de coma diabético ( 17 ). Después del descubrimiento de la insulina en 1922, el desarrollo del coma diabético se hizo mucho menos frecuente en los pacientes con diabetes, y cuando se adquirió, los pacientes tenían mejores opciones de tratamiento. Después de la década de 1930, <10% de los ingresos hospitalarios por diabetes se debieron a coma diabético ( 17 ).

Poco después de la introducción de la insulina, los pacientes con coma diabético se trataron con 20 a 100 unidades de insulina soluble sc cada 30 minutos en una escala deslizante según la prueba de Benedict para glucosuria ( 17 ). La dosis total de insulina para el tratamiento del coma diabético aumentó en la década de 1940 después de los informes de Root ( 66 ) y Black and Malins ( 67 ), quienes recomendaron una dosis inicial en bolo de 200 a 400 unidades de insulina soluble según la gravedad del estado mental. Se utilizaron tres etapas arbitrarias para guiar las dosis iniciales en bolo: etapa 1, somnoliento pero fácilmente transitable; etapa 2, que se puede mover con dificultad; y etapa 3, inconsciente al ingreso. Estos investigadores sugirieron administrar una inyección inicial de 200 unidades a pacientes en la etapa 1, 300 unidades a pacientes en la etapa 2 y 400 unidades a pacientes en la etapa 3, seguidos de bolos de 50 unidades iv inyectados en tubos de goteo cada 30 minutos hasta la orina. Se liberó de cuerpos de acetona ( 67 ). Desde 1950 hasta la década de 1970, la mayoría de los expertos en el campo recomendaron una dosis inicial en bolo de 20–80 unidades por vía intramuscular (im) o iv, seguida de 20–80 unidades im o iv cada 1–2 h ( 68 ). Se reconoció que los pacientes con HHS requerían dosis más bajas de insulina que los pacientes con DKA, que recibieron ~ 50–100 unidades im o iv cada hora ( 68 ).

En 1973, Alberti et al. ( 69 ) fueron los primeros en informar el tratamiento exitoso de pacientes con coma diabético usando pequeñas dosis intramusculares de insulina regular. Trataron a 14 pacientes con cetoacidosis, un paciente con coma hiperosmolar no cetónico y dos casos de estado hiperglucémico no cetónico con una dosis media inicial de  $16 \pm 2$  unidades seguidas de 5 o 10 unidades iv o im cada hora. Las tasas de glucosa en plasma de los pacientes disminuyeron a una tasa regular de 90 mg / h ( 69 ). Los autores informaron una dosis acumulativa de insulina de <100 unidades por día, que fue una reducción significativa de los informes anteriores que utilizaron 400–500 unidades por día. Estos estudios fueron confirmados posteriormente por dos ensayos controlados aleatorios realizados por Kitabchi y colegas ( 70 , 71 ), quienes compararon el tratamiento con dosis bajas de intramuscular con el tratamiento con dosis altas de insulina regular intravenosa y subcutánea ( Tabla 3 ). Desafortunadamente, no se han realizado estudios prospectivos y aleatorizados en pacientes con HHS, y esos pacientes se tratan siguiendo los protocolos diseñados para tratar la DKA. Se ha demostrado que los protocolos de infusión de insulina en dosis bajas son efectivos, con resolución de hiperglucemia en  $9 \pm 2$  h y resolución de HHS en  $11 \pm 1$  h ( 7 ).

**Tabla 3. Evolución de los regímenes de tratamiento para pacientes con coma diabético y SHH.**

Años (referencia nos.)	Terapia de insulina	Fluidos	Otro
Era de la preinsulina (13, 14)	-	NS / 3% NS (sc)	Alcohol, laxantes, álcalis, salicilatos, inhalaciones de oxígeno, aceite de ricino y citrato de potasio, alcanfor y éter, cafeína, estimulantes circulatorios.
1930–1950 (17, 27)	20–100 unidades iv o sc bolus seguidas de 20 unidades sc cada 30–60 min dependiendo de la glucosuria	NS (sc o iv) a tasas variables	Lavado gástrico de rutina, enema de limpieza, transfusión de sangre
1950–1970 (29, 88, 89)	2 unidades / kg bolus de insulina cristalina; Hasta 920 unidades en las primeras 7 h.	NS seguido de solución hipotónica ~30 ml / kg o 600–800 cc × m <sup>2</sup>	Aspiración gástrica
Principios de la década de 1970 (54, 68, 90)	50 unidades de bolo iv seguidas de 50–80 unidades / h iv o sc	NS a 1–1.5 L durante las primeras 2 h, seguido de una solución hipotónica a mL100 mL / h	Agregue 20 mEq de potasio al segundo o tercer litro de líquido cuando el nivel de potasio sea <6.0 mEq / L
Finales de los años 70 (60, 71)	Regímenes de insulina en dosis bajas. Insulina regular 0,1 unidades / kg iv seguida de 0,1–0,3 unidades / h iv, sc o im	NS a 1–2 L durante las primeras 2 h, seguido de NS o la mitad de NS. Agregue soluciones que contengan dextrosa cuando la glucosa ~250 mg / dL	Riesgo de hipopotasemia durante el tratamiento con insulina identificado. Reemplazo temprano de potasio cuando el potasio en suero <5.5 mEq / L
Años 90 (7)	0,1 unidades / kg de bolus iv, luego 0,1 unidades / kg / h como infusión continua hasta que el nivel de glucosa sea <13.8 mmol / L (250 mg / dL)	0.9% saline, 500–1,000 mL/h for 2 h, then switch to 0.45% saline at 250–500 mL/h. Add dextrose-containing solutions when glucose ~250 mg/dL	No gastric lavage or gastric suction recommended
2004–2009 (4,87): ADA consensus for treatment of DKA and HHS in adult patients	Initial bolus (0.1 units/kg i.v.), followed by 0.1 units/kg/h until glucose <250 mg/dL, then reduce insulin by 50%	NS at 500–1,000 mL/h for 2–4 h, then 0.45% saline at 250–500 mL/h	
2011 (59): Pediatric Endocrine Society guidelines for treatment of HHS in children	In HHS: no intravenous insulin bolus, start at 0.025–0.05 units/kg/h when no decline in glucose with fluids alone; in hyperosmolar DKA: start 0.05–0.1 units/kg/h	20 mL/kg NS bolus until adequate tissue perfusion	Dantrolene*

[Abrir en una ventana separada](#)

NS, solución salina normal (NaCl al 0,9%).

\* Si se sospecha un síndrome similar a la hipertermia maligna.

La importancia de la hidratación y el reemplazo de electrolitos ha sido reconocida en el manejo de pacientes con HHS (32, 72). Se recomienda la solución salina isotónica (NaCl al 0,9%) a 15–20 mL / kg durante las primeras 1–2 h, seguidas de 250–500 mL / h hasta la resolución de la crisis hiperglucémica. Se ha demostrado que el reemplazo de líquidos por sí solo reduce la concentración de glucosa en 75–100 mg / h, debido a una reducción en las hormonas contrarreguladoras y la mejora de la perfusión renal (73). Además, muchos pacientes con HHS tienen potasio sérico elevado a pesar del déficit total de potasio en el cuerpo debido a la deficiencia de insulina y la hiperosmolalidad, lo que provoca un cambio de potasio desde el compartimento intracelular al plasma (74, 75). Durante el tratamiento con insulina y la hidratación, los niveles séricos de potasio caen rápidamente; por lo tanto, se recomienda que se inicie el reemplazo de potasio cuando los niveles séricos caigan <5.5 mEq / L, con el objetivo de mantener una concentración sérica de potasio en el rango de 4–5 mEq / L.

Arief y sus colegas (56, 76, 77) informó por primera vez el desarrollo de edema cerebral, una temida complicación del tratamiento después de la rápida corrección de la hiperglucemia y la hiperosmolalidad. Informaron que se desarrolló un edema cerebral durante el tratamiento del coma diabético después de un rápido descenso de los niveles de glucosa en plasma en animales no diabéticos. La hiperglucemia se indujo mediante la infusión de glucosa al 50% para mantener el nivel de glucosa en



plasma a ~ 60 mmol / L (1,080 mg / dL) durante períodos de 1 a 4 h. Después de 4 h de hiperglucemia, la osmolalidad cerebral (343 mOsm / kg H<sub>2</sub>O) fue similar a la del líquido cefalorraquídeo (340 mOsm / kg). Los autores propusieron que durante la infusión de glucosa y el desarrollo de hiperosmolalidad extracelular, el cerebro protege contra los cambios en el volumen al aumentar la osmolalidad, en gran parte a través de una ganancia en solutos no identificados (osmoles idiogénicos).<sup>77</sup> Aunque tales observaciones no se han demostrado en humanos, se cree que los cambios rápidos en la osmolalidad del plasma y del cerebro después de la administración de fluidos hipotónicos podrían resultar en un edema cerebral. Por lo tanto, se recomienda que los niveles de glucosa se mantengan en 300 mg / dL al tratar a los pacientes con HHS para prevenir el edema cerebral ( [68](#) , [77](#) ).

#### Futuras áreas de investigación

Varias preguntas sin resolver con respecto a la patogenia y el tratamiento del HHS en adultos y niños deben abordarse en ensayos clínicos prospectivos.

Una pregunta importante es la causa de la falta de cetosis en pacientes con HHS en comparación con pacientes con DKA. Algunos estudios han indicado que los pacientes con HHS tienen niveles más altos de concentración de insulina circulante, suficientes para prevenir la lipólisis y la generación de cuerpos cetónicos; sin embargo, los niveles de ácidos grasos libres y hormonas contrarreguladoras son comparables entre los pacientes con DKA y HHS. También se necesitan estudios adicionales para determinar el papel de los marcadores de estrés inflamatorio y oxidativo y los resultados clínicos en pacientes con crisis hiperglucémicas. La dilucidación de los roles de estas vías podría proporcionar información valiosa para reducir las altas tasas de morbilidad cardiovascular y trombótica asociadas con las emergencias hiperglucémicas.

Las hospitalizaciones por HHS en niños y adolescentes han aumentado significativamente en informes recientes. Las tasas de población para hospitalizaciones por HHS en niños entre 1997 y 2009 aumentaron en un 52,4%, con un incremento anual del 4,4% ( [52](#) ). Se necesitan programas clínicos para la detección temprana y el manejo para reducir el desarrollo de crisis hiperglucémicas en la población pediátrica.

La frecuencia y la patogenia del edema cerebral en adultos y niños con HHS deben determinarse en estudios prospectivos bien diseñados. Del mismo modo, se necesitan estudios prospectivos para resolver la controversia a largo plazo sobre el uso de la terapia anticoagulante en pacientes con crisis hiperglucémicas. Varios informes de casos han indicado un mayor riesgo de trombosis, que es mayor en HHS que en cetosis ( [78](#) , [79](#) ). La deshidratación severa y la hipertonicidad pueden dar lugar a una interrupción osmótica de las células endoteliales, lo que lleva a una liberación de tromboplastinas tisulares y un aumento de la vasopresina causada por el estado del líquido, lo que puede contribuir a mejorar la coagulación ( [80](#) ). Sin embargo, la diabetes no complicada nunca ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para el tromboembolismo venoso ( [81](#) ). En una revisión retrospectiva de 426,831 casos de tromboembolismo venoso, la incidencia global entre los pacientes con hiperosmolaridad fue del 1,7%, que es solo ligeramente más baja que la incidencia en pacientes sometidos a cirugía ortopédica ( [82](#) ). El beneficio de riesgo del tratamiento anticoagulante en pacientes con HHS y DKA no se ha evaluado prospectivamente.

La declaración de posición más reciente de la ADA sobre el manejo de las crisis de hiperglucemia en pacientes adultos propuso un algoritmo de tratamiento único para el manejo de la DKA y el HHS. Los protocolos de infusión de insulina en dosis bajas para el tratamiento de la DKA parecen ser efectivos, pero la tasa de mortalidad es aproximadamente 10 veces más alta en los pacientes con HHS que en los pacientes con DKA ( [5](#) , [7](#) ). Por lo tanto, se necesitan estudios prospectivos para determinar estrategias efectivas y seguras de insulina e hidratación, así como para determinar los objetivos de glucosa durante la infusión intravenosa de insulina y durante la transición a la terapia de insulina subcutánea en pacientes con HHS.

#### Información del artículo

---

**Dualidad del interés.** No se informaron posibles conflictos de intereses relevantes para este artículo.

**Contribuciones de autor.** FJP revisó la literatura y redactó el manuscrito. GEU revisó críticamente y revisó el manuscrito.

#### Referencias

---

1. Fishbein HA, Palumbo PJ. Complicaciones metabólicas agudas en la diabetes. In *Diabetes in America* Grupo Nacional de Datos sobre la Diabetes, Institutos Nacionales de la Salud, 1995, pág. 283–291 (publicación de NIH nº 95-1468)
2. Rosenbloom AL. Estado hiperosmolar hiperglucémico: un problema pediátrico emergente . *J Pediatr* 2010; 156 : 180–184 [ [PubMed](#) ]
3. Milonis HJ, Elisaf MS. Manejo terapéutico del síndrome hiperosmolar hiperglucémico . *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6 : 1841–1849 [ [PubMed](#) ]
4. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Crisis hiperglucémicas en pacientes adultos con diabetes . *Diabetes Care* 2009; 32 : 1335–1343 [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]

5. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Rigato M, et al. . Características y resultados del síndrome hiperosmolar no cetónico hiperglucémico en una cohorte de 51 casos consecutivos en un solo centro . *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94 : 172–179 [ [PubMed](#) ]
6. Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P. Factores pronósticos en el estado hiperosmolar diabético . *J Am Geriatr Soc* 1987; 35 : 737–741 [ [PubMed](#) ]
7. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Crisis hiperglucémicas en negros urbanos . *Arch Intern Med* 1997; 157 : 669–675 [ [PubMed](#) ]
8. von Stosch A. *Versuch einer Pathologie und Therapie des Diabetes Mellitus* Berlín, Duncker und Humblot, 1828 [en alemán]
9. Warburg E. Algunos casos de coma diabético se complicaron con una uremia y algunos comentarios sobre la historia previa del coma diabético . *Acta Med Scand* 1925; 61 : 301–334
10. Petters W. Untersuchungen über die Honigharnruhr. *Vrtljschr Prakt Heilk* 1857; 3: 81–94 [en alemán]
11. Fomentar el coma diabético: acetonemia . *BMJ* 1878; 1 : 78–81 [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
12. Munson EL. La química de la orina en la diabetes mellitus . *J Am Med Assoc* 1897; 28 : 831–836
13. Fitcher T. Diabetic coma, etiología, síntomas y tratamiento. *North NY Med J* 1897; 66: 821–825
14. Dreschfeld J. The Bradshaw Lecture sobre Diabetic Coma . *BMJ* 1886; 2 : 358–363 [ [artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
15. Kussmaul A. Zur lehre vom diabetes mellitus . *Dtsch Arch Klin Med* 1874; 14 : 1–46 [en alemán]
16. Adolf Kussmaul (1822-1902): médico del país y profesor clínico. *JAMA* 1964; 189: 58–59 [ [PubMed](#) ]
17. Joslin E. El tratamiento de la diabetes mellitus . 5ª ed. Filadelfia, Lea y Febiger, 1935, p. 302–323
18. Stadelmann E. Ueber die Ursachen der pathologischen ammoniakausscheidung beim diabetes mellitus und des coma diabeticum. *Arch Exp Pathol und Pharmakol* 1883; 17: 419–444 [en alemán]
19. Külz E. Ueber eine neue linksdrehende saure (pseudo-oxybuttersaure). *Zeitschr f Biologie* 1884; 20: 165–178 [en alemán]
20. Minkowski O. Ueber das vorkommen von oxybuttersäure im harn bei diabetes mellitus. *Arch Exp Pathol und Pharmakol* 1884; 18: 35–48 [en alemán]
21. von Frerichs F. Über den diabetes, Berlín . August Hirschwald 1884; 1884 : 113 [en alemán]
22. Rosenbloom J. Una forma de coma diabético, no debido a los cuerpos de acetona . *Nueva York MJ* 1915; 102 : 294–296
23. Starr P, Fitz R. La excreción de ácidos orgánicos en la orina de pacientes con diabetes mellitus . *Arch Intern Med* 1924; 33 : 97-108
24. Labbe M, Boulin R, Labbe M, Boulin R. Coma diabetique sans reaction de Gerhardt. *Bull Mem Soc Med París* 1933; 49: 313
25. Mármol A, Raíz H, Blanca P. Coma diabético . *N Engl J Med* 1935; 212 : 288–297
26. Raíz HF, Leech R. Coma diabético y estupor hiperglucémico en comparación . *Med Clin North Am* 1946; 30 : 1115–1130 [ [PubMed](#) ]
27. John HJ. Tratamiento del coma diabético: conferencia clínica en la sesión de Atlantic City . *J Am Med Assoc* 1935; 105 : 587–592
28. Martin HE, Wick AN. Relaciones cuantitativas entre los niveles de cetonas en sangre y orina en la cetosis diabética . *J Clin Invest* 1943; 22 : 235–241 [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
29. de Graeff J, Labios JB. Hipernatremia en la diabetes mellitus . *Acta Med Scand* 1957; 157 : 71–75 [ [PubMed](#) ]
30. Sament S, Schwartz MB. Estupor diabético severo sin cetosis . *S Afr Med J* 1957; 31: 893–894 [ [PubMed](#) ]
31. Macaulay MB. Diabetes no cetósica hiperosmolar . *Posgrado Med J* 1971; 47 : 191–196 [ [artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
32. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. . Manejo de crisis hiperglucémicas en pacientes con diabetes . *Diabetes Care* 2001; 24 : 131-153 [ [PubMed](#) ]
33. Chupin M, Charbonnel B, Chupin F. Los niveles en sangre del péptido C en la cetoacidosis y en el coma diabético no cetósico hiperosmolar . *Acta Diabetol Lat* 1981; 18 : 123–128 [ [PubMed](#) ]
34. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Efectos metabólicos del tratamiento con insulina a dosis bajas sobre el metabolismo de la glucosa en la cetoacidosis diabética . *Diabetes* 1988; 37 : 1470–1477 [ [PubMed](#) ]



35. Miles JM, Haymond MW, Nissen SL, Gerich JE. Efectos de la disponibilidad de ácidos grasos libres, el exceso de glucagón y la deficiencia de insulina en la producción de cuerpos cetónicos en el hombre postabsorto . J Clin Invest 1983; 71 : 1554-1561 [ [artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
36. Gerich J, Penhos JC, Gutman RA, Recant L. Efecto de la deshidratación y la hiperosmolaridad sobre la glucosa, el ácido graso libre y el metabolismo corporal de la cetona en ratas . Diabetes 1973; 22 : 264–271 [ [PubMed](#) ]
37. Lluve JL, Jain SK. Estrés oxidativo, señalización de la insulina y diabetes . Gratis Radic Biol Med 2011; 50 : 567–575 [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
38. Brownlee M. Bioquímica y biología celular molecular de las complicaciones diabéticas . Nature 2001; 414 : 813–820 [ [PubMed](#) ]
39. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Citoquinas proinflamatorias, marcadores de riesgo cardiovascular, estrés oxidativo y peroxidación lipídica en pacientes con crisis hiperglucémicas . Diabetes 2004; 53 : 2079–2086 [ [PubMed](#) ]
40. Wachtel TJ. El estado hiperosmolar diabético . Clin Geriatr Med 1990; 6 : 797–806 [ [PubMed](#) ]
41. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hiperosmolaridad y acidosis en la diabetes mellitus: una experiencia de tres años en Rhode Island . J Gen Intern Med 1991; 6 : 495–502 [ [PubMed](#) ]
42. Kitabchi AE, Muro BM. Cetoacidosis diabética . Med Clin North Am 1995; 79 : 9–37 [ [PubMed](#) ]
43. Lorber D. La hipertonicidad no cetósica en la diabetes mellitus . Med Clin North Am 1995; 79 : 39–52 [ [PubMed](#) ]
44. Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ. Cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico no cetónico . En la diabetes mellitus de joslin . 13ª ed. Kahn CR, Weir GC, editores. Eds. Filadelfia, Lea y Febiger, 1994, p. 738–770
45. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos atípicos . Curr Pharm Des 2004; 10 : 2219–2229 [ [PubMed](#) ]
46. Tavakoli SA, Arguisola MS. Cetoacidosis diabética en un paciente tratado con olanzapina, ácido valproico y venlafaxina . South Med J 2003; 96 : 729–730 [ [PubMed](#) ]
47. Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N, Newton M, Hammond C. Diabetes y cetoacidosis de inicio reciente con antipsicóticos atípicos . Schizophr Res 2003; 59 : 1–6 [ [PubMed](#) ]
48. Ekpebegh C, Longo-Mbenza B. Mortalidad en crisis hiperglucémicas: una alta asociación con infecciones y enfermedades cerebrovasculares . Minerva Endocrinol 2013; 38 : 187–193 [ [PubMed](#) ]
49. Roefaro J, Mukherjee SM. Coma no cetónica hiperglucémica inducida por olanzapina . Ann Pharmacother 2001; 35 : 300–302 [ [PubMed](#) ]
50. Canarie MF, Bogue CW, Banasiak KJ, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Hiperosmolaridad hiperglucémica descompensada sin cetoacidosis significativa en adolescentes y adultos jóvenes . J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20 : 1115–1124 [ [PubMed](#) ]
51. Fournier SH, Weinzimer SA, Levitt Katz LE. Síndrome hiperosmolar no cetónico hiperglucémico en niños con diabetes tipo 2 . Pediatr Diabetes 2005; 6 : 129–135 [ [PubMed](#) ]
52. Bagdure D, Rewers A, Campagna E, Sills MR. Epidemiología del síndrome hiperosmolar hiperglucémico en niños hospitalizados en EE . UU . Pediatr Diabetes 2013; 14 : 18–24 [ [PubMed](#) ]
53. McDonnell CM, Pedreira CC, Vadamalayan B, Cameron FJ, Werther GA. Cetoacidosis diabética, hiperosmolaridad e hipernatremia: ¿las bebidas con alto contenido de carbohidratos empeoran la presentación inicial? Pediatr Diabetes 2005; 6 : 90–94 [ [PubMed](#) ]
54. Gerich JE, Martin MM, Recant L. Características clínicas y metabólicas del coma hiperosmolar no cetónico . Diabetes 1971; 20 : 228–238 [ [PubMed](#) ]
55. Arieff AI, Carroll HJ. Coma hiperosmolar no cetónico con hiperglucemia: anomalías del metabolismo de los lípidos y carbohidratos . Metabolismo 1971; 20 : 529-538 [ [PubMed](#) ]
56. Arieff AI, Carroll HJ. Coma hiperosmolar no cetósico con hiperglucemia: características clínicas, fisiopatología, función renal, equilibrio ácido-base, equilibrio plasma-líquido cefalorraquídeo y efectos de la terapia en 37 casos . Medicina (Baltimore) 1972; 51 : 73–94 [ [PubMed](#) ]
57. Fulop M, Tannenbaum H, Dreyer N. Ceto hiperosmolar cetósico . Lancet 1973; 2 : 635–639 [ [PubMed](#) ]
58. Parque BE, Meacham WF, Netsky MG. Hiperosmolar hiperglucémico no cetónico. Reporte de casos neuroquirúrgicos con revisión de mecanismos y tratamiento . J Neurosurg 1976; 44 : 409–417 [ [PubMed](#) ]

59. Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N; Comité de Drogas y Terapéutica de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de Lawson Wilkins. Síndrome hiperosmolar hiperglucémico en niños: consideraciones fisiopatológicas y pautas sugeridas para el tratamiento. *J Pediatr* 2011; 158: 9–14 [ [PubMed](#) ]
60. Alberti KG, Hockaday TD. Coma diabético: una reevaluación a los cinco años . *Clin Endocrinol Metab* 1977; 6 : 421–455 [ [PubMed](#) ]
61. Poser CM. Coma hiperglucémico no cetósico. Papel del sodio en la patogenia de las manifestaciones neurológicas . *Dis Nerv Syst* 1972; 33 : 725–729 [ [PubMed](#) ]
62. Feig PU, McCurdy DK. El estado hipertónico . *N Engl J Med* 1977; 297 : 1444–1454 [ [PubMed](#) ]
63. Gershengorn HB, Iwashyna TJ, Cooke CR, Scales DC, Kahn JM, Wunsch H. Variación en el uso de cuidados intensivos para adultos con cetoacidosis diabética . *Crit Care Med* 2012; 40 : 2009–2015 [ [artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
64. Reynolds ES. Sobre el tratamiento del coma diabético. *Med Chron* 1891; 14 : 338–340
65. Chadbourne AP. Un caso de coma diabético, tratado por inyección intravenosa de solución salina; muerte. *Boston Med Surg J* 1890; 122 : 623–625
66. Raíz H. El uso de insulina y el abuso de glucosa en el tratamiento del coma diabético. *JAMA* 1945; 127 : 557–563
67. Black AB, Malins JM. Cetosis diabética; una comparación de los resultados de los métodos de tratamiento ortodoxos e intensivos basados en 170 casos consecutivos . *Lancet* 1949; 1 : 56–59 [ [PubMed](#) ]
68. Hockaday TD, Alberti KG. Coma diabético . *Clin Endocrinol Metab* 1972; 1 : 751–788 [ [PubMed](#) ]
69. Alberti KG, Hockaday TD, Turner RC. Pequeñas dosis de insulina intramuscular en el tratamiento del "coma" diabético. *Lancet* 1973; 2 : 515–522 [ [PubMed](#) ]
70. Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. La eficacia de la dosis baja versus la terapia convencional de insulina para el tratamiento de la cetoacidosis diabética . *Ann Intern Med* 1976; 84 : 633–638 [ [PubMed](#) ]
71. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Cetoacidosis diabética: terapia con insulina a dosis bajas por varias vías . *N Engl J Med* 1977; 297 : 238–241 [ [PubMed](#) ]
72. Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Hiperglucemia grave: efectos de la rehidratación sobre los trastornos endocrinos y la concentración de glucosa en sangre . *Diabetes* 1979; 28 : 577–584 [ [PubMed](#) ]
73. Matz R. Manejo del síndrome hiperglucémico hiperosmolar . *Am Fam Physician* 1999; 60 : 1468–1476 [ [PubMed](#) ]
74. Cruz-Caudillo JC, Sabatini S. Síndrome hiperosmolar diabético . *Nephron* 1995; 69 : 201–210 [ [PubMed](#) ]
75. Ennis ED, Stahl EJB, Kreisberg RA. El síndrome de hiperglucemia hiperosmolar . *Diabetes Rev* 1994; 2 : 115–126
76. Arieff AI. Edema cerebral que complica el coma hiperosmolar no cetónico . *Miner Electrolyte Metab* 1986; 12 : 383–389 [ [PubMed](#) ]
77. Arieff AI, Kleeman CR. Estudios sobre mecanismos de edema cerebral en comas diabéticos. Efectos de la hiperglucemia y la rápida disminución de la glucosa en plasma en conejos normales . *J Clin Invest* 1973; 52 : 571–583 [ [artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
78. Halmos PB, Nelson JK, Lowry RC. Coma hiperosmolar no cetoacidótico en la diabetes . *Lancet* 1966; 1 : 675–679 [ [PubMed](#) ]
79. Tripodi A, Branchi A, Chantarangkul V, et al. . Hipercoagulabilidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 detectada mediante un ensayo de generación de trombina . *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31 : 165–172 [ [PubMed](#) ]
80. Grant PJ, Tate GM, Hughes JR, Davies JA, Prentice CR. ¿La hipernatremia favorece la trombosis? *Thromb Res* 1985; 40 : 393–399 [ [PubMed](#) ]
81. Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3ra. ¿Es la diabetes mellitus un factor de riesgo independiente para el tromboembolismo venoso ? : un estudio de casos y controles basado en la población . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29 : 1399–1405 [ [artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
82. Keenan CR, Murin S, White RH. Alto riesgo de tromboembolismo venoso en diabéticos con estado hiperosmolar: comparación con otras enfermedades médicas agudas . *J Thromb Haemost* 2007; 5 : 1185–1190 [ [PubMed](#) ]
83. Banting FG, Mejor CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Extractos pancreáticos en el tratamiento de la diabetes mellitus . *Can Med Assoc J* 1922; 12 : 141–146 [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]

84. Lawrence RD. El tratamiento de los casos desesperados de coma diabético . BMJ1930; 1 : 690–692 [ [artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
85. Singer DL, Drolette ME, Hurwitz D, Freinkel N. La osmolalidad sérica y la glucosa en la madurez tienen diabetes mellitus . Arch Intern Med 1962; 110 : 758–762 [ [PubMed](#) ]
86. 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 : 1541-1552 [ [artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
87. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Asociación Americana de Diabetes. Crisis hiperglucémicas en la diabetes . Diabetes Care 2004; 27 ( Suppl. 1 ): S94 – S102 [ [PubMed](#) ]
88. Butler AM. Coma diabético . N Engl J Med 1950; 243 : 648–659 [ [PubMed](#) ]
89. Lucas CP, Grant N, Daily WJ, Reaven GM. Coma diabético sin cetoacidosis . Lancet1963; 1 : 75–77 [ [PubMed](#) ]
90. Alstead S, Macgregor AG, Girdwood RH, Dunlop DM. Libro de texto de tratamiento médico . Edimburgo, Churchill Livingstone, 1971
91. Gerhardt J. Diabetes mellitus und acetone. Wien Med Presse 1865; 6 : 672. [En alemán]
92. Lépine R. *Le Diabète Sucre* Alcan F, Ed. París, Ancienne Librairie Germer Baillière et Cie, 1909 [en francés]
93. Revillet J. Coma chez une diabétique sans acétonurie. Lyon Med 1914; 122: 817 [en francés]
94. McCaskey G. Un caso de coma diabético fatal sin ácido diacético o beta-oxibutírico. JAMA 1916; 66 : 350–351
95. Bock A, Field Jr H, Adair G. El equilibrio ácido-base en el coma diabético, siendo un estudio de cinco casos tratados con insulina. J Metab Res 1923; 4: 27