

Artículo original

Causas precipitantes de crisis hiperglicémicas agudas en pacientes internados en el Centro Médico Nacional - Hospital Nacional

Precipitating causes of acute hyperglycemic crisis in patients in the Centro Médico Nacional - Hospital Nacional

Verónica Taboada Torres¹ 

Estela Torres de Taboada² 

Américo Ramón Ayala Saucedo² 

¹Universidad Nacional de Itapúa, Facultad de Medicina, Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay.

²Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional-Hospital Nacional, Departamento de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay.

Editor responsable: Ángel Ricardo Rolón . Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional-Hospital Nacional. Itauguá, Paraguay.

Revisor 1: Edgar Augusto Ortega Filártiga . Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional-Centro Médico Nacional. Itauguá, Paraguay.

Revisor 2: Lourdes Isabel Chamorro Vera . Universidad Nacional de Itapúa, Facultad de Medicina. Encarnación, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: las crisis hiperglicémicas agudas son las emergencias endocrinológicas más frecuentes en la práctica clínica y junto a la hipoglucemia se las describe como las complicaciones metabólicas agudas graves del paciente diabético.

Autor de Correspondencia: Verónica Taboada. Universidad Nacional de Itapúa, Facultad de Medicina, Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay. Correo electrónico: veruscatabo@hotmail.com

Artículo recibido: 12 de diciembre de 2023. **Artículo aprobado:** 30 de enero de 2024

 Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de [Licencia de Atribución Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se acredite el origen y la fuente originales.

Como citar este artículo: Taboada Torres V, Torres de Taboada E, Ayala Saucedo AR. Causas precipitantes de crisis hiperglicémicas agudas en pacientes internados en el Centro Médico Nacional - Hospital Nacional. Rev. Nac. (Itauguá). 2024;16(1):027-038.

Objetivo: identificar las causas precipitantes de crisis hiperglicémicas agudas en pacientes internados en el Centro Médico – Hospital Nacional.

Metodología: estudio observacional, descriptivo, de corte transversal de pacientes internados en el Centro Médico Hospital Nacional, durante el periodo de mayo 2021 a octubre del 2023. Los datos fueron obtenidos con la revisión de las fichas clínicas.

Resultados: de los 100 pacientes evaluados, la crisis hiperglicémica aguda más frecuente fue la Cetoacidosis diabética (CAD) 53 %, seguida del Estado hiperosmolar hiperglicémico (EHH) 25 % y el estado mixto 22 %. Los desencadenantes más frecuentes fueron el abandono del tratamiento, debut de la enfermedad e infecciones. La mortalidad global fue del 12 %.

Conclusión: la causa más frecuente de descompensación fueron el abandono del tratamiento, la diabetes *de novo* y procesos infecciosos.

Palabras clave: crisis hiperglicémicas agudas, cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar hiperglicémico, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Introduction: hyperglycemic crises are the most frequent endocrinological emergencies in clinical practice and, along with hypoglycemia, are described as serious acute metabolic complications in diabetic patients.

Objective: to identify the precipitating causes of acute hyperglycemic crisis in hospitalized patients in the Centro Médico Nacional - Hospital National.

Methodology: this was an observational, descriptive, cross-sectional study of patients hospitalized at the Centro Médico Nacional - Hospital National, from May 2021 to October 2023. The data were obtained from a review of the clinical records.

Results: Of the 100 patients evaluated, the most frequent acute hyperglycemic crisis was diabetic ketoacidosis (CAD) 53 %, followed by the hyperglycemic hyperosmolar state (EHH) 25 % and the mixed state 22 %. The most frequent triggers were the abandonment of treatment, disease debut and infections. Global mortality was 12 %.

Conclusion: the most frequent causes of decompensations were abandoning treatment, *novo* diabetes and infectious processes.

Keywords: acute hyperglycemic crisis, diabetic ketoacidosis, hyperglycemic hyperosmolar state, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM), es una enfermedad endócrino metabólica, que se caracteriza por valores de glicemia persistentemente elevados⁽¹⁾. Actualmente a nivel mundial la incidencia aumenta, representando una verdadera epidemia, por lo que constituye un importante problema de salud pública, ya que afecta diferentes órganos y sistemas, generando complicaciones agudas y crónicas⁽²⁾. La alta prevalencia de esta enfermedad en la población, determina que las complicaciones agudas de la enfermedad sean frecuentes en la práctica médica diaria⁽³⁾.

Las complicaciones agudas de la DM son la Cetoacidosis Diabética (CAD) y el Estado Hiperosmolar Hiperglicémico (EHH)⁽⁴⁾, además muchos pacientes se presentan con características clínicas y laboratoriales de ambas entidades, usualmente conocida como Estado Mixto. La fisiopatología de esta última no se conoce bien⁽⁵⁾ pero se describe que puede ocurrir hasta el 30 % de los casos de las crisis hiperglicémicas agudas⁽⁴⁾.

La CAD es la descompensación aguda típica de la DM tipo 1 (DM1); aunque también puede presentarse en pacientes con DM tipo 2 (DM2), en condiciones de estrés importante: cirugías, traumatismo, infecciones, etc^(6,7,8). Se cumplen 3 condiciones para su diagnóstico: hiperglicemia, acidosis metabólica con anión gap elevado y cetosis^(9,10). Para que se produzca, el paciente necesariamente debe presentar un déficit absoluto o relativo de insulina⁽¹⁾.

El EHH es la descompensación aguda más grave en los pacientes con DM2, caracterizado por una glicemia >600 mg/dL y una osmolaridad plasmática >320 mOsm/kg, en ausencia de una cetoacidosis significativa^(11,12). La mayor parte de los estudios realizados son en adultos mayores; sin embargo, se ha reportado un aumento de casos en niños y adolescentes⁽⁵⁾.

No existe una definición clara del Estado Mixto; de hecho, no es aceptada por muchos como una entidad independiente. Sin embargo, los criterios diagnósticos son una superposición de la CAD y el EHH, cumpliendo los criterios de la CAD a la cual se agrega una hiperosmolaridad plasmática >320 mOsm/kg⁽⁵⁾.

Las crisis hiperglicémicas son descompensaciones graves de la DM, son parte de un número importante de internaciones, determinando así un elevado impacto socioeconómico⁽²⁾. Algunas de las causas de las descompensaciones son potencialmente evitables, por lo que conocer, y trabajar en el modo de prevenirlos, constituyen una buena política de salud pública⁽⁴⁾.

El objetivo de este artículo es identificar las causas precipitantes de crisis hiperglicémicas agudas en pacientes internados en el Centro Médico Nacional - Hospital Nacional, en el periodo mayo del 2021 a octubre del 2023.

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio observacional, descriptivo de corte transversal de pacientes internados en el Departamento de Medicina Interna del Centro Médico Nacional-Hospital Nacional, en el periodo de mayo del 2021 a mayo del 2023.

Fueron incluidos pacientes con el diagnóstico de crisis hiperglicémicas aguda internados, con fichas clínicas completas.

Fueron excluidos pacientes con cetoacidosis de causa no diabética y pacientes con fichas clínicas incompletas.

Muestreo

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos que reunieron los criterios de inclusión hasta completar el tamaño de la muestra.

Variables

Las causas precipitantes fueron abandono de tratamiento, infecciones, debut de la enfermedad y otros (definidas como aquellos no pertenecientes a ningún grupo anterior y luego analizadas individualmente; como: fármacos, cirugías, traumatismo).

Otras variables recolectadas fueron: sexo, edad, procedencia, nivel educativo, diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o tipo 2 (DM2), tiempo de enfermedad, regularidad de tratamiento, episodio previo de crisis hiperglicémica aguda, glicemia al ingreso, electrolitos (sodio, potasio, cloro), osmolaridad, anión gap, pH y bicarbonato al ingreso, cuerpos cetónicos en orina simple y estado al alta (vivo, fallecido).

Se consideró CAD a todo paciente con los siguientes hallazgos laboratoriales: glicemia mayor o igual a 250 mg/dL, pH menor de 7,30 o bicarbonato menor a 18 mEq/L y cetonas positivas en orina (3+ o más)⁽⁴⁾.

EHH fueron pacientes con glicemia igual o mayor a 600 mg/dL; osmolaridad sérica igual o mayor a 320, pH mayor a 7,30, bicarbonato superior a 18 mEq/L y ausencia de cetosis significativa (cetonuria 2+ o menos)⁽⁴⁾.

Estado mixto fueron los pacientes que cumplían los criterios de CAD con una osmolaridad sérica igual o mayor a 320⁽⁴⁾.

Reclutamiento

Se revisaron las historias clínicas de pacientes con el diagnóstico de crisis hiperglicémicas agudas internados en el Centro Médico Nacional - Hospital Nacional que reunieron los criterios de inclusión. Se recolectaron datos sobre las variables de interés según el instrumento de recolección de datos.

Tamaño de la muestra

Se utilizó el programa estadístico Epi Info 7. Se espera en un universo de 200 pacientes con estados hiperglicémicos un 70 % de frecuencia de estado hiperosmolar. Para una precisión 5 %. IC 95 %, el tamaño mínimo calculado fue de 100 sujetos.

Análisis de datos

Los datos se registraron en una planilla electrónica *Microsoft Excel*, posteriormente fueron analizadas con Epi Info 7 utilizando estadística descriptiva. Se realizó estadística descriptiva en forma de proporciones para las variables cualitativas y como media y desviación estándar para las continuas.

Aspectos éticos de la investigación

Se respetaron los principios básicos de la Bioética, formulados en la declaración de Helsinki, relacionados con estudios en humanos; así mismo, el protocolo de investigación fue aprobado por Resolución N° 01/2023 del Comité de ética del Centro Médico Nacional-Hospital Nacional.

RESULTADOS

De los 100 pacientes evaluados, que cumplían los criterios para una crisis hiperglicémica aguda, la más frecuente fue la CAD 53 %, seguida del EHH 25 % y el estado mixto 22 %. El sexo más frecuentemente afectado es el masculino 52 %. Comparado a la CAD y al Estado mixto, los pacientes con EHH fueron mayores ($59.6 \pm 13,9$ años). Los pacientes atendidos provenían principalmente del departamento central (68 %). La mortalidad global fue del 12 % (Tabla 1).

Los desencadenantes más frecuentes fueron el abandono del tratamiento 37 %, procesos infecciosos 17 % y debut de la enfermedad 37 %. El proceso infeccioso más frecuente fue la infección de vías urinarias (13 %), seguido de neumonía adquirida en la comunidad (9 %) e infección de piel y partes blandas (9 %) (Tabla 2).

En la CAD hubo mayor predominancia del sexo masculino (52,8 %). El 22,6 % ya había tenido una crisis hiperglicémica anterior y el 7,5 % presento 3 o más eventos previos. El 64 % de los pacientes refirió realizar su tratamiento de forma irregular. Cabe destacar que, de estos pacientes, solamente el 1,8 % completó la educación secundaria, y el 28 % cursó la escuela primaria de forma incompleta. El porcentaje encontrado de analfabetismo de este grupo arrojó una cifra de 26,4 %. El 49 % de los pacientes eran diabéticos tipo 2. Se registró una mortalidad del 11 % para esta complicación.

El 60 % de los pacientes que sufrieron EHH fueron mujeres, de las cuales el 96 % eran portadoras de DM2. El 76 % seguía su tratamiento de forma irregular y la mortalidad fue del 20 %.

Tabla 1: Características clínicas de los pacientes con Crisis hiperglicémicas agudas (n = 100).

	Cetoacidosis diabética (n=53)	Estado hiperosmolar hiperglicémico (n=25)	Estado mixto (n=22)	Total (n=100)	Valor p
Sexo					0.266
F	25 (52.1%)	15 (31.3%)	8 (16.7%)	48	
M	28 (53.8%)	10 (19.2%)	14 (26.9%)	52	
Educación					0.568
Analfabeto	14 (58.3%)	6 (25.0%)	4 (16.7%)	24	
Primaria completa	16 (50.0%)	10 (31.3%)	6 (18.8%)	32	
Primaria incompleta	15 (44.1%)	9 (26.5%)	10 (29.4%)	34	
Secundaria completa	1	0	0	1	
Universitario	7 (77.8%)	0	2 (22.2%)	9	
Tipo de diabetes					<0,001
DM 1	27 (81.8%)	1 (3.0%)	5 (15.2%)	33	
DM 2	26 (38.8%)	24 (35.8%)	17 (25.4%)	67	
Tiempo de enfermedad					0.019
Debut	10 (62.5%)	3 (18.8%)	3 (18.8%)	16	
< 10 años	31 (70.5%)	8 (18.2%)	5 (11.4%)	44	
> 10 años	5 (31.3%)	6 (37.5%)	5 (31.3%)	16	
Desconoce	7 (29.2%)	8 (33.3%)	9 (37.5%)	24	
Tratamiento					0.829
Debut	10 (62.5%)	3 (18.8%)	3 (18.8%)	16	
Irregular	26 (54.2%)	12 (25.0%)	10 (20.8%)	48	
Regular	9 (60.0%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	15	
Sin tratamiento	8 (38.1%)	7 (33.3%)	6 (28.6%)	21	
N° episodios previos					0.044
0	37 (45.7%)	23 (28.4%)	21 (25.9%)	81	
< 2	12 (80.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	15	
2 o mas	4 (100.0%)	0	0	4	
Desencadenante					0.233
Debut	10 (58.8%)	3 (17.6%)	4 (23.5%)	17	
Abandono tratamiento	21 (56.8%)	8 (21.6%)	8 (21.6%)	37	
Infección de piel y partes blandas	4 (44.4%)	1 (11.1%)	4 (44.4%)	9	
Infección de vías urinarias	6 (46.2%)	7 (53.8%)	0	13	
Neumonía adquirida en la comunidad	5 (55.6%)	3 (33.3%)	1 (11.1%)	9	
otro	7 (46.7%)	3 (20.0%)	5 (33.3%)	15	
Abdomen agudo quirúrgico	0	1	0	1	
Absceso dental	1	0	1	2	
Faringoamigdalitis	1	0	1	2	
Farmacodermia	1	0	0	1	
Fármacos	0	1	0	1	
Gastroenteritis aguda	1	0	0	1	
Mucormicosis	0	0	1	1	
No detectado	1	0	1	2	
Pancreatitis aguda	1	0	1	2	
Síndrome coronario agudo	1	0	0	1	
Traumatismo	0	1	0	1	
Estado al alta					0.260
Fallecido	6 (50.0%)	5 (41.7%)	1 (8.3%)	12	
Vivo	47 (53.4%)	20 (22.7%)	21 (23.9%)	88	

El estado mixto, que presenta características de CAD y EHH que se superponen, se presentó mayoritariamente en hombres (63,6 %), donde el 77,3 % tenían DM2. La mortalidad atribuida a esta crisis fue del 4,5 %.

La glicemia más alta al ingreso se obtuvo en el EHH (978.1 ± 334.7 mg/dL), mientras que los valores más bajos se hallaron en la CAD (418.8 ± 106.9 mg/dL). La osmolaridad fue mayor también en el grupo de EHH (354.1 ± 34.5 mOsm/L).

El valor de pH más bajo al ingreso fue en promedio de 7.1 ± 0.14 en el grupo de la CAD. Los valores de bicarbonato más bajos se registraron en el grupo de CAD y estado mixto (8.8 ± 5.2 y 8.491 ± 5.0345 , respectivamente).

Tabla 2: Causas precipitantes de Crisis hiperglicémicas agudas.

	Abandono de tratamiento	Infecciones	Debut de la enfermedad	No detectado	Otros
Cetoacidosis diabética	21	10	18	1	3
Estado hiperosmolar hiperglicémico	8	3	11	0	3
Estado Mixto	8	4	8	1	1
Total	37	17	37	2	7

DISCUSIÓN

La CAD fue la descompensación más frecuente encontrada en este estudio, fue el 53 %. Es descrita como la más frecuente, seguida en algunos casos por EHH y en otros por el estado mixto⁽⁴⁾. Pasquel *et al* estudiaron 1211 pacientes con crisis hiperglicémicas agudas en 2 hospitales universitarios, y encontraron una frecuencia de 38 % CAD, 35 % EHH y 27 % Estado mixto⁽⁵⁾.

Builes-Montañaño *et al* describieron que la mortalidad durante la internación fue 2,56 %⁽⁴⁾, en nuestro estudio sin embargo se registró una mortalidad global de 12 %; uno de los factores que podrían explicar este valor alto es el retraso en acudir a los servicios de salud, llegando los pacientes en estado crítico.

Como ya se describió, las causas precipitantes de crisis hiperglicémicas aguda más frecuentes fueron el abandono del tratamiento 37 %, procesos infecciosos 17 % y debut de la enfermedad 37 %. En el 2 % de los casos, no pudo identificarse algún desencadenante. Esta cifra es baja, comparado a la encontrada en un estudio en Porto Alegre, Brasil que informaba 14,4 %⁽¹³⁾. La incapacidad de encontrar la causa de la descompensación es infrecuente, pero está descrita en algunos estudios retrospectivos⁽¹³⁾.

El estudio de las causas precipitantes es un tema muy estudiado y pareciera ser que la frecuencia es diferente según la localización geográfica⁽⁴⁾. En un estudio colombiano, la causa desencadenante más frecuente fue la infección⁽⁴⁾, mientras que en el estudio hecho en Brasil ocupaba el primer lugar el abandono de tratamiento⁽¹³⁾.

En la CAD se registró una mortalidad de 11 % en este estudio. La mortalidad relacionada al retraso en el diagnóstico, complicaciones o factor precipitante oscila entre 1-10 %⁽¹⁾. Otras literaturas describen una mortalidad del 1 % y aumenta en pacientes mayores a 5%⁽⁸⁾. En un estudio en Damasco la mortalidad fue similar, de 11,3 %⁽⁶⁾.

Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes con CAD reingresa a los 30 días. La CAD recurrente conlleva a un aumento en la mortalidad⁽⁵⁾. Zhong *et al.* reportaron que aquellos pacientes con 3 o más episodios, comparado a los que tienen un solo evento, tuvieron 2 veces mayor riesgo de morir por todas las causas⁽⁵⁾.

El 49 % de los pacientes con CAD era portador de DM2. La causa precipitante más frecuente de CAD en DM2 fue la infección en el 42,3 %, mientras que en los pacientes DM1 la causa más frecuente fue el abandono del tratamiento en el 48 %. Un estudio en Tailandia y Colombia publicaron resultados similares^(8,9).

Independientemente del tipo de DM, la causa precipitante de CAD en el 39,6 % fue por abandono de tratamiento, 33,9 % infecciones y debut de la enfermedad 18,8%. Builes-montaña *et al.* reportaron como principal desencadenante de CAD los procesos infecciosos⁴, mientras que Sierra-Vargas *et al.* obtuvieron resultados similares a nuestro estudio⁽⁹⁾.

La mayor parte de los casos de EHH ocurre en pacientes de edad avanzada con DM2, aunque evidencia reciente sugiere un aumento de los casos en niños y adultos jóvenes⁽¹¹⁾. En nuestro estudio el 4 % ocurrió en DM1, eran menores de 30 años y fue la primera manifestación de la enfermedad.

La mortalidad en el grupo de EHH fue del 20 %. La tasa de mortalidad estimada en algunos estudios alcanza hasta el 20 %, lo cual es 10 veces mayor que la mortalidad por CAD⁽²⁾. La causa precipitante más común fueron los procesos infecciosos 44 %, seguido por abandono del tratamiento en el 32 %. Builes-Montaña *et al.* concluyeron así mismo que el proceso infeccioso fue la causa de descompensación más frecuente⁽⁴⁾.

Los pacientes con Estado mixto tienen la mortalidad más elevada comparado a CAD y EHH⁽⁵⁾; sin embargo, en este estudio tuvo la mortalidad más baja, de 4,5 %. En el 18 % de los pacientes fue la primera manifestación de la enfermedad, y la causa más frecuente fue la infección 36 % y el abandono del tratamiento 36 %. Hay pocos estudios realizados para caracterizar este grupo, por lo cual no existe una definición aceptada de esta población, y muchos autores no están de acuerdo⁽⁵⁾ Pasquel *et al* encontraron en su estudio que 1 de cada 4 pacientes presentaban estado mixto⁽⁵⁾.

La fortaleza del estudio es que ilustra la relevancia que tiene la prevención primaria en esta enfermedad, ya que con buenas políticas de salud pública se podría prevenir un importante número de casos.

Este estudio presenta limitaciones. Debido a que muchas fichas clínicas se encontraban incompletas, se excluyeron un importante número de pacientes, principalmente aquellos que se encontraban entre los fallecidos, por lo que esto afectará indefectiblemente el índice de mortalidad encontrado. Además, muchos pacientes no contaban con análisis de ácido láctico, por lo que se pudieron haber incluido pacientes de forma sesgada. Por último, es probable el sesgo de referencia, ya que los datos se obtuvieron de un solo centro; público y que brinda atención especializada, por lo que los datos no pueden ser extrapolados a la población general.

CONCLUSIÓN

Las causas precipitantes más frecuentes fueron el abandono del tratamiento, las infecciones y la diabetes mellitus *de novo*. Gran porcentaje de los pacientes que abandonaron el tratamiento, tenían escolaridad incompleta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación:

Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la realización de este trabajo.

Disponibilidad de datos y materiales:

El manuscrito contiene toda la evidencia que respalda los hallazgos. Para obtener más información, previa solicitud razonable, el autor correspondiente puede proporcionar detalles más completos y un conjunto de datos.

Declaración de contribución de autores:

Taboada V: conceptualización, diseño metodológico, análisis de datos, redacción y revisión del borrador inicial y versión final.

Torres de Taboada E, Ayala Saucedo A: condujeron la investigación, análisis y curaduría de datos y revisaron la versión final.

Los autores están en pleno conocimiento del contenido final y autorizan su publicación.

REFERENCIAS

1. Mediavilla Bravo JJ. Complicaciones de la diabetes mellitus: diagnóstico y tratamiento. SEMERGEN. 2001; 27(3): 132-145.
2. Capel I, Berges-Raso I. Complicaciones agudas hiperglucémicas e hipoglucémicas. Medicine. 2016;12(18): 1035-42.
3. Aldhaefi M, Aldardeer NF, Alkhani N, Mohammed Alqarni Sh, Alhammad AM, Alshaya AI. Updates in the management of hyperglycemic crisis. Front Clin Diabetes Healthc. 2022;2:820728.
4. Builes-Montaña CE, Chavarriaga A, Ballesteros L, Muñoz M, Medina S, Donado-Gomez JH, *et al.* Characteristics of hyperglycemic crises in an adult population in a teaching hospital in Colombia. J Diabetes Metab Disord. 2018;17(2): 143–148. doi: 10.1007/s40200-018-0353-7.
5. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, Cardona S, Galindo RJ, Fayfman M, *et al.* Clinical outcomes in patients with isolated or combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state: a retrospective, Hospital-Based Cohort Study. Diabetes Care. 2020;43(2): 349–357. doi: 10.2337/dc19-1168.
6. Alourfi Z, Homsy H. Precipitating factors, outcomes, and recurrence of diabetic ketoacidosis at a university hospital in Damascus. Avicenna J Med. 2015;5(1):11-5. doi: 10.4103/2231-0770.148503.
7. Ahuja W, Kumar N, Kumar S, Rizwan A. Precipitating risk factors, clinical presentation, and outcome of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes. Cureus. 2019;11(5):e4789. doi: 10.7759/cureus.4789
8. Charoenpiriya A, Chailurkit L, Ongphiphadhanakul B. Comparisons of biochemical parameters and diabetic ketoacidosis severity in adult patients with type 1 and type 2 diabetes. BMC Endocr Disord. 2022;22(1):7. doi: 10.1186/s12902-021-00922-3.

9. Sierra-Vargas EC, Muñoz-Mejía OA, Zamudio-Burbano MA, Gómez-Corrales JD, Builes-Barrera CA, Román-González A. Cetoacidosis diabética: características epidemiológicas y letalidad en adultos atendidos en un hospital universitario en Colombia. *Iatreia*. 2021;34-(1):7-14. doi: 10.17533/udea.iatreia.63.
10. Peters, AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner J, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium–glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*. September 2015; 38:1687–1693. doi: 10.2337/dc15-0843.
11. Pasquel F, Umpierrez G. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(11): 3124–3131. doi: 10.2337/dc14-0984.
12. Aguirre Espinosa AE, Borja Arias JK, Pozo Arcentales MA, Mendoza Lino BA. Terapéutica de emergencias del síndrome hiperosmolar. *RECIMUNDO*. 2021; 32, 110-119.
13. da Rosa LE, Monteiro C, Piccoli Garcia Sh, Grabinski Bottino L, Luchese Custodio J, Heiden Telo G, *et al*. Precipitating factors of diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes patients at a tertiary hospital: a cross-sectional study with a two-time-period comparison. *Arch Endocrinol Metab*. 202;66(3):335-361. doi: 10.20945/2359-3997000000480.