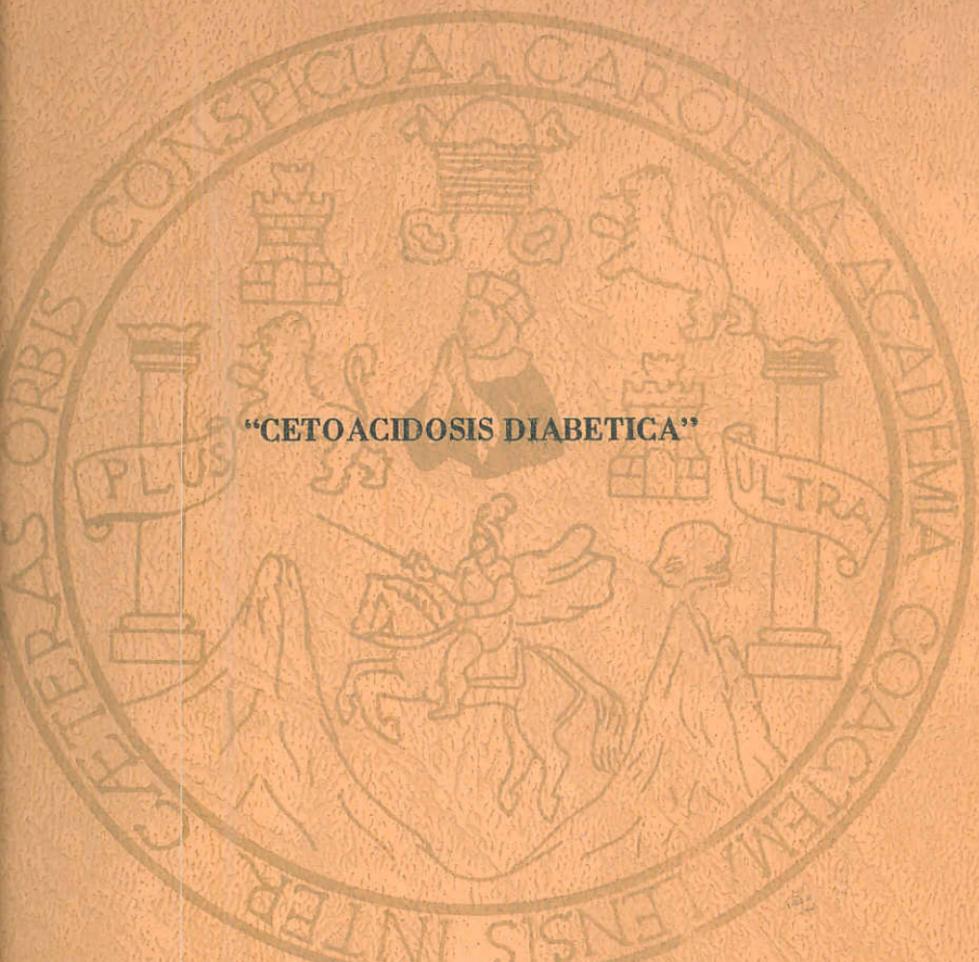


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



**"CETOACIDOSIS DIABETICA"**

**HECTOR AUGUSTO MORA MONTENEGRO**

GUATEMALA, JULIO DE 1980

DUCCION

VOS

ACION DEL PROBLEMA

IFICACION

ION DE LITERATURA

- Generalidades
- Fisiopatología
- Causas Precipitantes
- Signos y Síntomas
- Cuerpos Cetónicos
- Cambios Hormonales
- Sodio
- Potasio
- Fosfatos
- Diagnóstico Diferencial
- Cetoacidosis Alcohólica
- Anormalidades de Enzimas Plasmáticas
- Exámenes de Laboratorio
- Tratamiento
- Complicaciones
- Alteraciones en el Funcionamiento y Estructura del Sistema Nervioso Central

TERIAL Y METODOS

SENTACION DE RESULTADOS

ALISIS DE RESULTADOS

NCLUSIONES

COMENDACIONES

## INTRODUCCION

*La Diabetes Mellitus es una entidad patológica conocida desde tiempos remotos y la CETOACIDOSIS, una de sus principales complicaciones, ha sido tema constante de preocupación e investigación por parte de los científicos del mundo y en especial de aquellos que hacen de la medicina su ocupación diaria. Y es que dicha complicación ha constituido siempre un verdadero reto al médico, quien ante un problema de tal magnitud y difícil solución, lo obliga a emplear toda una gama de recursos encaminados a obtener resultados satisfactorios.*

*Nace de tal manera el interés por efectuar una investigación sobre el tratamiento de 20 pacientes cetoacidóticos en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos, del Hospital General San Juan de Dios de Guatemala, la cual toma carácter retrospectivo por cuanto se efectuó del mes de agosto de 1977 al mes de enero de 1980.*

*Es incluida también una revisión bibliográfica del tema en cuestión, la cual reúne una información variada sobre el mismo.*

*Se persigue con este estudio conocer la atención que ha tenido hasta la fecha este tipo de paciente en el hospital citado, con el fin de recopilar la información necesaria que permita obtener conclusiones y elementos de juicio que contribuyan al refinamiento del diagnóstico y mejoramiento del plan terapéutico de la persona afectada.*

## OBJETIVOS

### OBJETIVOS GENERALES:

- 1.- *Obtener por medio de esta investigación los elementos de juicio indispensables que permitan al médico en general, refinar el diagnóstico y tratamiento del paciente afectado de cetoacidosis diabética.*

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.- *Conocer el sexo y grupo etario más afectado en los pacientes investigados.*
- 2.- *Conocer la etiopatogenia y fisiopatología de la complicación cetoacidótica.*
- 3.- *Demostrar el papel que juegan los procesos infecciosos como factores desencadenantes de cetoacidosis diabética.*
- 4.- *Establecer el empleo de medidas y técnicas de diagnóstico clínico que sean de fácil aplicación en nuestro medio.*
- 5.- *Conocer la sintomatología, signología y cambios de laboratorio que se suceden en este problema.*
- 6.- *Dar a conocer el diagnóstico diferencial de la cetoacidosis diabética.*
- 7.- *Establecer y unificar criterios de tratamiento.*
- 8.- *Dar a conocer una revisión bibliográfica actualizada sobre cetoacidosis diabética.*

## **DEFINICION DEL PROBLEMA**

*“REVISION RETROSPECTIVA DE 20 CASOS DE CETO-ACIDOSIS DIABETICA, ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE ADULTOS, DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, DE GUATEMALA”.*

## JUSTIFICACION

Representando la cetoacidosis diabética una de las complicaciones agudas que requieren un cuidado intensivo entre la extensa gama de problemas patológicos que afectan a la humanidad, se consideró conveniente efectuar este estudio, con el fin de contribuir aunque sea en una mínima parte al mejoramiento de la atención del paciente cetoacidótico en nuestro medio.

Pretende esta investigación, dar a conocer al médico nacional un documento que aunque no contenga información sofisticada, sí ofrezca claridad y directrices prácticas para encarar el problema.

Sabidos estamos de la falta de muchos recursos que afecta la práctica de la medicina en Guatemala, más eso no debe impedir que, al menos teóricamente, estemos actualizados en cuanto a los regímenes terapéuticos para cualquier enfermedad. Es éste uno de los objetivos primordiales de nuestro trabajo y una de sus justificaciones.

El hecho de no haber encontrado realizada en el Hospital General San Juan de Dios, una investigación reciente sobre el tema que nos ocupa, fue uno de los factores que también nos impulsó a la realización de la presente, pretendiendo con ello dar a conocer el tratamiento aplicado a cada uno de los afectados y lograr a través de ello una mejora en el tratamiento de casos futuros.

# REVISION DE LITERATURA

## GENERALIDADES

Las llamadas complicaciones diabéticas parecen estar relacionadas principalmente con la insuficiente utilización de glucosa y las consiguientes anomalías del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas, proteínas, minerales y vitaminas. La principal manifestación aguda es la cetoacidosis, mientras que las manifestaciones crónicas incluyen las anormalidades cardiovasculares, renales, retinianas, nerviosas y dérmicas (50/o).

El paciente diabético está sujeto a una serie de situaciones que ponen en peligro su vida. Durante el curso de su enfermedad puede experimentar situaciones muy variadas que, agrupadas todas bajo el epígrafe de "comas diabéticos", tienen implicaciones y pronóstico muy reservados.

Gracias a los adelantos recientes hemos podido proporcionar al paciente diabético un tratamiento más promisorio y efectivo en cuanto a las perspectivas de sobrevida y prevención. Sin embargo, a pesar de ello, los comas siguen presentándose y siguiendo en muchos casos un curso letal.

Hay tres grandes comas que pueden llegar a presentarse en todo paciente diabético:

- COMA CETOACIDOTICO
- COMA HIPOGLICEMICO
- COMA HIPEROSMOLAR HIPERGLICEMICO NO CETOSICO

El médico en la práctica diaria tiene que enfrentarse con todo su armamento profesional a la CETOACIDOSIS, y por ello es imprescindible un conocimiento más exacto de este tipo de

complicación y sobre todo lo concerniente a su manejo y a medidas profilácticas que pueden ser aplicadas.(5,11,21)

En condiciones normales de alimentación, la ingestión de dieta con carbohidratos, proteínas y grasas incrementa los niveles de insulina circulante, la cual estimula una serie de procesos anabólicos que resultan en un almacenamiento de glucosa, aminoácidos y grasas en varios tejidos. En estado de ayuno los niveles de insulina circulante son bajos y la ausencia de alimentos mientras continúan las necesidades calóricas, induce a procesos catabólicos con los cuales los niveles de glucosa son mantenidos. Inicialmente esta glucosa es obtenida de glucogenólisis, pero estas reservas son rápidamente depletadas. Dentro de 24 horas el volumen necesario de glucosa es suplida por gluconeogénesis, utilizando esqueletos de carbono derivados de proteólisis y lipólisis.

Así la gluconeogénesis sigue adelante, elevando los niveles circulantes de glucosa e insulina e inhibiendo el excesivo catabolismo. Pero la cetoacidosis produce una serie de situaciones que alteran ese equilibrio conseguido en personas diabéticas, las cuales pasamos a considerar a continuación.(5,18,31)

## FISIOPATOLOGIA

Una exposición sobre cetoacidosis sería incompleta sin una revisión anterior de su patogénesis.

Hay acuerdo casi unánime en definir que la cetoacidosis e hiperglicemia sobrevienen cuando hay una deficiencia de insulina, con un relativo o absoluto incremento en la concentración de glucagón.

La deficiencia de insulina resulta en un decremento en el empleo de glucosa y en un aumento en la liberación de precursores glucogénicos y ácidos grasos libres por los tejidos periféricos. Las vías para la gluconeogénesis hepática son activadas y la

extracción de substratos glucogénicos es más eficiente.(18)

Las bases patogénicas sobre las que se asienta el coma cetoacidótico son:

- Incremento de actividad lipolítica en tejido graso, con aumento en la producción de ácidos grasos libres, aumento plasmático de los mismos y por lo tanto aumento de la oferta de éstos al hepatocito.
- Aumento en la producción hepática de cuerpos cetónicos, que supera la capacidad de utilización de los mismos en los tejidos que poseen un sistema enzimático adecuado.
- Aumento en la liberación de glucosa en el hígado, lo cual, junto con la menor utilización periférica de la misma, contribuye a aumentar la glicemia.

La ausencia de actividad insulínica en el adipocito, determina una disminución de la utilización de la glucosa en el mismo, lo que reduce la actividad lipolítica mediada por la lipasa, desdoblándose triglicéridos y ácidos grasos libres, que alcanzan concentraciones plasmáticas superiores a 0.8 mEq/litro. Por falta de un aporte adecuado de glicerol (procedente de la glucólisis), no pueden resintetizarse triglicéridos. Esta anomalía metabólica se ve además favorecida por el aumento circulante de las hormonas activadoras de la lipólisis: Catecolaminas, cortisol, somatotropina u hormona del crecimiento y glucagón. Especialmente a esta última es a la que, como veremos a continuación, se le ha atribuido un papel e importancia cada vez mayor.

Los ácidos grasos libres del tejido adiposo representan el primer substrato para la formación de cuerpos cetónicos y son absolutamente requeridos si un rápido grado de cetogénesis se desarrolla. Sin embargo, los ácidos grasos tomados por el hígado son ampliamente reesterificados y almacenados como triglicéridos hepáticos o transportados posteriormente dentro de la circulación como lipoproteínas de muy baja densidad, a menos que la

maquinaria hepática de la oxidación de ácidos grasos sea activada.

Mientras que la liberación de ácidos grasos es considerada por mediación directa de la deficiencia de insulina, por otro lado parece ser que la oxidación de ácidos grasos en el hígado y por lo tanto los mecanismos de cetogénesis, son primariamente inducidos por el glucagón.(12,18,31)

La deficiencia de insulina altera el metabolismo periférico, favoreciendo la cetogénesis, pudiendo también activar las otras vías cetogénicas a nivel hepático. La cetogénesis hepática es regulada por el grado de transporte de ácidos grasos libres a través de la membrana mitocondrial y su subsecuente B-oxidación.

El aumento de la capacidad hepática para la producción de cetona en la cetoacidosis, es debido a la activación o actividad aumentada de la CARNITINA ACILTRANSFERASA, el sistema enzimático responsable de la captación mitocondrial de los ácidos grasos.(18)

#### EL PAPEL DEL HIGADO EN LA CETOACIDOSIS DIABETICA:

Como hemos podido observar, la falta o ausencia de insulina repercute de manera notable a nivel hepático. La cetoacidosis en el hígado va acompañada de:

- Aumento en la captación de ácidos grasos y aminoácidos, con disminución de la capacidad de glucosa.
- Disminución de la lipogénesis.
- Aumento de la cetogénesis.
- Aumento de la glucogénesis.
- Aumento en la glucogenólisis.
- Aumento en la liberación intravascular de glucosa y cetona (éste como resultado de los incisos citados anteriormente).(31)

En el hepatocito los ácidos grasos libres son en parte aprovechados para la resíntesis de triglicéridos, y en parte oxidados, produciéndose elevadas cantidades de acetil Co. A. (6)

La acetil Co. A ocupa un punto central en varias de las reacciones anteriores, puesto que es un intermediario común al metabolismo de: ACIDOS GRASOS, GLUCOSA, AMINOACIDOS.

Su utilización se realiza por tres vías principales:

- Condensación con oxalacetato para formar citrato y oxidación en el ciclo de Krebs.
- Condensación de dos moléculas de acetil Co. A, para formar aceto acetil Co. A, precursor de acetoacetato.
- Síntesis de ácidos grasos a partir de la acetil Co. A, a través de la malonil Co. A.(31)

En la cetoacidosis hay un aumento en la conversión de acetil Co. A en acetoacetato. Esto es atribuible en parte a las elevadas cantidades de acetil Co. A que no pueden entrar en el ciclo de Krebs por el fallo de la insulina (ésta facilita el aprovechamiento de la glucosa y la entrada de acetil Co. A en el ciclo de Krebs).

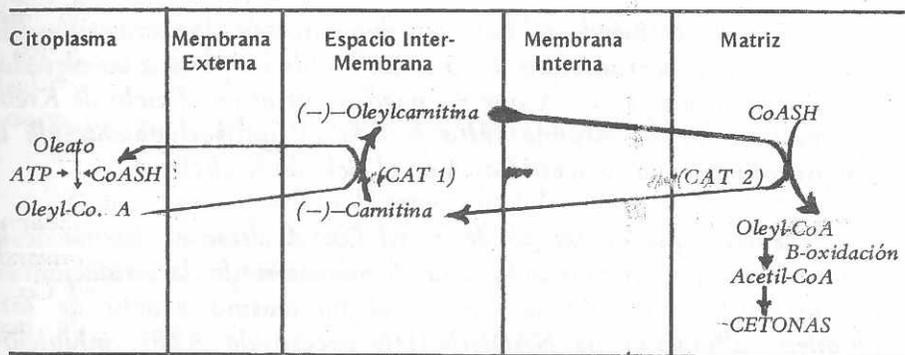
Parece que el exceso de acetil Co. A altera el sistema de la citrato sintetasa, ocasionando una disminución de la oxidación en el ciclo de Krebs. No se conoce el mecanismo exacto de este bloqueo: alteración de NADH/NAD?, exceso de ATP?, inhibición por graso acil derivados?

La cetogénesis se encuentra directamente relacionada con la concentración de acetil Co. A mitocondrial y con el nivel de Co. A mitocondrial libre. Cuando por oxidación de ácidos grasos libres hay escasez de Co. A libre en las mitocondrias, se activa la acetil Co. A tiolasa y entonces dos moléculas de acetil Co. A forman acetoacetil Co. A, a partir de la cual se generan los cuerpos cetónicos.

## GLUCAGON:

Este favorece la acción de la carnitina aciltransferasa, sistema de enzimas responsables del transporte de ácidos grasos dentro de las mitocondrias, después que ellos han sido primariamente esterificados con Co. A.

La carnitina aciltransferasa 1, esterifica grasa acil Co. A, a grasa acilcarnitina, la cual entonces atraviesa la membrana interna con una reacción reversible que ocurre internamente bajo la influencia de la enzima carnitina aciltransferasa 2. En condiciones normales, la aciltransferasa 1 es inactivada por la malonil Co. A y como consecuencia los ácidos grasos de cadena larga no llegan a ser B-oxidados, impidiendo la formación de cuerpos cetónicos. (ver figura siguiente).



El sistema Carnitina Aciltransferasa para la transferencia de ácidos grasos de cadena larga, dentro de las mitocondrias.

CAT 1 = Carnitina Aciltransferasa 1

CAT 2 = Carnitina Aciltransferasa 2

Durante la inanición o en estado de diabetes incontrolada, el sistema es activado. Bajo esas circunstancias el grado de cetogénesis es determinado en primer lugar por la concentración de ácidos grasos libres.

El mecanismo por el cual el glucagón activa el transporte, es doble:

- El glucagón causa un rápido descenso en la malonyl Co. A contenida en el hígado. La malonyl Co. A es el primer intermediario de la síntesis de ácidos grasos de glucosa, es en extremo poderoso competidor inhibidor de la carnitina aciltransferasa 1, y este cae en su concentración, lo que puede iniciar el proceso cetogénico.
- El glucagón causa un aumento en la concentración hepática de carnitina, la cual entonces empuja la reacción hacia la formación de grasa acilcarnitina, por acción de masa. Cuando hay concentración aumentada de ácidos grasos en plasma e hígado, esto sobresaturará las vías de oxidación y esterificación, dando como resultado hígado graso e hipertrigliceridemia, así como cetoacidosis.

Sintetizando, la cetogénesis resulta como una consecuencia de lipólisis desenfrenada, en conjunción con una conversión hepática incrementada de los ácidos grasos libres en acetil Co. A. La formación de las cetonas primarias (acetoacetato) de acetil Co. A, es así mismo acelerada.

El acetoacetato puede ser descarboxilado a acetona o reducido a B-hidroxi-butilato. Normalmente la relación B-hidroxi-butilato acetoacetato (B/A) es de 3:1. En acidosis ésta razón es incrementada entre 6 y 12:1 (tasas sobre 30:1, han sido reportadas). Como una regla de guía, cuando el pH sanguíneo arterial es menor de 7.1, la proporción B/A debería ser cuando menos de 6:1. Esto llega a ser clínicamente importante cuando las medidas cuantitativas de acetona plasmática, no son disponibles de inmediato, o sus

resultados son retardados y el clínico debe fiarse de tabletas de nitroprusiato sódico, que dan un dato cuali-cuantitativo.

La sobreproducción de ácido B-hidroxi-butírico y acetoacético, son primariamente los responsables de la cetoacidosis. Esos ácidos grasos de cadena corta son ácidos orgánicos muy fuertes, que disocian completamente el pH corporal, produciendo cada anión de cetoácido un miliequivalente de hidrógeno.

La acidosis resulta cuando la base corporal de "buffer" es reducida y la compensación respiratoria es incapaz de mantener un pH normal. Ordinariamente las cetonas son usadas por tejidos periféricos (esqueleto, cerebro y músculo), regenerando bicarbonato. Así se compensan las pérdidas de bicarbonato que ocurren al tiempo que los ácidos son producidos.

Se ha observado que la hipercetonuria es debida a una disminución del uso de cetonas en los tejidos periféricos, pero también a un incremento en su producción. Debe de recordarse que se pueden restringir los efectos de las cetonas evitando la liberación de alanina y quizá de otros aminoácidos, minimizando por ende el balance nitrogenado negativo. (12,18)

La mayor complicación resultante de la formación de cuerpos cetónicos es la acidosis, siendo la responsable de un signo clásico de la cetoacidosis diabética como es la respiración de Kussmaul, mediante rápidas y profundas respiraciones que compensan la acidosis, bajando la presión del CO<sub>2</sub> arterial. Cuando el pH está en 7.1, el paciente puede perder energía respiratoria y la respiración compensatoria de Kussmaul puede entonces desaparecer.

Otro signo clásico de cetoacidosis diabética, del cual es responsable la acetona, es el aliento a manzana. Puede no ser prominente en quienes la producción de acetona es marcadamente desviada a B-hidroxi-butirato.

La acidosis puede tener un efecto inotrópico negativo. En la cetoacidosis diabética el estado neurológico puede variar del coma profundo a un estado de alerta. Muchos pacientes están conscientes cuando son vistos por primera vez. Los niveles de conciencia se correlacionan pobremente con las manifestaciones de daño metabólico (acidosis, cetonuria, cetonemia, hiperglicemia).

El pródromo de polidipsia y poliuria puede presentarse unas pocas semanas, ocasionalmente un mes, antes de que el paciente se presente en la emergencia de un hospital. Muchos sufren dolor abdominal y pueden tener distensión gástrica. El conocimiento de este cuadro puede ayudar a evitar una intervención quirúrgica innecesaria.

Aunque una mayoría de pacientes diabéticos no tienen infección demostrable, ésta debiera de ser buscada en todos los casos. Frecuentemente la temperatura es el signo más elocuente de infección. Si ésta se encuentra alta, una vigorosa investigación de posible infección debiera ser realizada. Muchos pacientes con cetoacidosis diabética tiene leucocitosis, usualmente de 15000 a 20000, algunas veces tan alta como 90000, con una desviación hacia la izquierda. Reacción leucemoide es observada en acidosis intensa.

Como los triglicéridos están aumentados, el suero puede presentarse cremoso, probablemente debido en parte al fallo en la activación de la lipoproteinlipasa, resultante de la deficiencia de insulina.

La hiperglicemia es principalmente debida a la ACELERACION DE GLUCONEOGENESIS HEPATICA Y DECREMENTO EN SU UTILIZACION PERIFERICA. Esto da como resultado una severa glucosuria con una pérdida obligatoria de agua de alrededor de 7 litros, acompañada por severa depleción electrolítica.

Aunque son varios los electrolitos que se pierden, dos

iones, el Potasio y el Fósforo merecen particular atención. Debiera ser notado que aunque los niveles de potasio sérico pueden ser encontrados altos, el potasio corporal total está siempre disminuído, muchas veces con severidad. La elevación del potasio sérico puede ser debida a varios factores, incluyendo catabolismo tisular acelerado y un cambio de este catión dentro del espacio extracelular, por iones de hidrógeno.

Más adelante discutiremos algunos puntos que son importantes y que por su alteración en la cetoacidosis merecen alguna consideración.(5,12,18,31)

### CAUSAS PRECIPITANTES DE CETOACIDOSIS DIABETICA

Entre los factores precipitantes de cetoacidosis diabética se encuentran:

- Carencia de insulina (disminución de la dosis o aumento de requerimientos).
- Infecciones
- Stress emocional
- Anestesia, cirugía, trauma y diálisis peritoneal
- Pancreatitis aguda
- Infarto del miocardio
- Desequilibrio hidroelectrolítico
- Embarazo, hipertiroidismo

La cetoacidosis diabética puede desarrollarse en cualquier paciente con Diabetes Mellitus, pero es común y de rápida evolución en la de comienzo juvenil. Puede ser una rara complicación en los pacientes diabéticos quienes reciben tratamiento con Diazóxido I.V. y altas dosis de Difenilhidantoína o, en el más frecuente de los casos, altas dosis de esteroides.(11,27,31)

Los diuréticos tiazídicos pueden ocasionar hiperglicemia y pancreatitis. Lo primero agravaría la diabetes sacarina

preexistente, efecto que se ha atribuído a inhibición de la liberación de insulina pancreática o al bloqueo de la utilización de la glucosa periférica. Pero el mecanismo de la acción hiperglicémica es dudoso y quizá existan otros factores. El trastorno del metabolismo de los carbohidratos es frecuente y probablemente no tiene relación con la pancreatitis aguda, reacción mucho más rara de toxicidad de las tiazidas.(5,11)

Es más corriente en hombres que en mujeres y se presenta por lo general en pacientes en quienes ya ha sido diagnosticada la diabetes. La causa inicial de la descompensación cetoacidótica, reside en un desequilibrio entre la disponibilidad y las necesidades de insulina. Esta última circunstancia se presenta en una serie de situaciones (enumeradas anteriormente), que condicionan un aumento de secreción de hormonas contra-insulares (catecolaminas, glucagón y cortisol). Todo lo anterior da como resultado un imbalance en el débil equilibrio que la persona diabética suele mantener.

Las enfermedades y los problemas psicológicos son al parecer los factores que contribuyen más a la cetoacidosis.(11) La susceptibilidad que tiene el paciente diabético a tener infecciones, hace que éstas ocupen lugar primordial en su patología. Las infecciones urinarias, las cutáneas y las pulmonares son las que con más frecuencia se presentan.(10)

Las situaciones emocionales pueden abarcar hasta instintos suicidas omitiendo la insulina, aunque es probable que estas personas gravemente afectadas emocionalmente, prefieran el "suicidio hipoglicémico". La omisión por negligencia también entraría en este tipo de situaciones.

Debe tomarse en cuenta también que prácticamente toda situación que provoque un imbalance hormonal, condiciona a este tipo de complicación.(5,21,31,11,12)

Factores desencadenantes como el accidente cerebrovascular, infarto del miocardio, traumatismo y stress quirúrgico, se acompañan de aumentos circunstanciales de glucagón y catecolaminas. Situaciones como embarazo, tirotoxicosis e hipersuprarrenocorticismo, condicionan a un aumento en las necesidades de insulina.

La producción de anticuerpos anti-insulínicos y con ello la aparición de resistencia a la hormona, han sido consideradas como un factor clave en la producción de cetoacidosis.

Es también importante mencionar que el alcohol es metabolizado en el hígado hasta acetato, el que es liberado para ser metabolizado después por los tejidos periféricos. Por lo tanto el alcohol puede determinar una tasa de producción de acetato por el hígado durante el ayuno, particularmente en los diabéticos con insuficiencia insulínica, y puede producirse cetoacidosis grave con grados variables de hiperglicemia.(2,5,6,31)

## SIGNOS Y SINTOMAS

### MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA CETOSIS:

- El paciente en descompensación cetoacidótica suele presentar inicialmente anorexia, náusea, vómitos y dolor abdominal. El paciente que se sabe diabético, suele reconocer la existencia de una descompensación ante tales síntomas.
- Puede llegar a establecerse erróneamente el diagnóstico de un proceso patológico digestivo, llegando en algunos casos a creerse en un abdomen agudo quirúrgico, máxime si hay leucocitosis.
- Puede presentarse un paciente alerta o desorientado, confuso, estuporoso o en coma. El grado de afección de la conciencia es variable y no guarda relación estricta con la intensidad de la cetosis.(22,5,12,11)

- El aliento a fruta o manzana eliminado en el aire espirado, fácilmente llaman la atención.(22,5,12,11)
- Pueden haber signos de deshidratación (pliegue cutáneo, sequedad de mucosas, hipotonía de globos oculares).(2,5,6,22)
- La hipovolemia y el shock pueden dominar el cuadro (taquicardia y tendencia a la hipotensión). La piel está seca y caliente.(22)
- La respiración profunda tipo Kussmaul, aparece cuando el pH desciende a 7.2, por estímulos de los centros respiratorios.(2,4,5,6,11,12)
- La fascies enrojecida es común.(2,4,5,6)
- La depresión del tono muscular (si hay hipokalemia) puede ser notable.

Dado que el coma diabético puede ser precipitado por varias causas no diabéticas y al mismo tiempo simular otro tipo de enfermedades, deberán tenerse presentes algunos aspectos importantes en el examen físico. El dolor abdominal es un hallazgo constante al cual no se le ha encontrado ninguna explicación. Grave problema radica en que una causa abdominal urgente puede ser el origen del coma diabético y coexistir con él.

La hepatomegalia en el diabético no es rara; generalmente acompaña a la diabetes prolongada y sin control. El hígado generalmente presenta infiltración grasa y la ocasional sensibilidad obedece a distensión de la cápsula. Debe considerarse que los hallazgos pulmonares pueden simular al principio signos de patología pulmonar primaria, como puede suceder con los estertores secundarios a la deshidratación. El examen pulmonar debe repetirse una vez el paciente esté hidratado. El paciente también puede presentar frotos pleurales y pleuro-pericárdicos, que mejoran con el tratamiento.

El electrocardiograma puede presentar cambios secundarios transitorios del segmento ST, compatibles con pericarditis, pero

desaparecen después de la hidratación. Deben ser buscados hasta donde sea posible, focos de sepsis o infección, especialmente en el tracto urinario. El accidente cerebro vascular y el infarto del miocardio deben ser siempre considerados, ya que causan en determinado momento un problema diagnóstico.

La temperatura por lo regular es subnormal. Si está elevada o, incluso, es normal, debe hacer pensar en infección.(4,20,23,27)

### CUERPOS CETONICOS:

En la Diabetes Mellitus, la falta (o falta relativa) de insulina probablemente afecta al tejido adiposo más que a cualquier otro, dada la gran sensibilidad de tal tejido a la misma. Como resultado de la falta de utilización de glucosa, los ácidos grasos libres son liberados en cantidades que elevan el nivel plasmático de los mismos, más de dos veces que el de los sujetos normales en ayunas. También ocurren muchos cambios en la actividad de las enzimas dentro del hígado, que acrecientan la tasa de gluconeogénesis y el transporte de la glucosa a la sangre, a pesar de los niveles altos de glucosa circulante.(18,22,17,11)

El hígado produce cantidades considerables de acetoacetato y B-hidroxibutirato que pasan por difusión a la sangre. El acetoacetato experimenta continuamente descarboxilación espontánea para dar acetona. Estas tres sustancias se conocen colectivamente como cuerpos cetónicos o cetonas.

En condiciones normales más del 50% del desdoblamiento inicial de ácidos grasos tiene lugar en el hígado. Sin embargo, el hígado está muy lejos de emplear esta cantidad de ácidos grasos en su metabolismo intrínseco. Después de fabricar acetyl Co. A por división de las cadenas de los ácidos grasos, combina dos moléculas de acetyl Co. A para obtener una de ácido acetoacético.

Este ácido acetoacético difunde libremente a través de las

membranas celulares del hígado y es llevado por la sangre hasta los demás tejidos. Allí, también por difusión, penetra en las células donde se producen las reacciones inversas, con formación de dos moléculas de acetyl Co. A. Estas ingresan en el ciclo de Krebs y producen energía.

En condiciones normales, el transporte por la sangre del ácido acetoacético es tan rápido, que la concentración plasmática total de este cuerpo no suele pasar de 3 mg. por 100 ml. Sin embargo y a pesar de esta concentración tan baja, así se transportan enormes cantidades de ácido acetoacético, como se transportan grandes cantidades de ácidos grasos libres. Es posible que esta característica se deba a la liposolubilidad de esos cuerpos, que les permite difundirse fácilmente a través de membranas celulares.(14)

Las concentraciones totales de cuerpos cetónicos en la sangre no exceden normalmente de 1 mg., siendo su pérdida por la orina menor de 1 mg/24 hr.

Cantidades más altas que las normales, presentes en la sangre o en la orina, constituyen la cetonemia (hipercetonemia) o la cetonuria, respectivamente. A la situación global se le llama cetosis.

Los ácidos acetoacético y B-hidroxibutírico son moderadamente fuertes y son amortiguados cuando se encuentran en la sangre o en los tejidos. Sin embargo, su excreción continua en cantidades grandes, acarrea cierta pérdida del catión amortiguador (a pesar de la producción de amoníaco por los riñones), la cual empobrece progresivamente la reserva alcalina, causando cetoacidosis. Esto puede ser mortal en la Diabetes Mellitus no controlada.(4,25,18)

Cuando los carbohidratos no son utilizados para lograr energía, prácticamente toda la energía del cuerpo ha de provenir

del metabolismo de las grasas.

Diversas respuestas hormonales, como el aumento de secreción de corticotropina por la adenohipófisis, el aumento de secreción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal y la disminución de insulina por el páncreas, estimulan las salidas de ácidos grasos desde los depósitos lípidos. En consecuencia, el hígado dispone de cantidades enormes de grasa para desintegrarla en ácido acetoacético. Este, a su vez, sale del hígado para ir a las células. Sin embargo, las células pueden oxidar únicamente una cantidad limitada, por dos razones:

- El ácido acetoacético sólo puede oxidarse paralelamente a la formación tisular de fosfato de adenosina, para iniciar las reacciones oxidativas.
- Cuando faltan carbohidratos intermediarios en la serie glucolítica, disminuye la actividad de la liasa de citrato (una de las enzimas importantes de limitación de velocidad, que regulan el ciclo de Krebs), responsable principalmente del desdoblamiento del ácido acetoacético.(14)

Por lo tanto, a consecuencia de este límite y de la salida simultánea de enormes cantidades de ácido acetoacético desde el hígado, la concentración sanguínea del ácido, a veces se eleva hasta 30 veces el valor normal, originando una acidosis extrema.

En los líquidos corporales el ácido acetoacético se transforma fácilmente en B-hidroxibutírico y acetona. Estas dos sustancias, como el ácido acetoacético mismo, reciben el nombre de CUERPOS CETONICOS. Los análisis clínicos que miden su concentración total se emplean a menudo para conocer el grado de cetosis de un organismo. El ácido B-hidroxibutírico tiene casi las mismas propiedades que el ácido acetoacético; en cambio la acetona es un cuerpo volátil que se elimina en pequeñas cantidades por el pulmón y comunica al aire expirado un olor característico, que constituye un medio

diagnóstico de la cetosis.(25,26) Al parecer, el nivel de cetonas plasmáticas reflejan más satisfactoriamente la insuficiencia de la regulación diabética, que los niveles de glucemia o ácidos grasos libres, que pueden ser normales en presencia de hiperketonemia. La consecuencia metabólica de la acumulación de acetoacetato y B-hidroxibutirato, es un descenso del pH.

El aumento de iones hidrógeno procedentes de ácidos orgánicos, hace virar el sistema del bicarbonato a la izquierda y el resultado es la producción de más ácido carbónico y dióxido de carbono. La baja en el pH y el aumento del CO<sub>2</sub>, estimulan al centro respiratorio, incrementando su actividad que se caracteriza por una respiración muy profunda y rápida (respiración de Kussmaul), que no se presenta cuando el pH es mayor de 7.2

La concentración de acetona plasmática puede permanecer elevada tanto como 42 horas después de que la glucosa, el B-hidroxibutirato y las concentraciones acetoacetato, retornan a lo normal. Esto probablemente explica la cetonemia persistente que ha sido observada por muchos días después de un tratamiento desde otros puntos de vista satisfactorio.

Un motivo de error en el diagnóstico de cetonemia y cetonuria, con el empleo de nitroprusiato como reactivo, es que no reacciona con B-hidroxibutirato. Aún si las concentraciones de acetona son 3 ó 4 veces mayores que las de acetoacetato (como la acetona es solamente un veinteavo de reactivo), más del 80% del color de la reacción es debido de todos modos sólo al acetoacetato.

Cuando la relación B-hidroxibutirato/acetoacetato favorece al numerador, o cuando el B-hidroxibutirato es la cetona primaria o exclusiva, la intensidad de las reacciones pueden mostrar solamente trazas o ser débilmente positivas en presencia de acidosis metabólica severa.(18) Tal información puede ser errónea y guiar a una pobre estimación de cetoacidosis o a un diagnóstico

equivocado de acidosis láctica, particularmente si la asociación con la hiperglicemia es modesta. Es también posible que la proporción B-hidroxibutirato/acetoacetato (B/A) pueda ser cambiada hacia B-hidroxibutirato, debido a una reacción intracelular del estado de óxido-reducción, tal como se ve en la acidosis láctica, que es el resultado de un flujo bajo e hipoxia tisular o del uso de fenformina. De todo lo anterior se colige que éstas pruebas pueden relacionarse pobremente con el grado de cetonemia.(18)

Después de instituido el tratamiento con insulina, la concentración de B-hidroxibutirato se deprime prontamente, mientras que la de acetoacetato permanece sin cambios o aún puede incrementarse un poco.(18)

## CAMBIOS HORMONALES

Que las anormalidades metabólicas que se desarrollan en la cetoacidosis diabética son debidas exclusivamente a la deficiencia de insulina, es una aseveración sostenida por largo tiempo. La hipótesis anterior ha sido discutida y se ha postulado que la cetoacidosis diabética es un desorden bi-hormonal que envuelve tanto al glucagón como a la insulina. En este caso las anormalidades metabólicas que se encuentran en la diabetes y en la cetoacidosis, reflejarían cambios en la concentración de ambas hormonas.

Las acciones metabólicas del glucagón y de la insulina, son diametralmente opuestas, y sus concentraciones cambian de manera recíproca; así que la deficiencia de insulina se acompaña inevitablemente de un exceso de glucagón. Es entonces difícil aceptar que las alteraciones metabólicas sean debidas al cambio de la secreción de ambas hormonas o como consecuencia de deficiencia de insulina sola.

Hay una pequeña duda sobre que el glucagón pueda directamente alterar las vías hepáticas de gluconeogénesis y cetogénesis. Un mayor papel del glucagón en la cetoacidosis

diabética, es respaldado por estudios de pacientes diabéticos en quienes se desarrolló hiperglicemia e hipercetonemia después de retirar la insulina y se encontró que estos trastornos fueron atenuados por somatostatina, un péptido conocido que inhibe la secreción del glucagón.(2,18,31) En adición, los ácidos grasos libres plasmáticos declinaron, sugiriendo que el glucagón fue también responsable de algunos de los cambios metabólicos periféricos de la diabetes. Se trata de otra evidencia que implica al glucagón en la movilización rápida de los depósitos de grasa y proteína en la diabetes incontrolada. Esto no está completamente comprobado ya que muchos estudios indican que la infusión de ésta enzima, produce sólo concentraciones dentro del grado fisiológico, ocasionando solamente hiperglicemia significativa y tolerancia anormal a la glucosa.(18,25)

La cetogénesis hepática es activada mediante la estimulación de la carnitina aciltransferasa, cuyo mecanismo ya fue mencionado en el párrafo sobre fisiopatología.(5,18,23)

Cambios en la concentración de hormona del crecimiento, cortisol y catecolaminas, parecen ser importantes en el desarrollo de la cetoacidosis.

La estimulación del sistema nervioso simpático por depleción de volumen y/o acidosis, o ambos, liberan epinefrina y norepinefrina, estimulando la sensibilidad hormonal del tejido adiposo y aumentando la cetogénesis por incremento de la movilización de ácidos grasos. En adición, pacientes con cetosis son más sensitivos a estímulos tales como el ejercicio, que libera catecolaminas. La concentración plasmática de norepinefrina está directamente relacionada con el grado de acidosis.

El cortisol es la única hormona catabólica aparte del glucagón, que muestra aumento de concentración en etapas relativamente tempranas del desarrollo de la cetoacidosis. Es una hormona cetogénica y al mismo tiempo estimula la gluconeogénesis y

*ejerce efecto antagónico a la insulina.(2,11,14)*

*La hipófisis es crucial para el desarrollo de cetogénesis. Su ablación en animales de experimentación inhibe la cetoadicosis diabética.(2)*

*El papel de las hormonas contrarreguladoras en el desarrollo de la cetoadicosis diabética, ha sido recientemente revisado. No obstante la admisión de la importante participación de estas hormonas (incluyendo al glucagón) en la cetoadicosis, la deficiencia absoluta o relativa de insulina continúa siendo reconocida como la causa más importante de la cetoadicosis diabética.(18)*

## SODIO

*A pesar de las pérdidas de agua y sodio excesivas en pacientes con cetoadicosis diabética, las concentraciones plasmáticas del catión son generalmente normales o moderadamente reducidas. La posibilidad de hiponatremia artificial debida a la severa hipertrigliceridemia debe ser siempre considerada, pero puede ser fácilmente detectada por la inspección visual y la detección de un plasma lactecente. Debido a que la presencia de hiponatremia puede servir para identificar pacientes que están por ello predispuestos a desarrollar edema cerebral durante la terapia, la detección de esta anormalidad desde el principio, puede ser muy importante.*

*La presencia de hiponatremia significativa puede minimizar los efectos de la hiperglicemia en el cálculo de las mediciones de osmolaridad, tanto que ésta puede ser normal o presentar sólo moderados incrementos. Bajo tales circunstancias reducir el grado de hiperglicemia durante el tratamiento, sin una elevación concomitante de las concentraciones plasmáticas del sodio, podrían realmente resultar en una hipoosmolaridad significativa, revirtiendo el gradiente osmótico y sobreexpandiendo el compar-*

*timiento intracelular, particularmente del sistema nervioso, con edema cerebral resultante.(18)*

*En el pasado, las pérdidas urinarias de sodio habían sido atribuidas a incremento de la diuresis osmótica inducida por glucosuria y también al incremento de excreción urinaria de cuerpos cetónicos. Más recientemente la posibilidad de que la deficiencia de insulina, la hiper glucagonemia, o ambas, puedan contribuir a las pérdidas urinarias de sodio, ha sido considerada.*

*Hay estudios en humanos que muestran claramente los incrementos tubulares en la reabsorción del sodio que hace la insulina, cuando las concentraciones de glucosa en sangre están conservadas. Los cambios en la reabsorción tubular del sodio tienen lugar en la ausencia de cambios en la carga filtrada de glucosa, flujo plasmático renal, filtración glomerular y concentraciones plasmáticas de aldosterona. Debido a que el aclaramiento de agua es incrementado en esos experimentos, los efectos de la insulina son considerados como mediadores a nivel del segmento diluyente en el asa ascendente de Henle. Clínicamente estos efectos de la insulina en la reabsorción renal de sodio y su balance, pueden ser observados en ciertos pacientes diabéticos pobremente controlados, quienes desarrollan edema después de la iniciación de la terapia con insulina.(18,22,21)*

## POTASIO

*Quizás el desorden electrolítico más importante en la cetoadicosis diabética es el marcado déficit que se desarrolla en el potasio corporal total. Aunque la deficiencia es generalmente estimada en 3 a 5 mEq/kg., puede ser tan grande como 10 mEq/kg. A pesar de la magnitud de este déficit, la concentración plasmática se encuentra generalmente normal o elevada.(12) En alrededor de 4 a 10% de pacientes con cetoadicosis diabética, las concentraciones plasmáticas de este catión son menores que lo normal. En esta situación el déficit del mismo es severo, y el paciente tiene*

un alto riesgo de desarrollar hipokalemia aún mayor durante las primeras horas de tratamiento, que ponga en peligro su vida.(18)

Una concentración normal o elevada de potasio en la fase de marcada depleción, refleja déficit de volumen y el acompañamiento de acidosis metabólica, lo cual causa salida del catión hacia el compartimiento extracelular, ingresando el hidrógeno dentro de la célula. Debido a esta propensión a elevadas concentraciones plasmáticas de potasio, aún en la presencia de un déficit, es algunas veces difícil evaluar el grado de hipokalemia. Esta al inicio, es particularmente ominosa.(1,18)

Con el advenimiento de la descompensación diabética, la hiperglicemia guía a la hiperdiuresis osmótica, la cual resulta en una pérdida obligatoria de agua y electrolitos. Los pacientes se presentan con altas concentraciones séricas de potasio por muchas razones. En la evolución de la cetoacidosis la depleción de glucógeno intracelular y un incremento en el catabolismo protéico, resulta también en una liberación de potasio en el espacio extracelular. Finalmente un empeoramiento de la función renal, secundario a la deshidratación y a la hiperosmolaridad sérica, previene o evita una disposición incrementada de la carga de potasio.

En ausencia de acidosis un nivel de potasio sérico de 3 mEq/lit., representa un déficit corporal total que excede a los 200 mEq/lit.; concentraciones de este grado en un medio acidótico presentan niveles extracelulares engañosos, pero puede inferirse que representan una considerable pérdida. Además, cuando se obtiene un pH normal, cada baja en la concentración de potasio de 1 a 3 mEq/lit. representa la pérdida adicional de 300 a 400 mEq/lit. Además, la hipokalemia inicial en la cetoacidosis diabética es indicativa de una frecuente depleción corporal severa, que demanda una terapia adecuada.(1)

Es importante la pérdida de potasio urinario durante el desarrollo de cetoacidosis diabética. Obedece en parte a la diuresis

osmótica y en parte a la pérdida del mismo en las células. Con el déficit de volumen, la aldosterona es también activada y un intercambio tubular de sodio por potasio da como resultado un déficit mucho más marcado de potasio corporal.(5)

El potasio plasmático cae rápidamente y usualmente llega a alcanzar su nadir de la primera a la cuarta hora de la institución de la terapia. El decremento que ocurre es debido a muchos factores:

- Dilución debida al reemplazo de volumen.
- Corrección de la acidosis y reentrada de potasio dentro del compartimiento intracelular.
- Aumento en el ingreso del potasio intracelular como resultado del empleo de insulina y glucosa.(1)
- El empleo de grandes cantidades de bicarbonato en el tratamiento contribuye a la hipokalemia y obliga a la adición de suplementos de potasio para prevenirla.(1)

La admisión de glucosa en la célula y el equilibrio de la acidosis metabólica, hace que penetre mayor cantidad de potasio en el medio intracelular. Cuando cambia el pH sanguíneo alrededor de 0.1, también se altera el potasio extracelular aproximadamente en 0.4 mEq/lit. A causa de la síntesis glucogénica y proteica iniciada en el interior de la célula bajo la acción de la insulina, se precisa mayor cantidad de potasio: 0.4 mEq/gm. de glucógeno y 3 mEq/gm. de proteína. El empeoramiento extracelular del catión, puede llegar a producir rápidamente bajo esta terapéutica, una hipokalemia peligrosa.(20)

Cambios en el magnesio sérico tienden a ser paralelos con los cambios de potasio. Son altos al principio y caen con la terapia. Existen evidencias que sugieren que la depleción del magnesio por sí misma puede influenciar la habilidad de las células para mantener un apropiado gradiente de potasio, resultando en pérdida de potasio intracelular. La aparición de

parestias puede obedecer a esta alteración.

El peligro más severo de la hipokalemia es el desarrollo de arritmias, principalmente en un paciente digitalizado.(1)

## FOSFATOS

Aunque la existencia de la deficiencia de fosfatos en pacientes con cetoacidosis diabética ha sido reconocida por años, su anormalidad ha sido considerada, pero la terapia dirigida a la corrección del déficit no ha sido incluida en los regímenes terapéuticos recomendados hasta ahora.

Actualmente ha aparecido información bastante completa en cuanto al fósforo y la repercusión de su alteración en el coma diabético.

El fósforo, al igual que el potasio, es un componente integral de la masa corporal magra. Un aumento en el catabolismo de este compartimiento, como en la cetoacidosis, resulta en incrementos en la eliminación urinaria del fósforo. Estudios prospectivos y retrospectivos sobre metabolismo han documentado fosfaturia durante la omisión de la insulina.

La deficiencia de fosfatos en la cetoacidosis es debida a muchos factores:

- Catabolismo tisular incrementado
- Mala utilización periférica de la glucosa
- Salida del potasio celular.
- Un incremento en la excreción de fósforo, consecuente a la acidosis metabólica.

Muchos estudios han documentado que pacientes con cetoacidosis diabética son depletores de fosfatos, pero sólo el

11o/o presentan hipofosfatemia al momento del diagnóstico.

En todos los pacientes las concentraciones de fosfatos decrecen precipitadamente en las primeras cuatro a cinco horas de terapéutica. Ahora se conoce que cuando las concentraciones plasmáticas de fosfato caen bajo de 0.5 a 1 mg/dl, serios disturbios pueden sobrevenir en el metabolismo tisular y la función orgánica (función del 2,3-DPG eritrocítico).

En el paciente con cetoacidosis la consecuencia potencial más seria es un decremento de la 2,3-difosfoglicerato eritrocítica (2,3-DPG eritrocítica) y por ende una alteración en la afinidad para el oxígeno. Aunque el decremento de esta enzima en la cetoacidosis ya era sabido desde 1940, su importancia no era reconocida. Su decremento en la cetoacidosis por razones que incluimos, no es exclusivamente debida a una deficiencia de fosfato. En adición al fósforo perdido, la acidosis metabólica e hiperglicemia adicionales empeoran la síntesis de este intermediario crítico en la glicólisis eritrocítica. La hiperglicemia por sí misma incrementa la actividad de la vía del sorbitol en el eritrocito, alterando la óxido-reducción intracelular (incremento del NADH/NAD) y deprimiendo la síntesis del 2,3-DPG eritrocítico.

El significado de estos cambios es mejor entendido en términos de alteraciones secuenciales que pueden ser observadas en la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina, durante el desarrollo de la cetoacidosis metabólica. Al comienzo la curva cambia a la derecha y el fosfato es incrementado, indicando que la descarga de oxígeno y su disponibilidad a los tejidos son aumentados, debido a que el pH induce alteraciones en la hemoglobina y deprime su actividad para el oxígeno (efecto de Bohr).

Con la acidosis persistente crónica, hiperglicemia y deficiencia de fosfatos superimpuesta, la síntesis de 2,3-DPG eritrocítica es inhibida, declinando las concentraciones de la misma y cambiando la curva de disociación oxígeno-hemoglobina hacia la pre-acidosis.

La terapia de la cetoacidosis con o sin bicarbonato, puede cambiar la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina hacia la izquierda, como un resultado de cambios en el pH. Una relación adicional es el incremento en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (decremento de P) y depresión de la liberación del mismo a los tejidos. En adición, la hipofosfatemia que se desarrolla durante la terapia, empeora la síntesis de 2,3-DPG eritrocítico, a pesar del mejoramiento de la acidosis y de la hiperglicemia.

Lo anterior evidencia que las alteraciones en el metabolismo del eritrocito y en la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno, son importantes.

En pacientes con cetoacidosis diabética, las concentraciones plasmáticas de lactato y la relación L/P, están inversamente relacionados con las concentraciones de 2,3-DPG.

La rápida corrección del pH de 7.1 a 7.4, requiere un incremento de un tercio a un quinto en el gasto cardíaco, compensando la afinidad incrementada de la hemoglobina por el oxígeno, que conlleva este cambio de pH.

72 a 96 horas después de instituída la terapia para la cetoacidosis (pero sin el uso de fosfatos), las concentraciones de 2,3-DPG se normalizan y valores normales pueden ser registrados durante las 12 a 24 horas siguientes. En contraste, las concentraciones de ésta enzima son normales en niños con cetoacidosis, quizás debido a que en ellos los valores iniciales son altos.

Entre las complicaciones de hipofosfatemia están: alteraciones del sistema nervioso central, artralgias, debilidad muscular y desórdenes hepáticos, pero, como anotamos anteriormente, la complicación más importante es la alteración en la concentración del 2,3-DPG eritrocítico. (22,16,11,3)

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En adición a las alteraciones en el sistema nervioso central debidas a cetoacidosis diabética, debe considerarse que también pueden verse asociadas a numerosas entidades clínicas, entre las cuales se incluyen:

- Hipoglicemia
- Coma hiperglicémico hiperosmolar no cetósico
- Cetoacidosis alcohólica.
- Acidosis láctica.

Las alteraciones neurológicas pueden variar desde la simple confusión al coma profundo. Ocasionalmente un comportamiento extraño y una psicosis franca son observados en la hipoglicemia y en el coma hiperglicémico hiperosmolar no cetósico.

La cetoacidosis alcohólica en el paciente no diabético, es ahora un fenómeno cada vez más reconocido.

La acidosis metabólica ocasionada por envenenamientos y desórdenes tales como uremia, los cuales frecuentemente ocurren en diabéticos, deben ser también incluidos en el diagnóstico diferencial de la disfunción neurológica.

La hipoglicemia, el más común de los desórdenes antes mencionados, debe ser sospechado clínicamente en un individuo que tiene signos de taquicardia, transpiración, pupilas dilatadas y alteración del estado mental. Algunos pacientes diabéticos pueden perder tales signos de descarga simpática y presentar solamente disfunción neurológica. El diagnóstico puede ser hecho por una rápida determinación de glucosa en sangre. Una disfunción significativa no ocurre a menos que la glicemia sea menor de 50 mg/100 ml. La ausencia de una respuesta a la glucosa I.V. no es suficiente para refutar este diagnóstico, debido

Condición	Comienzo	Historia	Historia de la Droga	Signos Físicos y Resultados de Laboratorio
Hipoglicemia	Repentino	Sudores, debilidad, cambios de personalidad, disturbios de comportamiento.	Insulina o hipoglucemiantes orales. Ingestión de alcohol.	Pupilas dilatadas, sudoroso, taquicárdico, confusión o coma, hipoglicemia.
Cetoacidosis diabética.	1-24 hr. 1-21	Poliuria, polidipsia, náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal.	Requirimientos de Insulina en diabéticos. Diabéticos nuevos descubiertos (150/o).	Respiración de Kussmaul, deshidratación moderada, confusión o coma profundo, glicemia (675 — 17). Acetona sérica < 4 + en dilución 1:1. pH arterial 7.07 (6.92-7.22). Osmolaridad 323.
Coma Hiperosmolar Hiperglicémico No Cetónico	De 24 hr. a 2 semanas	Ingesta inadecuada de flúidos. Aumento de somnolencia y poliuria.	Diabéticos no insulino dependientes. Diabéticos nuevos descubiertos (40/o). Esteroides, diazóxido y anti-metabolitos. Diálisis peritoneal.	Deshidratación profunda, obnubilación o coma profundo, signos neurológicos localizados (ataques focales). Glicemia 1096 (400-2760). Acetona sérica < 2 + en dilución 1:1. pH arterial 7.26 (6.81-7.53). Osmolaridad 405 (348-456).
Acidosis Láctica	1-24 hr.	Aumento de obnubilación. Enfermedad hepática, cardíaca o renal preexistente.	Fenformín	Vasodilatación, respiraciones profundas, coma profundo, anión ggp grande sin cetone-mia significativa, piel caliente.
Cetoacidosis Alcohólica	24 hr.	Omisión de alimentos sólidos por 24-72 hr.	Exceso de alcohol	Hepatomegalia Glicemia 162 (25-235) Acetona sérica: No diluida arriba de 3 pH arterial 7.25 (7.09-7.28) Osmolaridad 299 Mínima o no deshidratación

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE COMA OCURRIDO DURANTE EL PACIENTE DIABETICO

a que las anormalidades neurológicas pueden persistir por más de una semana en un episodio con eventual recuperación. Si la hipoglicemia es sospechada, debe ser insertado un cateter para obtener una determinación de glicemia e inmediatamente administrar por esa vía de 50 a 100 ml de glucosa al 50o/o seguido por una infusión de dextrosa al 10o/o. Una ayuda es la inyección I.M. de 1 mg. de glucagón. Sin embargo, el glucagón no debe administrarse solo, debido a que es efectivo únicamente si hay glucógeno hepático aún presente.

La hipoglicemia asociada con agentes orales hipoglicémicos, puede recurrir muchos días después de que la droga es descontinuada. Esto es especialmente visto con la clorpropamida, la cual tiene una vida media biológica de 36 horas.

Los pacientes que sufren una hipoglicemia debida al uso de drogas hipoglucemiantes orales, debieran ser hospitalizados y administrárseles constantemente infusiones de dextrosa al 10o/o, hasta que sus niveles sanguíneos de glucosa sean claramente normales.

Debido a que tanto un aumento en el intercambio respiratorio, como la disfunción neurológica son vistas en otros desórdenes, un diagnóstico de cetoacidosis diabética debe tratar de confirmarse por exámenes de laboratorio:

- Cetonemia significativa (acetona sérica fuertemente reactiva con una dilución de 1:2, o mayor del plasma).
- Acidosis (pH arterial menor de 7.25 y HCO<sub>3</sub> menor de 15 mEq/lit.).
- Glicemia elevada.

Un cuadro atípico puede ser visto en la ingestión alcohólica: bajo tales circunstancias, las concentraciones de glucosa sanguínea pueden ser cercanas a lo normal y existir un decremento en la reacción sérica de acetona.

El metabolismo del alcohol lleva a una inhibición en la producción de glucosa y a una reducción en la conversión de acetoacetato a B-hidroxibutirato. Debido a que las tabletas de acetest detectan solo acetona y acetoacetato, ésto cambiaría las concentraciones de acetona sérica medible por este test. En este caso, el exceso de cuerpos cetónicos puede ser detectable solamente por medidas enzimáticas directas, las cuales no son fácilmente disponibles.

El coma hiperglicémico hiperosmolar no cetónico, puede ser diferenciado de la cetoacidosis diabética por los siguientes puntos:

- Pródromos largos
- Paciente anciano
- Deshidratación profunda
- Ausencia de respiración de Kussmaul
- Signos neurológicos de localización
- Niveles altos de glucosa
- Osmolaridad elevada
- Mínima acidosis y cetonemia relativa.

A veces el diabético viejo puede ser visto por el médico por primera vez, con un cuadro clínico de coma hiperglicémico hiperosmolar no cetónico. Por otra parte, el cuadro puede complicarse aún más si el paciente presenta un coma mixto.

La acidosis láctica en la diabetes puede ocurrir en forma pura o como una acidosis mixta con cetoacidosis. Este último es un diagnóstico de exclusión, el cual debiera ser sospechado cuando un paciente tiene una acidosis profunda con una brecha aniónica amplia e inexplicada. Las concentraciones de glucosa son usualmente normales. La acidosis láctica pura, sola, en ausencia de insuficiencia respiratoria, se asocia con una mortalidad del 90%. La muerte es el resultado del fallo cardíaco e insuficiencia hepática.

## CUADRO No. 2

### RASGOS CLINICOS DISTINTIVOS ENTRE CETOACIDOSIS DIABETICA E HIPOGLICEMIA

Rasgos Clínicos	Cetoacidosis Diabética	Hipoglicemia
Anorexia, náusea y vómitos	Positivo	Negativo
Deshidratación	Positivo	Negativo
Comienzo rápido de coma	Lento	Rápido
Profundidad de respiraciones	Profundo	Normal o superficial
Sudoroso	Negativo	Positivo
Nerviosismo	Negativo	Positivo
Test reactivo para glucosa (dextrostix)	Aumento de glucosa	Disminución de glucosa
Respuesta a la glucosa	Negativo	Generalmente se recuperan rápido o la minoría de los casos lentamente.

La cetoacidosis alcohólica puede ser fácilmente confundida con cetoacidosis diabética. Un indicio de su presencia es el cuadro clínico de una acidosis severa que ocurre en un paciente no diabético y alcohólico crónico. Estos pacientes tienen frecuentemente una historia de inanición de 24 a 72 horas, precedida por el ingreso de grandes cantidades de alcohol. Pueden tener signos clínicos de enfermedad hepática o no presentarlos. Su química sanguínea es completamente diferente a la que se presenta en la cetoacidosis diabética. Usualmente tienen glicemia normal o un poco elevada, una osmolaridad normal y una cetonemia moderada o indetectable.(5,12,10,18,21,30,16,11)

#### ABDOMEN AGUDO Y CETOACIDOSIS DIABETICA:

El dolor abdominal y el vómito son frecuentes en la cetoacidosis diabética y en ocasiones pueden ser tan intensos que simulen un abdomen agudo que requiera una intervención quirúrgica. No se conoce con exactitud la causa de estas manifestaciones, aunque se han tratado de relacionar con pérdida de potasio. Parece que el dolor cede al mejorar el tratamiento. Debe tenerse presente sin embargo, que un diabético puede desarrollar abdomen agudo y la omisión del diagnóstico sería fatal. Así, ha de tenerse en cuenta la apendicitis aguda, las infecciones biliares y la pancreatitis.(10,22,23,5,12)

#### INTOXICACIONES Y CETOACIDOSIS DIABETICA:

Como puede observarse, tanto la cetoacidosis, como la acidosis láctica, la intoxicación por salicilatos, la toxicidad por metanol, etilenglicol y paraldehído, son causas de acidosis metabólica con una brecha aniónica elevada. Por lo tanto cuando el diagnóstico presente mucha dificultad, debe de tratarse hasta donde sea posible de identificar la causa real, ya que cualquier dilación en el diagnóstico puede conducir a la muerte. Las intoxicaciones por acetaminofén también deben considerarse entre el diagnóstico diferencial.

CUADRO No. 3

### RASGOS CLINICOS COMPARATIVOS ENTRE PACIENTES CON CETOACIDOSIS DIABETICA Y COMA HIPERGLICEMICO HIPEROSMOLAR NO CETONICO

Rasgos Clínicos	Cetoacidosis Diabética	Coma Hiperglicémico Hiperosmolar No Cetónico
Pródromo	Menos de 24 h.	De 3 a 5 días
Edad media	38 años	61 años
Pte. con historia de Diabetes	15o/o	40o/o
Anorexia, náusea y vómitos	Positivo	Negativo
Dolor muscular y calambres	Positivo	Negativo
Anormalidades neurológicas (ataques)	No Común	Común
Respiración de Kussmaul	Positivo	Negativo
Hipotensión	15o/o	30o/o
Valor inicial glicemia (100 mg/ml)	675 mg/ml	1096 mg/ml
Cetonemia	Marcada	Moderada o neg.
Acidos Grasos Libres	Elevados	Normal
Osmolaridad Plasmática inicial	323	405
Acidosis Severa	Común	No común
Necesidades de Insulina	Grandes	Menos de 2/3 que CAD
Grado de mortalidad	3-10o/o	40-70o/o

## INTOXICACIONES POR ETILENGLICOL:

Estos pueden presentar un cuadro de oxaluria e hipocalcemia. Las convulsiones, el edema pulmonar y el fallo renal, ocurren rápidamente.(8)

## INTOXICACIONES POR METANOL:

Las manifestaciones principales del envenenamiento con alcohol metílico, son trastornos visuales y acidosis. El envenenamiento puede ser agudo (por ingestión, inhalación o absorción cutánea) y crónico (por inhalación).

En las intoxicaciones graves se puede progresar hacia la aparición de respiraciones rápidas y superficiales por la acidosis. Se puede observar también cianosis, coma, caída de la presión arterial, dilatación de las pupilas e hiperemia de la papila óptica con bordes borrosos. Anterior a estos síntomas el paciente pudo haber presentado cefalea de intensidad variable, vómitos, visión borrosa temporal, depresión del sistema nervioso central. La muerte por insuficiencia respiratoria ocurre en 25o/o de los pacientes con intoxicaciones graves. Resulta esencial determinar el nivel de metanol en sangre, así como las pruebas de laboratorio para descartar cetoacidosis.(8)

## INTOXICACIONES POR ACETAMINOFEN:

La intoxicación por acetaminofén (ingestión de 10 gm. o más), generalmente provoca confusión, somnolencia, hipersensibilidad hepática, ictericia e insuficiencia renal aguda. Estos compuestos no causan acidosis metabólica como la causan los salicilatos. Las determinaciones de la cifra de acetaminofén en sangre que oscilen arriba de 250 micro gramos /ml. se acompañarán de daño severo en los riñones e hígado. Al mismo tiempo habrá metahemoglobinemia, trastornos de las enzimas hepáticas y anomalías urinarias. Los exámenes de laboratorio y la falta

de respiración de Kussmaul, descartan el diagnóstico.(8)

## OTROS:

Los traumas y el A.C.V. deben juzgarse a la luz del cuadro clínico, al igual que problemas metabólicos como hipercalcemia, hiponatremia y uremia.(10,9,2)

## CETOACIDOSIS ALCOHOLICA

En ocasiones la diferenciación de cetoacidosis ocurrida en un paciente diabético con una relativa baja concentración de glucosa en sangre (menos de 300 mg/dl), puede ser observada como una complicación del alcoholismo y su diferenciación ser complicada. La cetoacidosis alcohólica es usualmente vista en pacientes con una ingesta prolongada de alcohol y períodos de inanición. La historia corriente es de síntomas gastrointestinales, especialmente vómitos. En muchas circunstancias los vómitos previenen un consumo adicional de etanol. Un súbito decremento en el consumo de alcohol por uno o dos días de duración, en lugar de la abstinencia total, es también común.

Usualmente hay pocas o ninguna señal de etanol en la sangre. Aunque las mujeres constituyen la mayoría de los pacientes afectados, no está claro si hay o no predisposición sexual. La frecuencia de este desorden metabólico no es conocida, pero se ha sugerido que constituye el 20o/o de todas las cetoacidosis.(18,21)

En la cetoacidosis alcohólica la hormona del crecimiento y el cortisol están elevados, mientras que la insulina está deprimida. La concentración de ácidos grasos libres ha sido encontrada con elevaciones marcadas (1900 a 3800 mEq/lit.), mientras las concentraciones de glicemia varían entre la hipoglicemia y niveles moderados (más menos 300 mg/dl). La hipoglicemia ha sido observada en pacientes con pruebas de alcohol positivas en la

sangre.

La evaluación del grado de cetonemia con nitroprusiato, usualmente indicará de moderadas a grandes cantidades de acetona. Sin embargo, debido a que el reactivo detecta primariamente acetoacetato, algunos pacientes (quizás el 30%) tienen cetonemia significativa, con una reacción a nitroprusiato negativa o muy pobre.

Medidas cuantitativas de B-hidroxiacetato en el plasma de esos pacientes (22.5 mM), fácilmente explicarían la reacción negativa del nitroprusiato en presencia de sévera hipercetonemia.

En la cetoacidosis diabética la relación B/A es de 3:1. Estudiando a pacientes con cetoacidosis alcohólica la proporción fue de 7:2, indicando una gran preponderancia de cuerpos cetónicos.

A pesar de la propensión del etanol a elevar el lactato en la sangre y ocasionalmente producir acidosis láctica, una coexistencia significativa de este problema metabólico, con la cetoacidosis alcohólica es rara.(18)

La cetoacidosis alcohólica puede estar asociada a un pH normal, bajo o alto. Es interesante y quizá importante que varias series de pacientes alcohólicos no diabéticos, con cetosis, fueron menos susceptibles a la acidosis que aquellos que tenían diabetes asociada.(18,22,21)

Aunque el mecanismo de la cetosis alcohólica, de la cetoacidosis, o de la combinación de ambas, no es conocida con certeza, importantes indicios pueden ser obtenidos de un conocimiento de los efectos metabólicos del etanol.

Durante las fases activas del consumo de alcohol, muchos cambios importantes toman lugar, particularmente cuando están

asociados con pobre consumo de comida. La gluconeogénesis es inhibida y los almacenes de glucógeno hepático desaparecen y disminuyen. La oxidación hepática de ácidos grasos es suprimida, guiando al desarrollo de hígado graso. Los requisitos son suplidos a partir de substratos, por una cetogénesis activa, cuando la inhibición de la oxidación es subsecuentemente estimulada por el retiro de etanol.

El acetato derivado del metabolismo del etanol, suprime la lipólisis en el tejido adiposo e inhibe la movilización de ácidos grasos. Esto es potencialmente protector debido a que sirve para limitar las disponibilidades de substratos cetónicos. Las determinaciones críticas ya sea en el desarrollo de una cetoacidosis alcohólica primaria o acidosis láctica, pueden depender de la concentración y la disponibilidad de etanol y de las concentraciones de cortisol, hormona del crecimiento e insulina.

En la cetosis alcohólica las concentraciones de cortisol y hormona del crecimiento están elevadas y las concentraciones plasmáticas de insulina están deprimidas. Los ácidos grasos libres se encuentran marcadamente elevados, mientras que las concentraciones de glucosa oscilan entre la hipoglicemia y la hiperglicemia moderada.

Se ha propuesto que la susceptibilidad de algunos alcohólicos a la cetoacidosis puede resultar de una predisposición genética a una lipólisis fuerte: ésto sugeriría la importancia de otros factores.

Cuando la acidosis metabólica ocurre en el alcohólico con altas concentraciones de alcohol en sangre, es probable que sea acidosis láctica. Sin embargo cuando la acidosis es observada en presencia de concentraciones de etanol en la sangre bajas o hasta inexistentes, la acidosis es usualmente cetoacidosis. Unos pocos pacientes debieran tener ambas, pero, como se mencionó, esta situación es infrecuente.(4,23,18,11)

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

A pesar de las numerosas similitudes que existen entre la cetoacidosis alcohólica y las cetoacidosis diabética, la terapia de la primera es muy diferente.

Los pacientes con cetoacidosis alcohólica requieren sólo cantidades moderadas de líquidos que contengan glucosa y sólo modestas cantidades de bicarbonato. La terapia con insulina no parece mejorar el tiempo de recuperación. La terapia I.V. recomendada en este desorden, es un litro de dextrosa al 50/o, conteniendo 44 mEq. de bicarbonato, durante 90 minutos, a menos que la acidosis severa se haga presente. Si el flujo urinario es adecuado se puede agregar cloruro de potasio (se recomienda el control electrocardiográfico y sérico si se decide administrar dicho catión).

En general la cetoacidosis alcohólica en pacientes no diabéticos, tiene mejor pronóstico que en los diabéticos. Recomendamos ver la tabla que corresponde, para establecer las diferencias clínicas con los otros tipos de comas existentes en diabéticos.(5,6, 11,12,18)

## ANORMALIDADES DE LAS ENZIMAS PLASMATICAS

Una confusa variedad de anormalidades en el plasma y las enzimas séricas ha sido observada en pacientes con cetoacidosis. En muchos de esos pacientes, particularmente cuando las anomalías enzimáticas están marcadas, la causa usualmente no es difícil de identificar. Por otro lado, anormalidades moderadas son también comunes y usualmente no coexisten con la enfermedad a la cual ellas pueden ser atribuídas. El significado de esas anormalidades y su relación con las quejas de dolor abdominal, comúnmente observadas en pacientes cetoacidóticos, no están completamente claros. Obviamente tales anomalías pueden ser confundidas y guiar mal. Todos los clínicos que tratan esos

pacientes debieran estar enterados de estos cambios, evitando así diagnósticos y terapéuticas erróneas.

Anormalidades en la amilasa sérica, CPK, transaminasas y enzimas lisosómicas (glucosamidasas y glucuronidasas), ocurren en un 20 a 65o/o de pacientes con cetoacidosis. Estos defectos no están claros, ni tampoco su relación con el dolor abdominal. Por lo tanto no hay una relación útil entre las anormalidades enzimáticas y el dolor abdominal. Los defectos en las transaminasas son atribuídas a un agrandamiento hepático y el dolor a estiramiento capsular.

En base a las quejas comunes de dolor abdominal, los cambios en la amilasa sérica son particularmente interesantes. En algunas series la hiperamilasemia ha sido observada en el 80o/o de pacientes. Fue observado que no había relación entre el grado de hiperamilasemia y la morbimortalidad que se presentó, y no había evidencias clínicas suficientes para respaldar el diagnóstico de pancreatitis. El grado de hiperamilasemia ha sido relacionado con la severidad de la hiperglicemia, pero no con el grado de acidosis o azotemia.

Aunque recientemente el aclaramiento de la amilasa ha sido empleado para distinguir causas de hiperamilasemia pancreática, de las no pancreáticas, no ha sido visto que tenga utilidad en pacientes con cetoacidosis.

Una tasa elevada, indicativa de pancreatitis, está desafortunadamente presente en pacientes con cetoacidosis en ausencia de pancreatitis, y parece ser debida a un incremento de las isoenzimas de la amilasa salival. Afortunadamente el dolor abdominal asociado con cetoacidosis, retrocede después de unas horas de instituída la terapia y si el mayor enfoque de esta discusión ha sido sobre pancreatitis, es porque ésta permanece como una importante consideración diagnóstica, que si se presenta, puede dificultar la recuperación.

La elevación de la CPK, detectada en pacientes con cetoacidosis es particularmente importante y puede estar relacionada con deficiencia de fósforo y el desarrollo de hipofosfatemia durante la terapia.

Muchos estudios han documentado que los factores que incrementan a la CPK en el plasma durante la fase de recuperación de la cetoacidosis, pueden coincidir con el nadir en la concentración de fósforo en el plasma. Todavía no hay una evidencia directa de que la deficiencia de este electrolito sea responsable del incremento en la CPK en pacientes recuperados de cetoacidosis, pero estudios indirectos en animales y hombres sugieren tal relación.

En alcohólicos, los valores plasmáticos de CPK elevados se relacionan con declinación de las concentraciones de fosfato, e incremento de la rhabdomiólisis. Estas observaciones indican que las anomalías enzimáticas son relativamente comunes en la cetoacidosis diabética, pero su verdadera significación no está todavía suficientemente clarificada. (5,12,21,25,18)

## EXAMENES DE LABORATORIO

Después de canalizar una buena vena o realizar una disección (de acuerdo a las condiciones del paciente), se debe tomar cuando menos 20 cc de sangre para las pruebas de laboratorio que se consideran indispensables en la cetoacidosis diabética. Después, si hay duda en el diagnóstico, se debe emplear soluciones dextrosadas (hasta al 30 ó 40%) ya que una carga de glucosa nunca es perjudicial y, por el contrario, su omisión puede resultar en consecuencias fatales. La cantidad a emplear es de 100 cc; debe recordarse que la respuesta a la hipoglicemia no es en la totalidad de los casos rápida y espectacular sino que, por el contrario, puede tomar algún tiempo su resolución.

A continuación se obtienen los siguientes exámenes:

- Glucosa, en la sangre y en la orina.
- Hematología: El aumento del hematócrito indica depleción del volumen plasmático. Es frecuente encontrar una leucocitosis con desviación hacia la izquierda sin que constituya indicio de infección.
- Química Sanguínea: El nitrógeno de urea y la creatinina permiten evaluar la función renal y el estado de perfusión periférica.
- Cuerpos cetónicos en sangre y orina: Debe de tratarse hasta donde sea posible de conseguir cuantificación de cetonas, tanto en sangre como en orina.
- Lactato y piruvato séricos.
- Medición del pH sanguíneo (gases arteriales), electrolitos (Na, K y Cl).
- Amilasa sérica (puede servir en caso haya duda en el diagnóstico).
- Medición de la osmolaridad sérica, en base a la fórmula siguiente:

$$2(\text{Na} + \text{K}) + \frac{(\text{glucosa})}{18} + \frac{(\text{nitrógeno de urea en sangre})}{2.8}$$

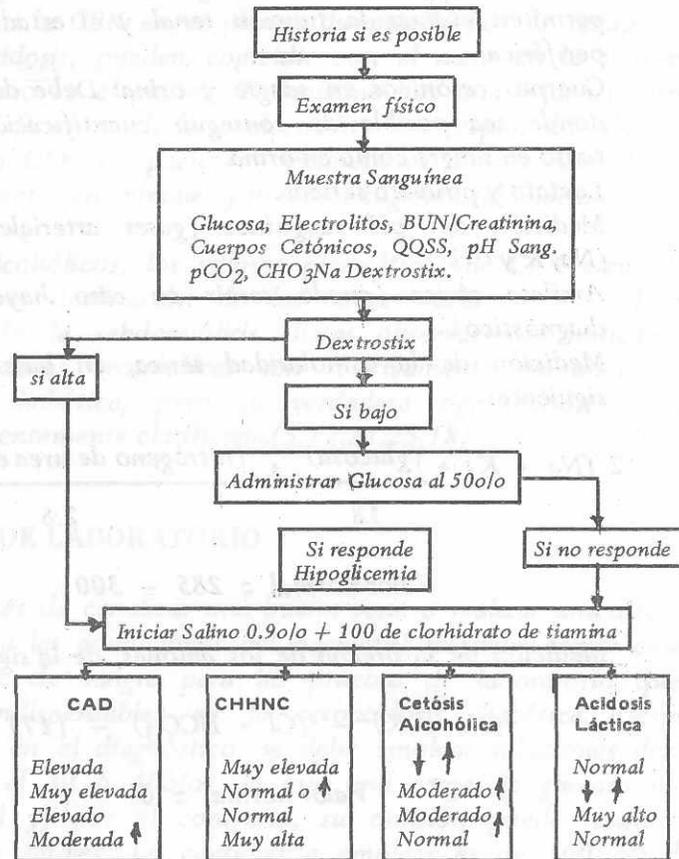
$$\text{Valor normal} = 285 - 300$$

- Medición de la brecha de los aniones, de la siguiente manera:

$$(\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) - (17)$$

$$\text{Valor normal} = 0$$

CUADRO No. 4



Glucosa  
Cetonas  
Brecha Aniónica  
Osmolaridad

CAD = Cetoacidosis diabética

CHHNC = Coma hiperglicémico hiperosmolar no cetónico

## TRATAMIENTO

### TRATAMIENTO CON INSULINA:

Los preparados de insulina se clasifican conforme la rapidez, duración e intensidad de acción que sigue a la administración subcutánea. Se distinguen tres tipos: de acción rápida, intermedia y de larga duración.(25)

### SELECCION DE LOS PREPARADOS:

- Insulina cristalina o corriente: Es necesaria durante la acidosis y situaciones agudas (infecciones agudas o intervención quirúrgica).
- Insulina de acción intermedia: Conocida también como NPH. Por su duración de acción se recomienda administrarla una vez al día.
- Insulina de acción prolongada: No tenemos experiencia de ella en nuestro medio. Por el efecto de su acción puede causar hipoglicemia durante el sueño.(29)

Desde luego, para los fines que persigue esta tesis, nos interesa la insulina cristalina o de acción rápida y en menor grado la insulina NPH o de acción intermedia.

Las dosis de insulina a emplearse han recibido una fuerte revisión en los últimos años, con una uniforme tendencia a las dosis bajas en la actualidad.(2,5,11,12,18,19,4,20,23)

Hasta hace más o menos 5 años, la mayor parte de autores recomendaban dosis de insulina que oscilaban entre 50 hasta 1000 unidades (Harrison, edición en español, 1972). Esta cantidad se usaba por varias vías o empleando una combinación de las mismas, y dicha terapéutica tenía sus fundamentos y por ende sus defensores.(2,18) Ultimamente sin embargo, se ha observado que

el uso de dosis pequeñas produce los mismos efectos fisiológicos que se desean, evitando al mismo tiempo la hipoglicemia, hipokalemia, excesos de lactato en sangre, caída del magnesio, fósforo y el peligro de que una corrección demasiado severa provoque edema cerebral.(1,2,9,10,18)

La glicemia se ha podido observar que declina en una cantidad constante y predecible, en un promedio de 50 a 100 mg/dl, y en la mayoría de pacientes alcanza una concentración de 200 a 300 mg/dl en cuatro a seis horas. Si bien la cantidad en que la glicemia disminuye varía considerablemente de paciente a paciente, es bastante regular en cualquier paciente dado. De la misma manera podría hablarse de la caída de las cetonas y la recuperación de la acidosis, lo cual está ampliamente demostrado que se logra, lo mismo con pequeñas dosis, que con grandes dosis.(18) Tal vez el mejor argumento a favor de esto, reside en el hecho de que el máximo efecto biológico de la insulina puede ser esperado con concentraciones plasmáticas que oscilan entre 20 y 200 micro U/ml.(30,25,19,18)

En un hombre normal las concentraciones raramente exceden las 50 micro U/ml. Por otro lado la lipólisis, glucogenólisis y gluconeogénesis, pueden inhibirse con cantidades que aumenten de 10 a 20 micro U/ml. Se necesitan cantidades mayores para lograr ritmos de captación de glucosa por los tejidos periféricos y transporte de potasio.(2)

Administrando de 40 a 50 unidades por hora de insulina, se pueden producir concentraciones plasmáticas de aproximadamente 1000 micro U/ml. En contraposición, el administrar dosis bajas de 5 a 10 unidades por hora de insulina, vía I.M., produce concentraciones de 100 micro U/ml., valor que se encuentra en el rango normal.(18)

La administración I.V. (infusión continua) de insulina cristalina (de 2 a 10 U por hora), se ha demostrado que eleva las

concentraciones plasmáticas entre 83 a 150 micro U/ml. Parece que el efecto máximo de supresión de la cetogénesis, podría lograrse mediante valores séricos de 120 micro U/ml. La mitad de esa supresión puede lograrse con niveles de 24 micro U/ml.(2,18)

En adición a lo anterior, se reporta en estos recientes estudios que la concentración de glucosa disminuye gradualmente al mismo tiempo que las desviaciones del potasio y de otros cationes, son más lentas. Como conclusión puede deducirse que con inyecciones de 5 a 10 unidades por hora, puede lograrse efectos satisfactorios, por lo menos en la mayoría de los pacientes.

Ahora bien, una curva de tiempo/acción para la insulina cristalina, puede ser conseguida por varias rutas de administración (I.V. rápida, I.M., intermedia y S.C. moderada). Hay que recordar que este tipo de vías pueden estar afectadas por muchos factores, tales como: shock, acidosis prolongadas y otros.(2,18)

La vía de administración tiene mucha importancia, así también la dosis de entrada. Por vía I.V. la insulina tiene una semi-desintegración de 4 a 5 minutos y puede calcularse que una dosis grande I.V., de 50 unidades, habrá desaparecido completamente de la circulación en plazo de 20 a 30 minutos. Así, los efectos serán defectuosos e intermitentes, además que la administración masiva provocará secreción de hormonas contrarreguladoras, hecho que es innecesario y peligroso. Por lo tanto si se quiere utilizar insulina I.V., se recomienda su administración continua.(2,4,18,29,32)

El cálculo por kg. de peso puede ser beneficioso en algunas circunstancias, pero no está exento de ciertos riesgos de sobredosificación.

La infusión continua de insulina produce incrementos de 20 mU/ml, de manera que dosis que oscilen entre 4 a 10 U/hora, lograrán valores aceptables. Se recomiendan aplicaciones iniciales

inmediatas de 10 a 20 U I.V., seguidos de infusión continua.(5,32)

La preparación de la insulina puede ser lograda de la siguiente manera: Se aplican a 50 ó 100 ml de solución salina, 5 U de insulina, las cuales se agitan en el envase, lo que permite una saturación de los sitios donde se fija la hormona. A continuación se pueden agregar 50 U en 500 ml de solución salina, infundiéndola a una velocidad de 0.1 ml por minuto. Para ello debe de emplearse gotero especial.(10,18)

Otro régimen empleado es la administración de insulina en albúmina humana al 10/o.(18,32,20) Se pretende con ello evitar la adsorción de la insulina a las paredes del envase.

El goteo (0.1 ml/minuto) se podrá continuar hasta que la glucosa plasmática oscile entre 225 a 300 mg/dl, o que la glucosa en orina disminuya a dos cruces. En ese momento se puede reducir el goteo a 2 U por hora. En esas circunstancias se recomienda la aplicación de dextrosa al 50/o, a velocidad entre 100 a 200 ml/hr. La estabilización del paciente y la factibilidad de su alimentación oral en forma segura, indicarán el momento de iniciar la insulina NPH, sola o con adición de insulina cristalina, ambas por vía S.C. o I.M.

Otro régimen que al parecer es efectivo emplea las vías S.C. e I.M. Ambas tienen semidesintegración lenta (la S.C. de 4 horas y la I.M. de 2 horas). También hay peligro de acumulación posterior de depósitos indeseables en el tejido y un efecto poco predecible y por ende poco controlable, aunque con dosis pequeñas el depósito I.M. rara vez es mayor de 10 U. 20U de insulina I.M. administradas inicialmente, seguidas de 4 a 6 U/hr. por la misma vía, lograrán concentraciones plasmáticas de 60 a 100 mU/ml, o sea entre límites deseados.

Debe de recordarse que situaciones de choque y colapso circulatorio, comprometen en mucho la absorción de la insulina

y aumentan la posibilidad de una terapia inadecuada.(2,18)

## RESISTENCIA A LA INSULINA:

Uno de los mayores respaldos que ha tenido la administración de grandes cantidades, es la necesidad de vencer la frecuente resistencia a la insulina. Algunos autores recomiendan tener muy presente dicha situación y por lo tanto el empleo de cantidades masivas (de 50 a 100 U), aduciendo que en la mayoría de los casos la resistencia no puede ser identificada prospectivamente. Se dice que el fin que persigue el administrar estas dosis, es el de saturar los receptores en la fase en que los anticuerpos y otros factores de resistencia compiten.(12)

El mejor parámetro para evaluar la resistencia a este medicamento, es el de observar si los niveles de glucosa no bajan después de la inyección inicial, requiriendo entonces el empleo de cantidades mayores. Debe observarse una caída de la glucosa evidente en las dos primeras horas.(5)

Debe de considerarse que la acidosis prolongada y condiciones afines pueden causar resistencia a la insulina, así que cuanto antes hay que iniciar la terapéutica.(5,10)

La glucosa plasmática cae mucho más rápidamente que la cetona. La insulina no debiera entonces ser suspendida debido a que las concentraciones se acercan a lo normal. Más bien, como mencionamos, la glucosa debe ser infundida y la insulina continuada hasta que la cetosis desaparezca.(12)

Los controles de glucosa deben ser obtenidos como mínimo cada 2 horas, lo cual permitirá un control más estricto.(10,32)

## TRATAMIENTO CON SOLUCIONES:

El reemplazo de fluidos debe ser iniciado inmediatamente. Una vez insertado el catéter venoso deben ser tomadas muestras de sangre para exámenes de laboratorio. Está uniformemente aceptado el empleo de solución salina isotónica o normal, como terapia líquida de elección.(2,4,5,10,12,22)

Si el paciente está críticamente enfermo, con marcada hipotensión y pulso filiforme, se recomienda la administración de expansores de volumen (albúmina, dextrán, sangre total). Definitivamente en este tipo de pacientes debe de efectuarse una disección de vena y la inserción de un catéter central.(5,12,23) Si a pesar de la reposición de líquidos no se logra elevar la presión periférica y la presión venosa central permanece alta, se debe iniciar terapia presora.(10,20)

Aparentemente es más lógico iniciar la terapia con solución salina hipotónica ya que el paciente pierde más agua que electrolitos. Sin embargo, la solución salina normal, está demostrado que provee una mejor defensa para mantener el líquido extracelular, ya que como los niveles de glucosa tienden a caer a medida que la insulina va actuando y el fluido tiende a moverse dentro de la célula, se deprimiría grandemente el volumen extracelular si sólo se repusiera agua, por ejemplo.(5)

El efecto hipernatrémico de la solución isotónica es muy pequeño. Si en caso la concentración plasmática de sodio subiera demasiado, puede entonces emplearse soluciones hipotónicas.(2)

Uno de los motivos de utilizar soluciones isotónicas es que impiden una disminución demasiado rápida de la osmolaridad celular. Al disminuir la glucosa y la urea de la sangre, pueden provocar caída de la osmolaridad de 50 a 60 mili.Osm./lit., en varias horas. Debe considerarse que los cambios bruscos de volúmenes también son compartidos por el S.N.C. y pueden

llevar a complicaciones letales, como el edema cerebral.(2,5)

Debe de recordarse también que aunque se apliquen cantidades adecuadas de insulina, éstas resultarán ineficaces por la perfusión insuficiente de los tejidos.(2,9,5)

## TRATAMIENTO CON POTASIO:

Reemplazar el potasio es siempre necesario, pero el tiempo de administración varía. El potasio inicial como expusimos antes, es muchas veces alto, a pesar del alto déficit corporal.(12) Cualquiera que fuere el valor inicial, disminuirá al regularizarse la acidosis. Si el potasio se presenta alto desde el principio, éste puede no ser necesario hasta 3 ó 4 horas después de iniciada la terapia, conforme la insulina vaya actuando y la acidosis haya bajado. Por otro lado, si el valor es normal o bajo, desde el inicio, el potasio debe ser dado rápidamente debido a que las concentraciones plasmáticas pueden caer con brusquedad durante la terapia, predisponiendo a arritmias fatales.

Si el nivel inicial de potasio es de 4 a 5 mEq/lit., se aplicarán 20 mEq/hr. La medición electrocardiográfica del catión vigilando sobre todo la configuración de las ondas T y las ondas U, es de vital importancia, ya que cuando éstas se presentan, la concentración es inferior a 3.5 mEq/lit. En ese caso se aplicarán cuando menos 40 mEq de potasio en una hora. Debe de recordarse que la debilidad de los músculos, en especial los respiratorios, son signos graves de depleción de potasio. También debe de tenerse en mente que por cada aumento o disminución de 0.1 unidad de pH, se produce una merma o elevación promedio de 0.63 mEq de potasio por litro de plasma, respectivamente.(22,23) Hay que considerar también la posibilidad de hipopotasemia en todo paciente a quien se le administre bicarbonato parenteral.(5,11,12,25,30)

DEBE TENERSE PRESENTE QUE UN FLUJO URINARIO ADECUADO ES NECESARIO PARA PODER ADMINIS-

TRAR EL CATION, YA QUE LA RAPIDA INFUSION DEL ION PUEDE LLEVAR A INTOXICACIONES LETALES.

Las indicaciones de administración de potasio, con base en un adecuado flujo urinario son:

- Nivel de potasio sérico bajo en cualquier momento.
- Nivel de potasio sérico normal en el momento de la admisión del paciente.
- Disminución seriada (en tamaño y grado de agudeza) de las ondas T en los electrocardiogramas o el aspecto de ondas U positivas.
- Debilidad de los músculos, en especial de los respiratorios.
- Arbitrariamente, al final de la segunda o cuarta horas de tratamiento adecuado.
- Tan pronto como la glucemia presente una disminución definida.
- Disminución de la glucosuria.

La única regla universal es que un valor plasmático inicialmente bajo, es indicativo seguro de un déficit corporal total muy importante. El punto principal a tener en cuenta es que no resulta necesario, y de hecho muchas veces no es posible, substituir en forma rápida todo el déficit. El fin perseguido en la fase aguda de la terapéutica, es conservar la concentración extracelular de potasio dentro de límites normales.

La hipopotasemia y, menos frecuentemente la hiperpotasemia, tienen un lugar predominante entre las causas de mortalidad evitable, por sus efectos sobre el miocardio.(2,20,23)

### TRATAMIENTO CON FOSFORO Y MAGNESIO:

El fosfato debe ser administrado tempranamente en la terapia, ya que la hipofosfatemia, frecuentemente no investigada, suele hacerse presente en la cetoacidosis. El reemplazo acelera la regeneración del 2,3-DPG eritrocítico, evitando potencialmente la iniciación de acidosis láctica. La administración puede hacerse como sal de potasio.(4,9,10,22,23,29)

El magnesio puede no ser reemplazado sino hasta que el flujo urinario sea bueno. 64 mEq pueden ser reinstituídos en 24 horas. El sulfato de magnesio al 50o/o puede agregarse a cada litro de dextrosa o administrarse I.M. cada 4 horas. La solución de sulfato no puede administrarse a fluidos que contengan sodio, porque la insolubilidad del sulfato de sodio, lleva a la precipitación. Los niveles séricos deben ser medidos a diario durante la terapia de reemplazo.(10)

### TRATAMIENTO CON BICARBONATO:

Debido a que los pacientes con cetoacidosis se autocorrijen con un tratamiento temprano, es esencial evitar sobrecorregir la acidosis, ya que la alcalosis tardía debido a cantidades innecesarias de bicarbonato puede llevar a depresión respiratoria, al mismo tiempo que causa alteraciones en la afinidad de la hemoglobina. La alcalinización rápida tiene estos efectos, ya que la curva de disociación oxígeno-hemoglobina en pacientes con cetoacidosis es equilibrada, debido a que actúan al mismo tiempo dos fuerzas opuestas: La deficiencia del 2,3-DPG eritrocítico y la acidosis.

Si la acidosis es rápidamente revertida, la deficiencia de 2,3-DPG llegaría a ser manifiesta, incrementándose la avidéz con la cual la hemoglobina se liga al oxígeno y empeorando la liberación de éste en los tejidos periféricos.

Es lógico pensar que en un paciente con depresión de

volumen y por ende con una pobre perfusión tisular, el cambio del pH teóricamente podría predisponer a una acidosis láctica, por la relación existente entre el 2,3-DPG y la curva de disociación oxígeno-hemoglobina.

Debe recordarse también que las cetonas circulantes son metabolizadas a bicarbonato conforme mejora la cetoacidosis.

La acidosis debe ser corregida cuando el pH es menor de 7.2, debiendo recordarse que un pH de 7.1 ya compromete la contractilidad del miocardio, causando también vasodilatación periférica, hipotermia e hipotensión. Cuando es muy intensa (pH de 6.8) puede inhibir la respiración y provocar la depresión del S.N.C.(2,5,10,12,22)

#### COMPLICACIONES DE CETOACIDOSIS DIABETICA

Las complicaciones de la cetoacidosis diabética pueden ser divididas en aquellas relacionadas con la enfermedad y aquellas relacionadas con el tratamiento.

#### COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD:

- Resistencia a la terapia relacionada con problemas tales como: Infarto del miocardio, septicemia, pancreatitis, tuberculosis y mucormicosis.
- Hipotensión, choque y fallo renal: La hipotensión y el shock, están generalmente relacionados con la deshidratación e hipovolemia, y responden con rapidez a las medidas terapéuticas iniciales. Cuando la hipotensión y el shock persisten a pesar de esas medidas, otras causas deben ser consideradas. En diabéticos ancianos, la insuficiencia cardíaca congestiva y el infarto del miocardio, no son raros. La oliguria y la azoemia progresiva a pesar de la terapia adecuada están muchas veces relacionadas

con una enfermedad renal crónica preexistente, o con infección urinaria aguda, uropatía obstructiva y varios grados de necrosis tubular aguda. Esta situación sin embargo, no debe ser confundida con la nefropatía funcional transitoria, que ocurre frecuentemente en pacientes con cetoacidosis diabética.(10,27)

#### COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO:

- Hipokalemia.(5,11,12,6,20,21,23,30)
- Insulinoterapia inadecuada (algunos pacientes requieren dosis mayores de insulina) por lo que si no se observa disminución de glicemia en la forma esperada, habrán de ser aumentadas las dosis.(2)
- Hipoglicemia: Este problema no es frecuente si se es cuidadoso en el control de la glicemia y la administración de insulina. Un deterioro de la condición mental después de la mejoría inicial, obliga a considerarlo.
- Edema cerebral: De esta complicación hacemos una descripción detallada posteriormente.(2,10)
- Edema pulmonar: Esta complicación debe ser tenida presente especialmente en pacientes ancianos, sobre todo a quienes se les administre grandes cantidades de solución salina, y sobre todo si existe una cardiopatía previa.(2,10,22,30)
- Acidosis láctica: Se presenta en diabéticos que están en tratamiento tanto con fenformina como con insulina, o con dieta únicamente. Por lo general sucede con insuficiencia renal, hepatopatía u otra enfermedad que conduzca a una hipoxia de los tejidos o hipoperfusión. Puede coexistir con cetoacidosis. La medida de la brecha aniónica debe ser rutinaria en todo paciente con estas dos complicaciones. Debe considerarse además que la terapia con bicarbonato al igual que infecciones a gérmenes gram negativos, pueden llevar a este cuadro. La medida del lactato es muy importante.(2,10,20)

## ALTERACIONES EN EL FUNCIONAMIENTO Y ESTRUCTURA DEL S.N.C. EN LA CETOACIDOSIS DIABETICA

La importancia de detenernos en esta área, resalta por la afortunadamente infrecuente pero usualmente catastrófica incidencia de edema cerebral, que se desarrolla en algunos pacientes que parecieran haberse recuperado de la cetoacidosis.

Durante el curso de la terapia, con o sin administración de bicarbonato, la presión en el líquido cerebro espinal se incrementa sin efectos adversos obvios. El incremento en la presión ocurre durante las 10 primeras horas del tratamiento. Aunque puede ser inicialmente normal, valores tan altos como de 600 mm de agua pueden ser alcanzados sin un resultado fatal. Puede desarrollarse somnolencia, pero no han sido observados cefalea y papiledema. La presión del líquido cerebro espinal retorna a lo normal dentro de 9 a 10 horas más tarde y todos los pacientes se recuperan sin incidentes. El edema cerebral que complica el cuadro lo hace usualmente dentro de las 4 a 16 horas de iniciación de la terapia. En general y exceptuando por el factor de que estos pacientes son usualmente jóvenes, no hay un cuadro clínico que permita la identificación de aquellos que desarrollan esta complicación, aunque la presencia de hiponatremia ha sido recientemente señalada como una predisposición o anomalía que la sugiere.

Grandes dosis de corticosteroides, manitol o ambos, han sido recomendados como terapia, pero es pequeña la experiencia con el problema y es difícil de conocer que tales medidas pudieran ser 100% benéficas. Es interesante que sea frecuentemente descrito en asociación con el coma hiperglicémico hiperosmolar no cetósico.(18)

Muchas teorías han sido propuestas para explicar este fenómeno:

- Desarrollo paradójico de acidosis en el líquido cefalorra-

quídeo y sistema nervioso central, conforme es corregida la acidosis sistémica.

- Alteración en la oxigenación del sistema nervioso central, resultado de el incremento en la afinidad del oxígeno por la hemoglobina y de la disminución del flujo sanguíneo cerebral que siguen a la corrección de la acidosis sistémica.
- El desarrollo de gradientes osmóticos desfavorables durante la terapia, que favorecen los excesivos movimientos intracelulares de agua y sobrehidratan al sistema nervioso central.

## ACIDOSIS PARADOJICA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Durante el desarrollo de cetoacidosis diabética, la acidosis sistémica estimula quimiorreceptores periféricos que son responsables de la hiperventilación inicial.

Debido a que el CO<sub>2</sub> disuelto en el plasma rápidamente se equilibra con el CO<sub>2</sub> disuelto en el L.C.R. y el fluido del compartimiento intersticial del cerebro, mientras que el bicarbonato no lo hace, el pH del L.C.R. es inicialmente normal o aumentado. Después que la acidosis ha sido establecida, el pH del L.C.R. cae. Por la acidosis resultante los centros medulares responsables de la hiperventilación son llamados a mantener una compensación respiratoria. La administración de bicarbonato, con la corrección resultante de la acidosis sistémica, deprimirá la estimulación de los receptores periféricos y reduce el estímulo de hiperventilación de estos sitios.

La retención de CO<sub>2</sub> y su equilibrio a través de la barrera hematoencefálica en presencia de concentraciones fijas de bicarbonato en el líquido cerebro espinal, resulta en un decremento del pH cefalorraquídeo al mismo tiempo en que el pH sistémico o sanguíneo es mejorado.

Cuando el pH cefalorraquídeo es menor o igual que 7.20,

alteraciones en el funcionamiento del sistema nervioso central y la conciencia pueden ocurrir.

Por muchas razones esta teoría interesante no puede ser usada en la explicación del edema cerebral. Los valores de pH del L.C.R. de pacientes tratado con bicarbonato, no muestran una diferencia apreciable con los de aquellos que no lo recibieron.

Las respiraciones generalmente no se deprimen con rapidez al corregir la acidosis sistémica, debido a que el impulso medular de la hiperventilación persiste. En muchos pacientes con cetoacidosis, la hiperventilación persiste de 18 a 24 horas o más después que el pH sistémico ha sido corregido.

Es factible que el mecanismo de la ventilación pueda ser más bien incrementado con la terapia del bicarbonato, cuando el pH inicial es menor de 7.0.(18)

#### ALTERACIONES DE LA OXIGENACION DEL S.N.C.

Inicialmente la acidosis sistémica resulta en un viraje de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina a la derecha (incremento de P50), e incremento de disponibilidad de oxígeno a los tejidos. El flujo sanguíneo cerebral en este estado es normal. Como la acidosis persiste la curva de disociación oxígeno-hemoglobina cambia hacia atrás de su posición normal, debido al incremento de la 2,3-DPG, pero el flujo cerebral se incrementa. Los efectos netos de esos cambios opuestos son probablemente mantenidos por la liberación de oxígeno al cerebro, o por liberación aumentada a pesar de la intensa afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. La corrección rápida del pH sistémico cambia la curva adicional a la derecha, deprimiendo P50 y deprimiendo la descarga de oxígeno.

Ha sido calculado que la restauración de un pH agudo anormal en la cetoacidosis, requeriría un incremento de 3 a 5

veces en el gasto cardíaco, para mantener una adecuada liberación de oxígeno en el cerebro. Pero con la hipovolemia, la acidosis severa y la asociación de alteraciones electrolíticas, no es de esperarse un incremento del gasto cardíaco de tal magnitud. Además, el flujo cerebral deprimido, debido a cambios de la autorregulación inducidos por una elevación del pH arterial, compromete la liberación de oxígeno al cerebro, ya previamente reducido. Este es un concepto interesante, sin embargo, no hay una evidencia neta que éste solo factor pudiera producir edema cerebral.(18)

#### OSMOLES IDIOGENICOS:

Una de las situaciones que han llevado al estudio de estas sustancias, es la relación que sugiere que el edema cerebral ocurre como un resultado de metabolitos (antiguamente considerados como sorbitol), que se acumulan en el cerebro y que son sustancias osmóticamente activas.(10)

La identificación de estas partículas no se ha podido llevar a cabo y han sido llamados como OSMOLES IDIOGENICOS. Aparentemente, el desarrollo de esos osmoles y del edema cerebral, ocurre con más frecuencia cuando se bajan rápidamente los niveles de glucosa.(10,18)

Cuando la concentración de glucosa en la sangre es rápidamente reducida por la insulina, de 55 mili-osmoles a menos de 14 mili-osmoles (300 mg/dl), o cuando el gradiente osmótico entre el cerebro y el plasma es mayor que 35 mili-osmoles/kg. de agua, el edema cerebral se desarrolla. Un gradiente de este tamaño no ocurre a menos que las concentraciones de glucosa en sangre fueran reducidas a menos de 14 mili-osmoles en un término de 4 horas.

Es particularmente interesante que el edema cerebral no se desarrolla cuando se emplea la diálisis para reducir la concentración de glicemia, sin insulina.

Los osmoles idiogénicos parecen desaparecer lentamente con insulina. La osmolaridad cerebral cae más despacio que la del plasma, favoreciendo la formación de un gradiente significativo. En contraste, la declinación de la osmolaridad intracelular y extracelular es paralela y proporcional con la diálisis.

El agua cerebral, el sodio y el potasio están significativamente incrementados por la insulina. En vista de estos efectos en el transporte de electrolitos en otros tejidos, la insulina puede directamente incrementar el contenido de electrolitos en el tejido cerebral y entonces ser importante en la patogénesis de este problema.

Después de instituída la terapia, ocurren cambios en la distribución de metabolitos entre el plasma y el líquido cerebro espinal. Las concentraciones de glicemia caen más rápidamente que la glucosa en el líquido cerebro espinal, y el gradiente líquido cerebro espinal/plasma, se amplía. Si las concentraciones de glicemia permanecen arriba de 230 mg., el gradiente osmolar no será mayor de 31 mili-osmoles/kg., un valor que no predispone a edema cerebral.

El grado predecible para la reducción de la glucosa en sangre con pequeñas dosis de insulina, provee amplia seguridad contra excesos insospechados y reducciones inaceptables.(18)

El estupor y el coma en la cetoacidosis se correlacionan mejor con la osmolaridad que con el grado de acidosis. Aunque la acidosis no sea responsable del coma o estupor, el papel de la hipercetonemia no está resuelto. La relación entre osmolaridad y alteraciones del sensorio es tal, que si la osmolaridad plasmática no es mayor de 340-350 mili-osmoles/kg., otras causas de comas deberán ser consideradas. Entonces, una medida o cálculo de la osmolaridad plasmática puede ser clínicamente útil en el tratamiento de pacientes con cetoacidosis.(18)

## MATERIAL Y METODOS

Para elaborar la presente investigación, fue necesario revisar los libros de ingresos de la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos, del Hospital General San Juan de Dios. Por este medio se obtuvo el número de pacientes que fueron ingresados con el diagnóstico de cetoacidosis diabética, desde el mes de agosto de 1977 hasta enero de 1980, que es el tiempo que tiene de funcionar dicha unidad como tal.

Con un listado inicial de 23 pacientes a investigar, se acudió al Archivo General del hospital citado, en donde se obtuvo información de 20 de ellos, ya que la papelería de los 3 restantes se consideró extraviada.

Para la recopilación de los datos se utilizó una ficha, la cual contiene: datos generales (edad y sexo), factores precipitantes de la enfermedad, antecedentes, sintomatología al consultar, exámenes de laboratorio al ingreso, tratamiento aplicado, complicaciones del tratamiento, número de fallecimientos y diagnóstico de defunción.

Obtenidos los datos, se procedió a su tabulación y correspondiente análisis.

El método empleado, como podemos darnos cuenta, fue el analítico deductivo.

Para la revisión bibliográfica sobre el tema se consultó la biblioteca del Instituto de Nutrición para Centro América y Panamá, biblioteca de la Universidad de San Carlos de Guatemala, biblioteca del Hospital General San Juan de Dios, revistas de reconocido prestigio y textos recomendados por los programas de medicina de la Universidad ya citada.

# PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

## SEXO

Sexo	No. de Casos	Porcentaje
Masculino	3	15
Femenino	17	85
Total	20	100

En relación al sexo se puede observar que del grupo estudiado, 17 (85o/o), fueron mujeres y 3 (15o/o) hombres, es decir una relación de 4:1, de mujeres a hombres.

CUADRO No. 2

E D A D

Grupo Etáreo	No. de Casos	Porcentaje
11 - 20	5	25
21 - 30	3	15
31 - 40	2	10
41 - 50	1	5
51 - 60	6	30
61 - 70	1	5
71 - 80	2	10
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

El grupo etáreo más afectado como se puede notar, fue el de 51 - 60 años, con 6 (30o/o) casos. Le siguieron en su orden el de 11 - 20 años, con 5 (25o/o) casos, el de 21 - 30 años, con 3 (15o/o) casos. Con dos pacientes c/u aparecen los grupos de 31-40 y 71 - 80 años; y finalmente con 1 paciente c/u los de 41 - 50 y 61 - 70 años.

CUADRO No. 3

ANTECEDENTES

		No. de Casos	o/o
Años de padecer Diabetes	0 - 5	15	75
	6 - 10	5	25
Tipo de Diabetes	Juvenil	8	40
	Adulto	12	60
Tipo de Tratamiento	Hipoglucemiante Oral	4	20
	Insulina	4	20
	Sin Tratamiento	12	60
Número de Ingresos a la UCIA	Primer Ingreso	17	85
	Reingreso	3	15
<b>Total</b>		<b>20</b>	<b>100</b>

Al respecto de los antecedentes investigados encontramos aspectos interesantes. Notamos que 15 (75o/o) pacientes, tenían entre 0 - 5 años de padecer diabetes y que los 5 restantes (25o/o), reportaron entre 6 - 10 años. Así mismo observamos que 12 casos (60o/o) eran clasificables como diabéticos de la madurez y 8 (40o/o) como diabéticos juveniles. En cuanto al tratamiento, 4 (20o/o) reportaron haber estado tomando hipoglucemiantes orales, 4 (20o/o) con tratamiento de insulina y 12 (60o/o) sin tratamiento alguno. Referente a su condición de ingreso, 17 (85o/o) lo hicieron por primera vez a la UCIA y 3 (15o/o) fueron reingresos.

CUADRO No. 4

FACTORES PRECIPITANTES

	No. de Casos	Porcentaje
Omisión del Tratamiento (Insulina o Hipoglucemiante)	3	15
Falta de Control (Sin haber omitido tratamiento)	3	15
Infección Aguda	14	70
Total	20	100

En relación a factores precipitantes de cetoacidosis, vemos que en 14 pacientes (70o/o), se consideró a las infecciones agudas como causa precipitante, en 3 (15o/o) fue la falta de control adecuado y en los otros 3 (15o/o), hubo omisión total, previa, del tratamiento.

CUADRO No. 5

INFECCIONES AGUDAS COMO CAUSAS DESENCADENANTES DE CETOACIDOSIS DIABETICA

Enfermedad	No. de Casos	Porcentaje
Infección Urinaria	9	64.2
Bronconeumonía	2	14.2
Amigdalitis Aguda	2	14.2
Gastroenterocolitis Aguda	1	7.1
Total	14	100.0

El papel que juegan las infecciones agudas como causa precipitante de cetoacidosis diabética, queda demostrado en este cuadro, por cuanto en 14 pacientes (70o/o), se estableció la relación de un cuadro infeccioso con el inicio del problema en estudio. De éstos, 9 (64.2o/o) fueron infecciones urinarias, 2 (14.2o/o) amigdalitis agudas, 2 (14.2o/o) bronconeumonías y 1 (5o/o) gastroenterocolitis aguda.

CUADRO No. 6  
SINTOMATOLOGIA AL CONSULTAR

Síntomas	No. de Casos	Porcentaje
Alteración de conciencia	5	25
Fiebre	6	30
Respiración rápida y superficial	5	25
Malestar general	16	80
Náusea y vómitos	10	50
Dolor Abdominal	6	30
Poliuria y Polidipsia	12	60
Disminución de Agudeza Visual	8	40
Pérdida de Peso	7	35

En cuanto a los síntomas manifestados, destacan el malestar general que fue reportado por 16 pacientes (80o/o), la poliuria y polidipsia por 12 (60o/o) y las náuseas y vómitos en 10 casos (50o/o). El resto de síntomas se reportaron en menor cuantía y en una frecuencia similar.

CUADRO No. 7  
SIGNOS CLINICOS AL INGRESO

Signos	No. de Casos	Porcentaje
Hipotensión	10	50
Taquicardia	18	90
Fiebre	8	40
Respiración de Kussmaul	14	70
Alteración de Conciencia	9	45
Coma	5	25
Obnubilación	14	70
Signos de D.H.E.	20	100
Aliento Cetónico	20	100

Notamos que los signos de deshidratación y el aliento cetónico fueron encontrados en la totalidad de los pacientes. La taquicardia fue encontrada en 18 casos (90o/o), la respiración de Kussmaul y la obnubilación en 14 pacientes (70o/o). El resto de signos fueron apreciados con frecuencias menores.

CUADRO No. 8

GLUCEMIAS AL INGRESO DE LOS PACIENTES

Miligramos o/o	No. de Casos	Porcentaje
200 - 500	5	25
501 - 800	7	35
801 - 1100	2	10
1101 - 1400	6	30
Total	20	100

Todos los exámenes de laboratorio que aparecen en este cuadro y en los siguientes, fueron efectuados al momento del ingreso del paciente al hospital. Puede observarse que el 100o/o de los casos estudiados, presentaron hiperglucemia. De ellos, 7 (35o/o) tuvieron valores que oscilaron entre 501 - 800 mg. por ciento, 6 (30o/o) entre 1101 - 1400, 5 (25o/o) entre 200 - 500 y 2 (10o/o) tuvieron valores comprendidos entre 801 - 1100 mg. por ciento. Notamos que tres cuartas partes (75o/o) de los casos tenían glucemia superior a 500 mg/dl.

CUADRO No. 9

RECUESTO DE LEUCOCITOS

Leucocitos/ mm <sup>3</sup>	No. de Casos	Porcentaje
5000 - 10000	8	40
10001 - 15000	4	20
15001 - 20000	4	20
20001 y +	4	20
Total	20	100

Como ya fue expresado anteriormente, el recuento de leucocitos suele estar incrementado en la cetoacidosis diabética (debido a la acidosis y/o a la infección concomitante). En este cuadro observamos que en 4 pacientes (20o/o) se encontraron valores entre 10001 - 15000. Similar número de pacientes presentaron valores entre 15001 - 20000 y mayores de 20001. Sin embargo, la mayoría (40o/o) tuvo valores que oscilaron entre 5000 - 10000 leucocitos/mm<sup>3</sup>.

CUADRO No. 10

**CUERPOS CETONICOS EN LA SANGRE**  
(Investigados en 12 casos)

Interpretación	No. de Casos	Porcentaje
Positivos	12	100
Total	12	100

Las pruebas para cuerpos cetónicos en sangre no fueron efectuadas en la totalidad de los pacientes investigados. Así, observamos que en los 12 (100o/o) en que fueron investigados resultaron positivos.

CUADRO No. 11

**GLUCOSURIA**

Grado de Positividad	No. de Casos	Porcentaje
Positivo ( ++ )	3	15
Positivo ( +++ )	11	55
Positivo ( ++++ )	6	30
Total	20	100

En relación a la detección de glucosuria, se utilizó cinta reactiva en el 100o/o de los casos. De ellos el reporte de positivo “+++”, fue el más frecuente, con 11 casos (55o/o), luego 6 (30o/o) con positivo “++++” y 3 (15o/o) con positividad “++”.

CUADRO No. 12  
ELECTROCARDIOGRAMA

Hallazgos Electrocardiográficos	No. de Casos	Porcentaje
EKG Normales	6	42.8
Trazo Característico de Hipokalemia	4	28.5
Trazo Característico de Hiperkalemia	1	7.1
Trastornos de Repolarización	1	7.1
Coronariopatía	1	7.1
Lesión Sub-Endocárdica Inferior	1	7.1
Total	14	100.0

El EKG como método de control de los niveles séricos de potasio, es reconocido como muy efectivo. Cuatro pacientes (28.5o/o) tuvieron trazos característicos de hipokalemia, 1 (7.1o/o) de hiperkalemia. Se reportaron 6 EKG normales (42.8o/o). En los restantes 3 pacientes se informaron diferentes hallazgos. A 6 pacientes no se les efectuó estudio electrocardiográfico, por lo que no se les tabuló en este cuadro.

CUADRO No. 13

TRATAMIENTO

Medicamentos	No. de Casos	Porcentaje
Insulina	20	100
Potasio	18	90
Soluciones I.V. (Mixto o Salino)	20	100
Bicarbonato de Sodio	2	10

En cuanto al tratamiento ordenado a los pacientes afectados de cetoacidosis, la insulina y las soluciones I.V., fueron utilizadas en el 100o/o de los casos. El suplemento de potasio se empleó en 18 pacientes (90o/o) y el bicarbonato de sodio en 2 de ellos (10o/o).

CUADRO No. 14

ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON INSULINA

Forma de Emplear la Insulina	No. de Casos	Porcentaje
Dosis Pequeñas	20	100
Dosis Masivas	0	0

Este cuadro tiene como fin representar las dos maneras de utilización de la insulina en los pacientes cetoacidóticos. Como se puede ver, en nuestros casos la terapéutica con insulina a pequeñas dosis, fue la utilizada en el 100o/o de los afectados.

CUADRO No. 15

INCIDENCIA DE HIPOGLUCEMIA

	No. de Casos	Porcentaje
Hipoglucemia	6	30

En la revisión de las historias clínicas de los pacientes estudiados, únicamente en 6 de ellos (30o/o) se reportó hipoglucemia secundaria al tratamiento aplicado (insulina). En los restantes 14 (70o/o) no hubo aparentemente complicaciones.

CUADRO No. 16

NUMERO DE FALLECIMIENTOS

Condición	No. de Casos	Porcentaje
Fallecidos	8	40
Vivos	12	60
Total	20	100

Como podemos observar, de la población investigada 8 pacientes (40o/o) fallecieron y los 12 restantes (60o/o) sobrevivieron y se recobraron de su grave descompensación metabólica.

CUADRO No. 17

DIAGNOSTICOS DE DEFUNCION

Enfermedad	No. de Casos	Porcentaje
Shock Séptico	2	25.0
Insuficiencia Renal Aguda	2	25.0
Insuficiencia Renal Aguda y Bronconeumonía	1	12.5
Shock Séptico y Trombosis Mesentérica	1	12.5
A.C.V. y Shock Séptico	1	12.5
Hemorragia Gastro-Intestinal Superior y Shock Séptico	1	12.5
Total	8	100.0

En este cuadro se tabulan las causas de defunción. Podemos notar que el chosk séptico se presenta como causa de muerte en 5 de los casos, estando en 2 de ellos como enfermedad única y en los otros 3 asociado a otras entidades patológicas (Trombosis Mesentérica, Accidente Cerebro Vascular y Hemorragia Gastro-intestinal superior). La insuficiencia renal aguda se menciona en 2 casos como causa única de defunción y en 1 asociada a bronconeumonía.

Lógicamente todas estas enfermedades fueron factores que complicaron fatalmente la cetoacidosis diabética.

ANALISIS DE RESULTADOS

La cetoacidosis diabética puede desarrollarse en cualquier paciente con diabetes Mellitus, y la mayor susceptibilidad de los individuos en los que el trastorno tuvo comienzo juvenil, ha sido siempre reconocida (4) Si observamos los cuadros No. 2 y 3, nos daremos cuenta que en nuestra casuística fueron los diabéticos de la madurez los más afectados (60o/o), lo que supone que no necesariamente se requiere estar clasificado como diabético juvenil, para estar predispuesto a padecer la complicación.

La cetoacidosis diabética es más corriente en hombres que en mujeres. En la serie de pacientes investigados se encontró una clara predominancia del sexo femenino, en una proporción de 4:1, hallazgo llamativo que resulta opuesto a lo que al respecto expone la literatura. (ver cuadro No. 1).

La omisión del tratamiento y las infecciones son mencionadas como causas precipitantes de cetoacidosis diabética. Es importante notar que en nuestros investigados las infecciones agudas jugaron un papel determinante como factor desencadenante (70o/o) y dentro de ellas destacó la infección urinaria con 9 casos (64.2o/o). (ver cuadros No. 4 y 5).

El 60o/o de pacientes a su ingreso al hospital, no estaban siendo tratados por problema diabético, ya que ellos desconocían estar enfermos. El restante 40o/o por el contrario, reportó estar en tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales, y fueron precisamente 3 pacientes de este grupo los que al suspenderlo propiciaron su descompensación y complicación (cetoacidosis). (ver cuadros No. 3 y 4).

Aunque el dolor abdominal es un hallazgo constante en pacientes con cetoacidosis diabética, en las historias clínicas sólo aparecía mencionado en 6 (30o/o) pacientes. Puede deberse a

que este aspecto no haya sido apropiadamente investigado. (ver cuadro No. 6).

En la revisión de los hallazgos al examen físico de ingreso, puede notarse que el aliento cetónico, el DHE, la taquicardia, la respiración de Kussmaul y la obnubilación fueron encontrados en la mayoría de pacientes. (ver cuadro No. 7).

La hiperglucemia, la glucosuria, la cetonemia y la cetonuria son infaltables en un paciente cetoacidótico. Con la excepción de la cetonemia, que sólo fue investigada en 12 pacientes, los restantes parámetros fueron escrutados en todos los casos y encontrados anormales, confirmando la anterior aseveración. (ver cuadros No. 8, 10 y 11)

La leucocitosis con valores usuales entre 15000 - 20000 e incluso reacciones leucemoides, son debidas a la severa acidosis. (19) En nuestro caso, diversos grados de leucocitosis fueron encontrados, lo que definitivamente está de acuerdo con lo enunciado en la literatura revisada. No hay que olvidar sin embargo, que ocupando las infecciones un porcentaje alto de causa precipitante de cetoacidosis, no puede desligarse su relación con los resultados obtenidos en este examen de sangre. (ver cuadro No. 9)

Los niveles de potasio sérico en un paciente cetoacidótico requiere estricto control. En nuestro caso a 4 pacientes (20%) se les juzgó hipokalémicos por medio de estudios electrocardiográficos, lo que resalta la importancia del uso de este examen, máxime si no se cuenta con las facilidades para determinaciones rápidas de electrolitos, que es el caso de la mayoría de nuestros establecimientos hospitalarios. Como un trazo compatible con hiperkalemia fue reportado 1 caso. (ver cuadro No. 12)

Aunque el tratamiento insulínico ha sido motivo de controversia, se tiende a aceptar actualmente la gran efectividad de su uso a pequeñas dosis. La totalidad de los pacientes revisados

fueron tratados de esta manera y el empleo de soluciones (salino normal o solución mixta) se adoptó también en el 100% de los mismos. El potasio se repuso como KCl en el 90% de los pacientes. El bicarbonato únicamente se empleó en el 10%, posiblemente porque no hubo acidosis extremas o bien porque se temió causar sobrecorrección que llevase a depresión respiratoria. (ver cuadro No. 13 y 14)

En cuanto a las complicaciones del tratamiento, se reportaron 6 casos de hipoglucemia (30%). Esto, producto seguramente de no instituir oportunamente la terapia con soluciones glucosadas en pacientes con tratamiento insulínico, por la falta de ingestión de alimentos o por no llevar un control de glicemia adecuado. Es oportuno señalar que las hipoglucemias se suscitaron durante el período de crisis (2 casos) y en la etapa de recuperación de la cetoacidosis (4 casos). (ver cuadro No. 15)

El 40% (8 casos) de los pacientes investigados falleció. El resultado es alto si se compara con lo expuesto en el cuadro No. 3 de la revisión literaria (grado de mortalidad = 3 - 10%). Observemos también los diagnósticos de defunciones reportados y la gravedad de los mismos, que exonera en cierto modo la responsabilidad del tratamiento en cuanto a la alta tasa de defunciones. (ver cuadros No. 16 y 17).

Entre los 8 decesos, el shock séptico fue anotado como causa de muerte en 5 de ellos (62.5%). Probablemente represente la susceptibilidad de esta clase de enfermos a las infecciones serias, generalizables. (ver cuadro No. 17)

## CONCLUSIONES

La revisión de 20 casos de cetoacidosis diabética nos permitió hacer las siguientes observaciones:

- 1.- El sexo más afectado fue el femenino en un 85o/o de los pacientes, lo que hace una proporción de 4:1 en relación al sexo masculino.
- 2.- Los grupos etarios más afectados fueron los de 51 - 60 y 11 - 20 años, con 6 casos (30o/o) y 5 casos (25o/o) respectivamente.
- 3.- La cetoacidosis afectó más a diabéticos de la madurez (60o/o), que a juveniles.
- 4.- La infección aguda, reconocido factor precipitante de la cetoacidosis, fue reportada en el 70o/o de los casos.
- 5.- La mayor parte de pacientes estudiados no habían tenido al momento de su ingreso tratamiento antidiabético, ya que un 60o/o (12 casos) refirieron esa situación.
- 6.- El 85o/o (17 casos) de pacientes investigados fueron catalogados como de primer ingreso y 12 de ellos ignoraban que padecieran de diabetes.
- 7.- El aliento cetónico, signos de DHE, respiración de Kussmaul, obnubilación y taquicardia, son signos y síntomas que facilitan el diagnóstico de cetoacidosis. Su alta frecuencia de presentación queda evidenciada en el cuadro correspondiente (cuadro No. 7).
- 8.- La determinación de cuerpos cetónicos en sangre, a pesar de constituir un importante auxiliar de laboratorio en el

diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, no fue efectuado en el 40o/o de los casos, lo que es una deficiencia que debe ser corregida.

- 9.- La glucosuria fue medida en el 100o/o de los casos con cinta reactiva específica para glucosa.
- 10.- El tratamiento insulínico y la reposición adecuada de líquidos y electrolitos, fueron como era de esperarse, los bastiones fundamentales en el tratamiento del paciente cetoacidótico.
- 11.- En relación al tratamiento insulínico, éste fue empleado a pequeñas dosis en el 100o/o de los casos.
- 12.- La hipoglucemia se presentó como complicación secundaria al tratamiento, habiendo sido causada en un 30o/o de los casos estudiados.
- 13.- El número de pacientes fallecidos fue elevado (40o/o), a pesar del tratamiento instituido.
- 14.- La causa de defunción más frecuente conforme lo informó el Departamento de Medicina fue el shock séptico, con un total de 5 casos.
- 15.- La crisis aguda de cetoacidosis respondió satisfactoriamente con la terapia de insulina a pequeñas dosis, pero problemas concomitantes de otra índole (sepsis, insuficiencia renal aguda, bronconeumonía) debieron influir negativamente en el pronóstico de muchos de los afectados.

## RECOMENDACIONES

- 1.- Efectuar en todo paciente cetoacidótico determinaciones de cuerpos cetónicos en sangre y orina, por cuanto es una importante guía diagnóstica.
- 2.- Elaborar un protocolo de terapéutica con criterios unificados y actualizados, para el mejor cuidado de todo paciente cetoacidótico que ingresa a los hospitales nacionales y en especial a las unidades de tratamiento intensivo.
- 3.- Tomar en cuenta el papel desencadenante o agravador que juegan los problemas infecciosos de este tipo de patología, para así agotar hasta donde sea posible la búsqueda de los mismos.
- 4.- Insistir ante las autoridades superiores del Hospital General San Juan de Dios, porque se haga algo por mejorar el archivo del mismo, ya que su estado actual dificulta mucho la elaboración de cualquier investigación que se desee efectuar.
- 5.- Tratar de realizar en todos los pacientes fallecidos por cetoacidosis, la necropsia correspondiente, informando los hallazgos de la misma y en especial lo relacionado al edema cerebral, ya que es una de las complicaciones más importantes y críticas de este problema, conforme lo reporta la literatura moderna, y no la encontramos mencionada en los estudios necrópsicos de nuestros casos.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abramson, E., and Arky, R. Diabetic acidosis with initial hypokalemia: Therapeutic implications. *J.A.M.A.* 196:401, 1966.
- 2.- Alberti K.G.M.M. and Natrass M. Cetoacidosis Diabética Grave. *Clínicas Médicas de Norteamérica. Volumen 4/ 1978, páginas 819-931. Editorial Interamericana.*
- 3.- Blodworth, J. R. *Patología Endocrina. Manual Médico Moderno, México D.F. 1978.*
- 4.- Benson, Edward and Metz, Robert. Cetoacidosis Diabética. *Tribuna Médica, 2do. Número de Marzo - 1980. No. 300 - Tomo XXVII- No. 6, Páginas: 18-24.*
- 5.- Cahill, George F., Jr. *Diabetes Mellitus, Internal Medicine of Cecil. Quinceava Edición, Páginas 1983-1984.*
- 6.- Carro, J. Perianez. Cetoacidosis Diabética, *Tratado de Medicina Interna, Primera Edición, Páginas 1107 - 1111. Editorial Toray, Barcelona, España, 1978.*
- 7.- Clements, R. S., Jr., Blumenthal, S.A., Morrison, A. D., et al. Increased cerebrospinal-fluid pressure during treatment of diabetic ketosis. *Lancet* 4:671, 1971.
- 8.- Dreisbach, Robert H. *Manual de Envenenamientos, Tercera Edición, 1978. El Manual Moderno, México D.F.*
- 9.- Eisenberg, Mickey S. and Copass, Michael K. *Manual of Emergency Medical Therapeutics, Páginas 49 - 52. Editorial Saunders de 1978.*

- 10.- Fineberg, S. Edwin and Levin, Robert M. *Diabetic Ketoacidosis and Nonketotic Hyperosmolar Hyperglycemic Coma. Medical Emergencias. Boston City Hospital, Primera Edición, Páginas 163 - 179.*
- 11.- Farreras, Valenti P. *Medicina Interna, Tomo II, Novena Edición, Páginas 497 - 502. Editorial Marin, Barcelona, España, 1978.*
12. Foster, Daniel W. *Diabetes Mellitus. Harrison's Principles of Internal Medicine. Novena Edición, Páginas 1746-1749. McGraw-Hill Book Co. 1977.*
- 13.- Friedman, H. Harold. *Manual de Diagnóstico Médico. Salvat Editores, S.A. Mallorca, 41-Barcelona (España). 1979.*
- 14.- Guyton, Arthur C. *Tratado de Fisiología Médica. Cuarta edición, 1971. Editorial Interamericana.*
- 15.- Goodman, Louis S. y Gilman, Alfred. *Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial Interamericana, Quinta Edición. 1978.*
- 16.- Harvey, A. McGehee. *Tratado de Medicina Interna. Edición 19. Páginas 882-886. 1976.*
- 17.- Harper, Harold A. *Manual de Química Fisiológica. Tercera Edición en Español, El Manual Moderno, S. A. México D.F. 1971.*
- 18.- Kreisberg, Robert A. et al. *Nuevos Conceptos en Patogénesis y Tratamiento en Cetoacidosis Diabética. Annals of Internal Medicine 88: 681-695, 1978.*
- 19.- Kidson, W., Casey, J., Kraegen, E., et al. *Treatment of Severe Diabetes Mellitus by Insulin Infusion. Br. Med.*

- J. 2: 691, 1974.*
20. Prellwitz, W. *Coma. Cuidados Intensivos en Medicina. Primera Edición, Febrero 1972, Páginas 290-293.*
- 21.- Pons, A. Pedro. *Tratado de Patología y Clínica Médicas. Quinta Edición, Páginas 1351-1352. Editorial Salvat, Barcelona, España. Reimpresión 1975.*
- 22.- Rossini, Aldo A. and Hare, John W. *Comas Diabéticos. Páginas 95-108. Hospital Practice May 1979.*
- 23.- Raskin, Philip. *Comas Diabéticos. Tribuna Médica, No. 298. Tomo XXVII - No. 4.*
- 24.- Robbins, Stanley L. *Diabetes Sacarina. Patología Estructural y Funcional, Páginas 256-270, Editorial Interamericana, México D.F. 1975.*
- 25.- Sodeman, William A., Jr. y Sodeman, William A. *Fisiopatología Clínica, Quinta Edición, Páginas 854-855, Editorial Interamericana 1978.*
- 26.- Sulway, M. J., and Malins, J. M. *Acetone in Diabetic Ketoacidosis. Lancet 2: 736, 1970.*
- 27.- Spivak, Jerry L., and Barnes, H. Verdain. *Manual of Clinical Problems in Internal Medicine. Segunda Edición, 1978. Little, Brown and Company Boston, U.S.A.*
- 28.- Timperley, W. R., Preston, F. E., and Ward, J. D. *Cerebral-Intravascular Coagulation in Diabetic Ketoacidosis. Lancet 1: 952, 1974.*
- 29.- Thomson, William M. and Costrini, Nicholas V. *Manual of Medical Therapeutics, Edición 22, 1977. Little, Brown*

