

11227
2ef. 67.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION NACIONAL
DE PETROLEOS MEXICANOS



ESTUDIO COMPARATIVO EN EL TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA

T E S I S
DE POSTGRADO EN
MEDICINA INTERNA
QUE PRESENTA EL DR.
LAMBERTO SALAS GUERRERO

MEXICO, D. F.

1986

FAL. DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

I	INTRODUCCION	1
II	GENERALIDADES	4
II.1	ASPECTOS GENERALES	4
II.2	FISIOPATOLOGIA	5
II.3	TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA	9
II.3.1	INSULINA	9
II.3.2	BICARBONATO	16
II.3.3	POTASIO	19
II.3.4	FOSFORO	24
II.3.5	SODIO	27
II.3.6	LIQUIDOS	30
II.3.7	MAGNESIO	32
II.3.8	ANTICOAGULANTES	33
III	ESTUDIO COMPARATIVO EN EL TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA	36
III.1	OBJETIVOS	36
III.2	MATERIAL Y METODOS	36
III.2.1	CRITERIOS DE SELECCION	37

III.2.2	CRITERIOS DE EXCLUSION	37
III.2.3	RECOPIACION DE DATOS	37
III.2.4	LABORATORIO	38
III.2.5	GABINETE	40
III.2.6	TRATAMIENTO	40
	III.2.6.1 Grupo A	40
	III.2.6.2 Grupo B	41
III.2.7	SOLUCIONES	41
III.2.8	POTASIO	42
III.2.9	BICARBONATO	42
IV	R E S U L T A D O S	44
IV.1	GRUPO A. POR INFUSION CONTINUA	44
IV.2	GRUPO B. BOLO INTRAVENOSO	46
V	D I S C U S I O N	64
VI	B I B L I O G R A F I A	71

INDICE DE CUADROS

CUADRO I.	ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE ACUERDO AL PADECIMIENTO	10
CUADRO II.	ESQUEMA DE DUNCAN	11
CUADRO III.	ESTUDIO COMPARATIVO DE DOSIS FARMACOLOGICAS Y FISIOLOGICAS EN LA CETOACIDOSIS	13

INDICE DE TABLAS

TABLA I	50
TABLA II	52
TABLA III	54
TABLA IIIA	55
TABLA IV	57
TABLA IVA	58
TABLA V	62
TABLA VI	63

INDICE DE GRAFICAS

GRAFICA I	51
GRAFICA II	53
GRAFICA III	56
GRAFICA IV	59
GRAFICA V	60
GRAFICA VI	61

I INTRODUCCION

La diabetes mellitus, fue primeramente descrita por Areteo de Cappadocia en el año 70 a.C. el cual le adjudicó el nombre de " Diabetes " del latín " discurrir a través o atravesar " interpretándolo como una fusión de la carne del cuerpo que se eliminaba por la orina. En 1675 Thomas Willis detectó mediante su sabor el contenido de azúcar en la orina y le agregó el adjetivo de " Mellitus " del griego " miel " .

La cetoacidosis diabética es una complicación aguda de la enfermedad, considerada como fatal durante algún tiempo; es un aspecto de la diabetes Mellitus en el cual, el tratamiento ha mejorado de manera importante. Con el descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1921, se logró por fin vencer en muchas ocasiones este escollo; sin -

embargo el manejo de esta substancia ha variado a través de los años, intentando hacerlo cada vez mas eficaz.

En el primer año posterior al descubrimiento de la insulina, se emplearon pequeñas dosis en el tratamiento de la cetoacidosis. Foster en 1923 reportó el manejo de ésta en 15 pacientes, en los cuales había usado 180 u. en las primeras 12 horas, de hecho, uno de sus pacientes solo recibió 5 u. de insulina cada 2 horas. El mismo Foster sin embargo, consideró que se utilizaba poca insulina y recomendó, una dosis inicial de 25 u., seguida de dosis pequeñas cada una a dos horas. Posteriormente -- continuó la tendencia de incrementar las dosis, y en 1940 Fowler y colaboradores recomendaron el uso de grandes dosis aplicadas por vía intravenosa y subcutánea. Pero hay que anotar que ese mismo año, Joslin postuló el principio de que pequeñas dosis de insulina, aplicadas a intervalos cortos, eran más efectivas que dosis grandes administradas infrecuen-

temente. Mas a pesar del estudio de Joslin, el uso de grandes dosis de insulina se popularizó a partir de 1945, después de los estudios de Root, quien demostró mejores resultados en un grupo de pacientes tratados con 216 U. de insulina en las primeras 3 horas, comparado con otro grupo al cual se le habían administrado unicamente 83 U. en el mismo lapso de tiempo. Posteriormente Black y Malins, reportaron una mortalidad del 29 %, en un grupo manejado con 108 U. de insulina (promedio) durante las primeras tres horas y lo compararon con otro grupo, cuya mortalidad fue de 7 %, al serles aplicadas 316 U. en ese mismo número de horas.

En ambos estudios los parámetros no son del todo válidos, pues tanto Root como Black y Malins, enfrentaron los resultados del uso de pequeñas dosis, en un grupo de enfermos tratados durante la década de los veinte y principios de los treinta, a la conveniencia del uso de grandes dosis administradas a otros pacientes muy posteriormente, cuando ya se

conocían los antibióticos y se utilizaban los electrolitos y otras medidas adecuadas. Pero es conveniente anotar, que dentro de este periodo se encuentran publicaciones esporádicas que se refieren a la eficacia de pequeñas dosis de insulina en el manejo de la cetoacidosis diabética, mas por razones que se ignoran en su momento no fueron tomadas en cuenta.

La administración de dosis masivas de insulina fue estableciéndose - en parte generadas por el miedo a la resistencia que esta pudiera provocar - llegando a ser utilizadas por rutina 200 u. o mas de insulina como dosis inicial. Por lo tanto el uso de grandes dosis de insulina fue tradicional hasta 1972, año en que aparecieron artículos describiendo la eficacia de pequeñas dosis de insulina, administradas en infusión continua, bolo intravenoso - o intramuscular descritos por investigadores tan sólidos como Alberti y colaboradores, Soler, Kitabachi Genuth, Kidson, Semple, Page y Piter (1,2).

II GENERALIDADES

II.1 ASPECTOS GENERALES

La cetoacidosis diabética es un trastorno --- metabólico, que pone en peligro la vida, se caracteriza por aumento de la glucogenólisis hepática, gluconeogénesis, cetogénesis y mala utilización -- periférica de glucosa. Ocupa el 14 % de los ingresos de pacientes diabéticos a hospitales america-- nos y frecuentemente es el primer síntoma de la enfermedad (8 - 19 %). Antes de la época del uso de la insulina como se explicó previamente, era -- prácticamente mortal, sin embargo en la última década el porcentaje de mortalidad es variable dependiendo de varios autores, pero fluctúa entre 0.5 - 15.4 % con un promedio de 6.8 % (3,65,67,68,70). La mortalidad se ha atribuido a varios factores: edad del paciente, infecciones, infarto agudo de

miocardio, pancreatitis, enfermedades vascular --
cerebrales, trombosis de mesentericas, insuficien-
cia renal y ultimamente se cita a la insuficiencia
respiratoria progresiva del adulto (14,19), ocu-
pando el primer lugar las infecciones, con repor-
tes que varían del 25 - 50 % y un pequeño porcenta-
je de 1 a 2 % que se atribuyen a la cetoacidosis -
per se (22,30).

Las causas que han precipitado el descontrol
son varias, siendo principalmente las infecciones,
con reportes que varían de 56 - 80 % en varios --
centros. En un porcentaje considerable (35 %)
no se conocen los factores precipitantes (68).

II.2 FISIDPATOLOGIA

La cetoacidosis diabética puede presentarse -
cuando por cualquier circunstancia aparece una de-
ficiencia absoluta o relativa de insulina, ya sea

de origen endógeno o exógeno. Entendiéndose por deficiencia absoluta la existencia de una concentración plasmática de insulina, menor de 6 micro-- unidades por mililitro después de una noche de ayuno, y relativa, cuando la concentración de insulina plasmática es menor de 50 microunidades y glucemia arriba de 250 mg/100 ml. (71).

La cetoacidosis también puede desencadenarse cuando se contraresta el efecto de la insulina por exceso de hormonas hiperglucemiantes y antagónicas de la insulina, tales como glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento que se liberan en cantidades anormales en presencia de infecciones o stress severo.

La hiperglucemia es básicamente el resultado de tres alteraciones metabólicas:

- a) Disminución de la utilización periférica de glucosa.
- b) Aumento de gluconeogénesis hepática
- c) Menor excreción renal de glucosa por disminu-

ción en la perfusión renal.

Dado que la glucosa no puede utilizarse a pesar de la hiperglucemia aparecen otras fuentes energéticas derivadas de la lipólisis acelerada, es decir, ácidos grasos libres y glicerol. El glicerol se utiliza para formar glucosa por vía gluconeogénica, en tanto que los ácidos grasos sirven como fuente energética para las células, sin embargo, rápidamente sobrepasan la capacidad del organismo para utilizarlos, o bien de reesterificarlos nuevamente a triglicéridos, por lo que en presencia de déficit de insulina y mayor cantidad de glucagón, aumenta la formación de cuerpos cetónicos por el hígado. El aumento en la captación y oxidación de los ácidos grasos libres por el hígado hasta acetil-coenzima A es en gran parte por el aumento de la carnitina hepática y la enzima carnitina-acil-transferasa, así como una disminución de la concentración de la malonil-coenzima A, permitiendo un máximo transporte de ácidos grasos en la --

mitocondria donde rapidamente pueden ser conver--
tidos a acetil-coenzima A, una vez formada ésta -
por la beta oxidación de los ácidos grasos, la via
principal cuando existen grandes concentraciones
es hacia la cetogénesis, formando acetoacetato y
beta-hidroxi-butirato por medio de la beta-hidroxi-
beta metil-glutaril-coenzima A. La interconver-
sión de ácido acetoacético y beta-hidroxi-butira-
to es catalizada por la enzima deshidrogenaza-be-
ta-hidroxi-butírica. La proporción del ácido --
beta-hidroxi-butírico sobre ácido acetoacético an-
tes del tratamiento es aproximadamente de 3 pero
puede encontrarse por encima de 6 en pacientes con
cetoacidosis severa. Lo anterior se debe tener en
mente al estimar el grado de cetonemia, ya que los
reactivos de nitroprusiato solo reaccionan con el
ácido acetoacético y no con el beta-hidroxi-butí-
rato. La excreción de ambos ácidos es muy eficien-
te por lo cual es común ver cetonuria sin cetone-
mia.

El tercer cuerpo cetónico es la acetona que se forma por la descarboxilación no enzimática del ácido acetoacético, aunque esta no contribuye al desequilibrio ácido-base su eliminación por vía respiratoria da el característico olor a manzana podrida. La acetona no es metabolizable y es excretada menos eficientemente que los otros cuerpos cetónicos por lo cual, puede permanecer en la sangre varias horas después de la corrección de la acidosis metabólica dando reacción de nitroprusiato positiva (4,5,6,7,8, 10, 11, 12, 15, 28, 47, 48, 65 a 70, 63)

II.3 TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA

II.3.1 INSULINA

el manejo de la cetoacidosis ha variado con el transcurso de los años como ya anteriormente lo hemos comentado. Basicamente se puede dividir en dos

grupos : el método " tradicional " de grandes dosis, en el cual de manera un tanto empírica se calculaban las dosis de insulina dependiendo de la severidad del padecimiento, manifestaciones clínicas, estado mental, glucosa y cetona séricas.

CUADRO I. ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE ACUERDO AL PADECIMIENTO*:

Estado clínico	Estado mental	Glucosa mg/100 ml	Cetonas	Dosis inicial de insulina
Mediano	Alerta o confuso	300/600	+ a 1:2	50-100 U 1/2 SC-1/2 IV
Moderado	Obnubilado	600/800	+ a 1:8	100-200 U IV
Severo	Comatoso	800/más	+ a 1:8	200-300 U IV

* Cohen, A.S. Freidin, R.B. & Samuels, M.A. Medical emergencies 163-180 (1977)

CUADRO II. ESQUEMA DE DUNCAN

+++ de cetonas en plasma sin diluir	se administran 100 U
+++ de cetonas en primera dilución	se administran 200 U
+++ de cetonas en segunda dilución	se administran 300 U

Este tipo de tratamiento provocó complicaciones importantes y letales como hipokalemia, hipoglucemia tardía, hiperlactatemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia y desequilibrio osmótico.

La tendencia en los últimos años ha sido el manejo de la cetoacidosis diabética con microdosis de insulina o como Saul Genuth lo refiere " dosis -- fisiológicas " (24,42,67). Lo anterior por estudios posteriores que han demostrado que niveles de insulina sérica de 20 - 200 microunidades/ml permitían romper la lipólisis, proteólisis, cetogénesis y gluconeogénesis hepática; sin embargo

tomando en consideración que los niveles de insulina sérica en ayunas varían de 5 a 20 microunidades/ml con una media de 10 y los niveles postprandiales fluctúan de 60 - 100 microunidades/ml en sujetos no diabéticos con peso normal (1,24,42,58), varios autores juzgan inapropiado mantener valores de 20 microunidades/ml, las cuales permiten la persistencia de cetogénesis y gluconeogénesis, inclinándose a la administración de dosis de insulina - las cuales mantengan niveles plasmáticos entre 100 y 200 microunidades/ml (17 a 25,27,29,31,33,34) Posteriormente estudios de Sonken, Genuth y Lazarus (37,42), demostraron que infusiones de 5 a 6 unidades / hora provocaban concentraciones séricas de 100 microunidades/ml.

Con base en diferentes estudios efectuados; se ha demostrado que existe una efectividad semejante entre la administración de dosis fisiológicas y farmacológicas de insulina, sin embargo el estudio mas demostrativo es el de Kitabchi y colabo-

radores.

CUADRO III.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DOSIS FARMACOLOGICAS
Y FISIOLÓGICAS EN LA CETOACIDOSIS*

	Fisiológica	Farmacológica
Dosis total administrada	46 U.	263 U.
Tiempo en alcanzar glucosa menor a 250 mg/dl	6,7 horas	4.5 horas
Tiempo en alcanzar bicarbonato mayor a 15 meq/l	11.1 horas	11.6 horas
Frecuencia de hipokalemia (K ⁺ menor 3.5 meq/l)	4 %	29 %
Frecuencia de hipoglucemia (glucosa menor a 50 mg/dl)	0 %	25 %

* (18)

Al revisar dicho cuadro se ve que no existe -
una diferencia significativa en el tiempo para al-

alcanzar niveles normales de glucemia y romper la cetosis y acidosis; sin embargo llama la atención el mayor número de complicaciones de hipokalemia e hipoglucemia con el método tradicional.

Otro punto que ha ocasionado grandes confusiones y controversias es la vía de administración, - llámese intramuscular, intravenosa en bolos o infusión continua, subcutánea o combinaciones, cada una de ellas con ventajas y desventajas particulares. Independientemente del sistema que se elija, debe tenerse en mente que la vida media de la insulina varía dependiendo de la vía de administración que se utilice. Cuando es suministrada por vía intravenosa tiene una vida media de 4 a 5 minutos, lo - cual significa que aunque se incremente la dosis (cuando se suministra en bolo) habrá poca o nada en circulación después de 30 a 40 minutos. La administración en infusión continua mantendrá una concentración plasmática constante; a este respecto se ha discutido mucho acerca de si es o no necesario

agregar albúmina o algún coloide a la botella de infusión para evitar adsorción de la insulina a -- las paredes del frasco y al equipo de venoclisis de plástico; varios estudios han demostrado que no hay una diferencia importante, llegando a la con-- clusión de que no son necesarios (1,15).

La insulina administrada intramuscularmente - tiene una vida media de dos horas, sin embargo -- tiende a alcanzar niveles séricos efectivos des-- pués de 90 minutos, por lo cual se recomienda una dosis intravenosa inicial, amén de mantener una adecuada hidratación (1,18,27,29,32,66,67).

Otro problema potencial es el sitio de aplica-- ción ya que si los glúteos son utilizados, la absor-- ción será deficiente por la mala perfusión o la po-- sibilidad de inyectarlo en tejido adiposo, por lo anterior se sigue la práctica de Kitabchi y colabo-- radores de aplicarla a nivel de deltoides (18).

Por vía subcutánea la vida media de la insuli-- na es de 4 horas, cuenta con las desventajas de tar--

dar en adquirir concentraciones séricas efectivas sobre todo si la aplicación se realiza en sitios - periféricos, además se requiere que exista una - magnífica hidratación y hay aun la posibilidad de formación de depósitos de insulina con peligro de que se presente una hipoglucemia tardía.

II.3.2 BICARBONATO

El uso del bicarbonato de sodio continua provocando controversias en el manejo de la cetoacidosis diabética, ya que el tratamiento usual es suficiente para revertir las alteraciones metabólicas; de hecho, tiende a autocontrolarse ya que la oxidación completa de los ácidos orgánicos - acetoacético y beta-hidroxi-butirato - reestablecen el pH normal.

En forma rutinaria el bicarbonato no está indicado en todos los casos y mucho menos reemplazarlo de acuerdo al déficit total, hasta la fecha no existe un estudio que apoye categóricamente la

administración de bicarbonato como un factor que contribuya a la disminución de la morbi-mortalidad, o bien al acortamiento del tiempo de recuperación. Algunos autores hablan de falta de respuesta a la insulina por la acidosis per se, mientras otros no han encontrado diferencia significativa en pacientes con pH de 6.9 a 7.25 (22,34,35 a 39,15.18).

Debe tenerse en mente que el exceso de bicarbonato puede ocasionar complicaciones tales como:

a) Hipokalemia y las complicaciones cardiacas inherentes a la misma. La disminución promedio de potasio es aproximadamente de 0.6 meq/l por cada incremento de 0.1 unidades de pH.

b) Decenso paradójico del pH del líquido cefaloraquídeo. Lo cual se ha atribuido a una difusión más rápida del CO_2 que del bicarbonato en el líquido cefaloraquídeo y se ha considerado la causa del coma recurrente en pacientes en recuperación de ceoacidosis. Estudios subsecuentes han demostrado sin embargo no haber diferencias en la disminución

del pH del líquido cefalorraquídeo en pacientes manejados con o sin bicarbonato de sodio, dándole mas importancia a cambios en la osmolaridad (15,26,49 a 52, 66 a 68).

c) Aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. El incremento del pH desvía la curva de disociación de hemoglobina hacia la izquierda y por lo mismo se pierde el efecto Bohr, lo anterior aunado a la disminución de 2,3 difosfoglicerato , aumenta el riesgo de hipoxia tisular; la recuperación del 2,3 difosfoglicerato es mas lenta que la reverción del efecto Bohr (9,51,52,66,70).

Por otro lado la acidosis severa puede ocasionar las siguientes complicaciones letales y que son indicaciones de bicarbonato:

- a) Coma profundo. Habiéndose notado mejoría con incremento del pH de 7.0 a 7.1-7.2
- b) Arritmia cardiaca por hiperkalemia
- c) Hipotensión arterial que no responde a fluido-terapia. Lo anterior se atribuye a inotropismo -

negativo dado por la misma acidosis que puede llevar a la insuficiencia cardiaca y edema pulmonar - (14, 19, 65 a 67).

d) Hipoventilación. Secundaria a la depresión del centro respiratorio generalmente cuando se alcanza pH de 6.8.

e) Falta de respuesta a la insulina, lo cual como se ha anotado previamente está en controversia.

Independientemente la gran mayoría concuerda en la administración de bicarbonato en casos muy severos y en poca cantidad, es decir 88 meq si el pH se encuentra por debajo de 7.0 y 44 meq si se encuentra entre 7.0 y 7.15, y no administrarlo si se encuentra por encima de este valor.

II.3.3 POTASIO

La administración de potasio también ha sido tema de discusión, siendo probablemente la alteración electrolítica mas importante en el paciente con cetoacidosis. Si bien la gran mayoría de los pa-

cientes en cetoacidosis presentan un potasio sérico a su ingreso dentro del intervalo normal o discretamente mas alto, es de enfatizar que existe -- una deficiencia intracelular muy importante que -- generalmente se estima de 3 a 5 meq/Kg, pero se han reportado deficits hasta de 10 meq/Kg.

Las principales causas de pérdidas de potasio son:

a) Estado de catabolismo con la pérdida de aproximadamente 3 meq por cada gramo de nitrógeno.

b) Disminución de depósitos de glucógeno. Por cada 3 g de glucógeno se pierde 1 meq. de potasio.

Los cuadros graves de cetoacidosis suelen acusar un déficit de 200 a 300 g de glucógeno con la consecuente pérdida de 70 - 100 meq. de potasio.

c) Pérdida de agua intracelular

d) Déficit de insulina. Resultando en salida de potasio a nivel extracelular y posteriormente excretado por via renal.

e) Aumento en la secreción de aldosterona.

f) Anorexia y vómito severo.

Las concentraciones normales o elevadas reportadas en el paciente con cetoacidosis no obstante las pérdidas antes comentadas se deben principalmente a:

- a) Acidosis metabólica per se. Con salida de potasio a nivel extracelular al intercambiarse con ion hidrógeno.
- b) Alteraciones en el metabolismo intermediario. Se pueden mencionar oxigenación tisular inadecuada, alteración en la generación de ATP (adenosin trifosfato) por la Na-K ATPasa necesaria para mantener el gradiente de concentración de potasio entre líquido intra y extracelular.
- c) Déficit de insulina
- d) Falla de la función renal
- e) Contracción de volumen

Sin embargo, una vez iniciado el tratamiento se hace aparente el déficit de potasio ya existente, amén de haber un descenso inevitable del potasio -

sérico al mejorar la expansión del espacio intra y extracelular con la rehidratación; aumento de la excreción de potasio por vía urinaria, y se presenta una mayor entrada de potasio al espacio intracelular al aumentar la utilización periférica de glucosa por la insulina. Al mejorar la acidosis metabólica con la administración de bicarbonato o la sola hidratación el potasio entra a la célula intercambiándose con hidrogeniones a una mayor velocidad.

Anteriormente la administración de potasio se recomendaba después de varias horas de tratamiento particularmente en pacientes oligúricos. Actualmente por las consideraciones mencionadas anteriormente se recomienda una posición más agresiva en los suplementos de potasio, ya sea administrándolo desde un inicio o a más tardar a la primera hora de tratamiento. En los pacientes que se manifiestan con oliguria por una función renal inadecuada, también van a requerir de administración de potasio,

ya que al menos tres de los cuatro mecanismos que producen hipokalemia antes mencionados serán operativos; sin embargo tomando en consideración que del 20 al 50 % del potasio administrado se elimina por la orina (66,67) los suplementos de potasio serán administrados de manera muy cuidadosa.

La dosis y rapidez de administración van a -- variar en cada paciente en particular y el potasio sérico a su ingreso nos da una pauta a seguir; si se encuentra por debajo de 4 meq/l nos habla de una marcada deficiencia, debiendo administrarse de 30 a 40 meq de potasio por hora en las primeras 2 a 3 horas. Se ha publicado la administración de hasta 80 meq. en 15 minutos en estado de emergencia. En general los requerimientos totales en pacientes con cetoacidosis son de 250 - 350 meq. aunque en - casos excepcionales son mayores a 700 meq. (35,36, 37,67). La administración de bicarbonato y do-- sis de insulina van a influir sobre los requerimien- tos siendo mayores a mayor dosis de insulina y bi-

carbonato. El bicarbonato no sólo produce hipokalemia al romper con la acidosis, pues también experimentalmente puede producir cambios electrocardiograficos de hipokalemia no obstante pequeñas variaciones del potasio sérico. (1,3, 15 a 18,22,25,48, 59,66 a 70).

II.3.4 FOSFORO

El fósforo como el potasio es un componente - integral de la masa corporal y en estado de catabolismo -como es la cetoacidosis- resulta un incremento de la exresión urinaria de este elemento.

La deficiencia de fósforo en la cetoacidosis multifactorial, el aumento en el catabolismo ya citado, la alteración en la utilización de glucosa y de fósforo por la célula y el aumento en la excreción renal de fósforo secundaria a la misma acidosis metabólica.

Varios estudios han reportado la deficiencia de fósforo en el paciente con cetoacidosis siendo

esta de aproximadamente 1 mmol/Kg y reportándose generalmente después de la tercera hora de tratamiento y solo un 11 % con niveles bajos a su ingreso. Probablemente la consecuencia mas importante de este hecho sea la disminución del 2,3 DPG del eritrocito, alterando la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, sin embargo, la disminución del 2,3 DPG del eritrocito no depende exclusivamente de la disminución de fósforo, sino que también se correlaciona con el grado de acidosis metabólica como lo demuestran Alberti y colaboradores (25), así como con la hiperglucemia, condiciones que disminuyen la síntesis de 2,3 DPG. Recién instalada la cetoacidosis metabólica la curva de disociación de hemoglobina se encuentra luxada a la derecha con aumento de P^{50} y consecuentemente disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (efecto Bohr); con la persistencia de la acidosis, hiperglucemia y la disminución de fósforo, se inhibe la síntesis de 2,3 DPG, regresando a su posición preacidótica la

curva de disociación de hemoglobina. Una vez iniciado el tratamiento de la cetoacidosis con o sin bicarbonato, dicha curva tiende a luxarse hacia la izquierda y consecutivamente, aumentándose la afinidad por el oxígeno y disminuyendo la P^{50} .

Independientemente, hasta la fecha no existe un estudio que demuestre el beneficio de los suplementos de fósforo en el manejo de la cetoacidosis diabética y por lo tanto no hay uniformidad de criterio en cuanto a su uso. Quienes lo apoyan postulan: disminución de la mortalidad, un mejor manejo de la acidosis metabólica con disminución de la administración de cloro y la incidencia de acidosis hipercloremica, recuperación mas rápida del estado de conciencia del paciente comatoso, evita complicaciones como la hemólisis, la rabdomiolisis y alteraciones en la conducción y por último en experimentos con perros se ha reportado un estado de resistencia a la insulina por niveles de fósforo bajos. Otros estudios han demostrado que no obstante que

el 2,3 DPG aumenta con los suplementos de fósforo, tiene poco efecto en la saturación de oxígeno de la hemoglobina, siendo el P^{50} similar en pacientes manejados con o sin fósforo. Por otra parte el uso del fósforo no está exento de complicaciones, ya que puede precipitar hipocalcemia, hipomagnesemia y calcificaciones metastásicas. Cuando se administra se recomiendan de 60 - 80 mM administradas en forma de fosfato de potasio (1.5 meq. de potasio por mM de fósforo). otros autores recomiendan un máximo de 16 mmol (24 meq. de fosfato de potasio) con monitorización frecuente de calcio y fósforo plasmático, obviamente contraindicándolo en casos de hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. (1,8,15,17,18,25,27,47,59,62 - 70,72).

II.3.5 SODIO

No obstante las pérdidas del líquido en exceso en comparación con los solutos, el sodio plasmático se encuentra generalmente dentro de límites -

normales (25 %) o en niveles inferiores (67 %) en pacientes con cetoacidosis diabética. La importancia de la detección temprana de la hiponatremia, es con el fin de identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar edema cerebral; en este punto hay que analizar las causas de la hiponatremia.

La diuresis osmótica condicionada por la hiperglucemia es la principal causa de pérdida de sodio, reportándose cifras que oscilan entre 50 - 100 meq/l, pero pudiendo en ocasiones ser de 10 - 25 meq/l (66) en situaciones en que el estímulo para la conservación de sodio es marcado por la disminución de flujo renal por debajo de lo normal. Por otra parte se ha considerado que la disminución de insulina o la hiperglucagonemia o ambas contribuyen a la pérdida de sodio (15). Varios estudios han demostrado que la insulina aumenta la reabsorción tubular de sodio (4) y clínicamente se puede observar este efecto en ciertos pacientes diabéticos con pobre -

control, que desarrollan edema al iniciar terapia con insulina. Arky en su estudio reporta una retención de sodio de aproximadamente 296 meq en este tipo de pacientes (15); otras causas de pérdida de sodio son por vía gastrointestinal y diaforesis

En todos los pacientes con cetoacidosis se debe de considerar hiponatremia ficticia, la cual es secundaria a varias circunstancias, llámese hiperglucemia, hipertrigliceridemia o aumento de urea sérica. En la hiperglucemia existe aumento de la osmolaridad sérica, condicionando salida de líquido hacia el espacio extracelular produciendo dilución y disminución de electrolitos. El sodio sérico disminuye 1.6 meq/l por cada 100 mg de glucosa, arriba de determinaciones séricas de 100 mg/dl

Cada incremento de 28 mg/100 ml de urea (arriba de lo normal de 25 mg/100 ml) se asocia a una disminución de aproximadamente 3.3 meq/l, sin embargo el concepto anterior es considerando que no hay paso de urea a nivel intracelular. Clini-

camente no es posible determinar que porcentaje de urea se mantendrá a nivel extracelular produciendo efecto osmótico, independientemente en pacientes con aumento importante de la urea se debe tomar este concepto en cuenta y todo lo antes descrito influirá sobre el tipo de soluciones administradas. (15,22,25,59,61,65 - 70).

II.3.6 LIQUIDOS

El hecho de mencionarlos hasta el último, no es por su poca importancia, aun mas, es la principal medida a tomar en el paciente con cetoacidosis diabética. La administración intravenosa de líquidos es suficiente para que haya un descenso importante de la glucemia por la rehidratación, se explica en buena parte por el aumento en la excreción renal de la glucosa, ya que bajo estas condiciones aumenta el flujo sanguíneo renal, así como la perfusión tisular, unida a una mayor efectividad de la insulina endógena (47.48). Lo anterior no

debe interpretarse por retrasar la aplicación de -
insulina, pero muchas veces la falta de respuesta
a esta es por una mala hidratación del paciente.
Por otra parte la corrección de la deshidratación
disminuye la secreción de hormonas diabetogénicas
como son la epinefrina, hormona del crecimiento y
cortisol, amen de mejorar la acidosis.

No obstante de haber una mayor pérdida de --
líquidos que de electrolitos en la cetoacidosis -
diabética la solución inicial de elección es la -
fisiológica isotónica, esta produce una reexpansión
del espacio intravascular mas rápido, disminuyendo
la hipotensión y mejorando la perfusión renal, así
mismo evita la posibilidad de colapso vascular (66,
67) que puede asociarse al uso temprano de solucio-
nes hipotónicas durante la disminución rápida de la
glucemia. Una vez mejoradas las condiciones hemo-
dinámicas del paciente y confirmada la hiperosmola-
ridad se continuá con soluciones hipotónicas sali-
nas. La velocidad de administración va a depender

de cada paciente en particular, condiciones a su ingreso, estado cardiovascular, observando de manera estrecha sus constantes vitales, presión venosa central, diuresis, existiendo generalmente un déficit de 100 - 150 ml/Kg mismos que en pacientes sin compromiso renal o cardiaco se reestablecen en 8 a 12 horas.

En condiciones óptimas se administran 1 a 3 l de solución isotónica en las primeras dos horas, posteriormente se cambia a soluciones hipotónicas hasta glucemia de 200 - 300 mg/100ml, continuando entonces con solución glucosada al 5 %, esta disminuirá la incidencia de hipoglucemias, así como facilitará el rompimiento de la cetosis, ya que la glucosa es esencial para la reesterificación de ácidos grasos en tejido adiposo.

II.3.7 MAGNESIO

En años recientes algunos autores han incluido al magnesio dentro del manejo del paciente con ceto-

acidosis diabética, habiendo reportado alteraciones clínicas como la tetania, alteraciones electrocardiográficas que pueden llegar a la asistolia y en sí, enfatizando que se debe de considerar a la hipomagnesemia como causa de alteraciones electrocardiográficas; cuando se encuentra el potasio normal, el déficit de magnesio es de aproximadamente 0.5 meq/Kg (55,56).

Como comentario adicional varios estudios han reportado la disminución del magnesio sérico en pacientes diabéticos sin cetoacidosis, pero con niveles de eritro y leucocitario dentro de lo normal, sin haber encontrado significado clínico, aunque ha sido propuesto como factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía. (55)

Aquellos que recomiendan el magnesio en la cetoacidosis administran de 20 - 40 meq por vía intramuscular. (59,66 - 70)

II.3.8 ANTICOAGULANTES

El uso de anticoagulantes continúa siendo de dudosa indicación, si bien algunos autores hablan de cambios homeostáticos con tendencia a la coagulopatía, hasta la fecha su asociación con eventos -- tromboembólicos no está bien establecido. En una revisión extensa de 1764 casos de cetoacidosis (57) se encontró una incidencia menor al 1 %, varios de estos eventos ocurrieron en pacientes con hipotensión arterial importante lo cual puede estar relacionado con un incremento de la viscosidad sérica con flujos lentos en una circulación ya de por si comprometida y no a un estado de coagulopatía; por otro lado existe una predisposición bien documentada, al sangrado de tubo digestivo mismo que se vería incrementado con el uso de anticoagulantes, -- por lo tanto hasta que aparezcan estudios prospectivos en que se demuestre el valor y seguridad de los anticoagulantes estos no son recomendados.

En resumen el tratamiento de la cetoacidosis

diabética requiere cuidados intensivos, grandes cantidades de soluciones parenterales, insulina de acción rápida, potasio en forma de cloro o fosfato y pequeñas dosis de bicarbonato en casos seleccionados. El uso de otras medidas terapéuticas como - anticoagulantes, inhibidores plaquetarios, sangre fresca total con altas concentraciones de 2,3 DPG amerita un mayor estudio.

I I I ESTUDIO COMPARATIVO EN EL TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA

III.1 OBJETIVOS

- Uniformar el criterio de tratamiento de la cetoacidosis diabética
- Evaluar la respuesta a los dos tipos de manejo
- Obtener estadísticas propias

III.2 MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital Central Norte de Concentración Nacional de - Petróleos Mexicanos, en el Departamento de Terapia Intensiva. Se incluyeron todos los pacientes con cetoacidosis diabética de manera aleatoria en uno

de los dos grupos estudiados, durante el período -
comprendido entre el 1o. de octubre de 1983 al 30
de septiembre de 1984.

III.2.1 CRITERIOS DE SELECCION

Se ingresaron todos los pacientes con datos -
clínicos de descontrol de Diabetes Mellitus

- a) Glucemia mayor de 250 mg/100 ml
- b) Acidosis metabólica con pH menor de 7.3 con -
bicarbonato inferior a 15 meq
- c) Cuerpos cetónicos positivos en orina

III.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes nefrópatas con acidosis

- a) Pacientes con acidosis alcohólica
- b) Pacientes obesos en ayuno

III.2.3 RECOPIACION DE DATOS

Se deberán de recopilar los datos siguientes:

- a) Ficha clínica (nombre, edad, sexo, número de

registro)

b) Historia de diabetes Mellitus (clasificación, tiempo de evolución, descontrol metabólico previo, factores desencadenantes del descontrol actual)

c) Signos vitales cada hora y PVC a criterio del médico

III.2.4 LABORATORIO

- Glucemia (70 - 127 mg % react. Neocuprina*) a su ingreso y cada hora hasta niveles de 250 mg/100 ml, posteriormente se realizará cada 4 horas.

- Tomar destrostix cada hora (Laboratorios Miles de México, prueba de un minuto para glucosa en sangre total).

- Electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro) (sodio 130 - 142 meq/l; potasio 3.5 - 5.0 meq/l ; cloro 95 - 106 meq/l **) a su ingreso y cada cuatro horas durante las primeras 24 horas.

- Anion Gap y osmolaridades séricas y urinarias (***) tomarlas a su ingreso y después de 12 horas.

- Urea, creatinina y BH (Urea 20 - 32.10 %
Diacetil Monoxima*; Creatinina 1 - 2 mg %, Picro-
to alcalino Jaffe *) tomarlos al ingreso y a las
24 horas

- Gases arteriales (****) al ingreso y a las
8 horas.

- Glucocetonurias (Acetest. Nitroprusiato de
sodio, Acido aminoacético, Fosfato disódico, Lac-
tosa, Borato de sodio, Labs. Miles de México.
Clinitest. Sulfato de cobre, Hidróxido de sodio, -
Carbonato de sodio, Acido cítrico. Labs. Miles de
México) tomar a su ingreso y cada hora.

- En caso necesario hemocultivos, urocultivos
u otro tipo de cultivos a juicio del médico.

* Autoanalizador Techicon II Digital

** Schales and Schales, Flamómetro IL-43

*** Osmette Presion Osmometer

**** Instrumentation Laboratory pH blood gas analyst
813

III.2.5 GABINETE

- Electrocardiograma a su ingreso y 24 horas después.
- Tele de tórax
- Otros, dependiendo del caso en particular

III.2.6 TRATAMIENTO

III.2.6.1 Grupo A

- a) Dosis inicial de 10 UI IV (intravenoso) en bolo
- b) Inmediatamente después iniciar con infusión a razón de 10 UI/hora (de preferencia mediante bomba de infusión)
- c) En cuanto los niveles de glucemia se encuentren entre 200 - 250 mg/100 ml se administran 10 UI de insulina rápida SC (subcutánea) y se sigue con infusión una hora mas. Siguiendo de 10 - 15 UI de insulina rápida SC cada seis horas.
- d) En caso de que a las dos horas la glucemia no baje al 10 % de su valor inicial, se duplicará la dosis de insulina; si a las dos horas no baja el

10 % se duplica la dosis y así sucesivamente

III.2.6.2 Grupo B

- a) Dosis inicial de 20 UI en bolo IV
- b) Continuar con insulina rápida 10 UI IV cada - hora
- c) En cuanto los niveles de glucemia se encuentren entre 200 - 250 mg/100 ml se administran 10 UI de insulina rápida SC y se aplica el siguiente bolo de insulina IV. Siguiendo de 10 a 15 UI de insulina rápida SC cada 6 horas
- d) En caso de que a las 2 horas la glucemia no - baje al 10 % de su valor inicial, se duplicará la dosis de insulina; si a las dos horas no baja el 10 % se duplica la dosis y así sucesivamente

Nota: se considera terminado el estudio al llegar a glucemia de 150 - 250 mg/100 ml y ausencia de acidosis.

III.2.7 SOLUCIONES

- Se administra solución fisiológica isotónica los

dos primeros litros

- Posteriormente continuar con solución fisiológica hipotónica 0.45 hasta llegar a glucemia de 250 a 300 mg/100 ml
- Posteriormente continuar con glucosadas al 5 %
- Los requerimientos se calcularán de 100 - 150 mg/Kg de peso y se administraran en un lapso de 8 a 12 horas exceptuando pacientes cardiopatas y nefropatas.

III.2.8 POTASIO

- Se utilizará cloruro de potasio
- Primeras 2 horas 20 - 40 meq
- Siguietes 4 horas 30 - 40 meq
- Siguietes 6 horas 30 - 40 meq
- Siguietes 12 horas 40 meq
- Todo lo anterior se administra una vez corroborada la diuresis.

III.2.9 BICARBONATO

- Si el pH a su ingreso se encuentra entre 7.00 y 7.15 se aplican 44 meq en la primera solución
- Si el pH es menor a 7.00 se aplican 88 meq una ampula IV directa y la otra diluida en la primera solución.

IV RESULTADOS

Se incluyeron un total de 10 pacientes, cinco en cada grupo de manera aleatoria.

IV.1 GRUPO A: POR INFUSION CONTINUA

Las edades de los pacientes variaron de 15 a 70 años con un promedio de 28.6, habiéndose incluido tres hombres y dos mujeres.

En la Tabla I se muestran las glucemias de ingreso así como su disminución horaria de cada paciente, mismas que se esquematizan en la Gráfica I. El promedio de glucemia de ingreso fue de 620.5, variando de 727.1 a 525.0 mg/100 ml, siendo el promedio de disminución de glucosa por hora 93.02 variando de 84.5 a 102.8 (tabla III), lo cual fue de significación estadística en comparación con el Grupo B. El tiem-

po que se necesitó para alcanzar la glucemia de -- 200 mg/100 ml fue de 4 a 7 horas con un promedio de 4.8 de acuerdo con la glucemia de ingreso. Todos los pacientes presentaron acidosis metabólica importante a su ingreso con pH de 6.94 a 7.10 y bicarbonato que varió de 3.6 a 6.6, lo cual se reflejó en el Anion - Gap* siendo el más bajo de 27.7 y el mas alto de 39.4 $(Na + K) - (Cl + HCO_3)^*$ y mostrando la buena -- respuesta al tratamiento con corrección en todos los casos del Anion Gap a las 12 horas.

Las osmolaridades séricas y urinarias (Tabla IIIA) fueron elevadas en todos los pacientes con un promedio de 328 y 525.6 respectivamente, mostrando disminución importante a las 12 horas, lo cual refleja la adecuada hidratación del paciente y correlacionándose con la disminución de glucemia como se ejemplifica en la Gráfica III. Tres de los pacientes ingresaron con osmolaridades superiores a 320 - 325 razón por la que fueron catalogados como trastorno mixto hiperosmolar y cetoacidótico.

Las cifras de ingreso de azoados y hematocrito (Tabla IIIA) mostraron disminución a las 24 horas lo cual también habla de la buena hidratación.

Todos los pacientes mostraron hiponatremia a su ingreso, correlacionado con la hipoglucemia y mostrando corrección a las 4 horas (Gráfica V).

El promedio de utilización de insulina fue de 60 U (50 - 80) no teniendo que duplicar la dosis debido a la buena respuesta. Así mismo en este -- grupo no hubo complicaciones de hipokalemia o hipoglucemia.

IV.2 GRUPO B: BOLO INTRAVENOSO

Las edades de los cinco pacientes variaron de 23 a 70 años con un promedio de 50, siendo 4 mujeres y un hombre.

En la Tabla y Gráfica II se muestran las glucemias de ingreso y disminución horaria. El promedio

de disminución por hora fué de 74.86 llegando a glucemias de 200 mg/100 ml entre 5 y 7 horas con un promedio de 6 horas.

El pH promedio a su ingreso fue de 7.03 (6.91 - 7.22), bicarbonato de 4.72 (2.8 - 8.8) con incrementos en el Anion Gap que fluctuaron de 21.3 a 38.0 y mostrando recuperación a las 12 horas.

Como en el grupo anterior, todos los pacientes mostraron incremento en la osmolaridad sérica y urinaria (Tabla IVA) encontrándose tres pacientes con osmolaridades superiores a 325 y catalogándolos también como trastorno mixto hiperosmolar y cetoacidótico.

Así mismo, se reflejó la buena hidratación de los pacientes en la disminución de las osmolaridades a las 12 horas y urea y hematocrito a las 24 horas. En la Gráfica IV se aprecia la relación Glucosa/Osmolaridad.

Las dosis promedio de insulina fueron de 80 U, en este grupo hubo necesidad de duplicar la dosis en

el paciente X , dada la falta de respuesta a la tercer hora de tratamiento; de hecho la dosis debió ser duplicada desde la primera hora, desafortunadamente por motivos paramedicos no se contó con los datos de las glucemias a tiempo. En este mismo paciente el potasio a su ingreso se encontró elevado (6.2 meq) pero se notó una mejoría con el manejo instituido, siendo su potasio de 4.2 meq a las 4 horas.

La relación osmolaridad hiponatremia también se ve reflejada en estos pacientes y esquematizada en la Gráfica VI.

En este grupo se presentó una complicación en el paciente VI en el que se reportó hipokalemia a la primera hora de tratamiento, de 2.6 meq, siendo el potasio de ingreso 3.3, lo cual no obstante de no haber administrado bicarbonato la sola hidratación y aplicación de insulina bastó para disminuirlo. A su ingreso el electrocardiograma no demostró datos de hipokalemia y aunque se administraron 20 meq de potasio en la primera solución una vez corroborada

diuresis, no fue suficiente aporte. Lo anterior - también por recibir los exámenes de laboratorio tarde.

La Tabla V, muestra comparativamente los exámenes de ingreso así como la respuesta al tratamiento de ambos grupos, donde es evidente la similitud de datos a su ingreso, notándose diferencias en la respuesta al tratamiento habiendo una muy significativa en la disminución promedio por hora (93.02 y 74.86) con nivel de significancia menor de 0.05 (T de Student). No habiendo diferencia en el resto de las constantes.

Las causas desencadenantes del descontrol fueron en la mayoría de tipo infeccioso y solo a un paciente se le atribuyó a suspensión del tratamiento (II). Todos los pacientes mostraron buena respuesta al tratamiento, siendo la mortalidad cero (Tabla VI).

Solo dos pacientes (I y VIII) ingresaron en estado de estupor habiendo presentado mejoría con el tratamiento y ningún paciente presentó disminución del nivel de conciencia durante su recuperación.

TABLA I

Grupo A: POR INFUSION CONTINUA

Tiempo (hr)	GLUCOSA (mg/100 ml)					
	Paciente	I	II	III	IV	V
0		727.1	621.3	525.0	653.0	526.0
1		630.0	562.0	460.0	570.5	404.4
2		540.0	462.0	370.0	435.6	370.7
3		473.4	301.0	250.0	323.0	242.0
4		415.0	210.0	198.0	240.0	182.0
5		330.0	170.0	---	190.5	132.6
6		220.0	---	---	---	---
7		190.0	---	---	---	---

GRAFICA I

GRUPO A POR INFUSION CONTINUA

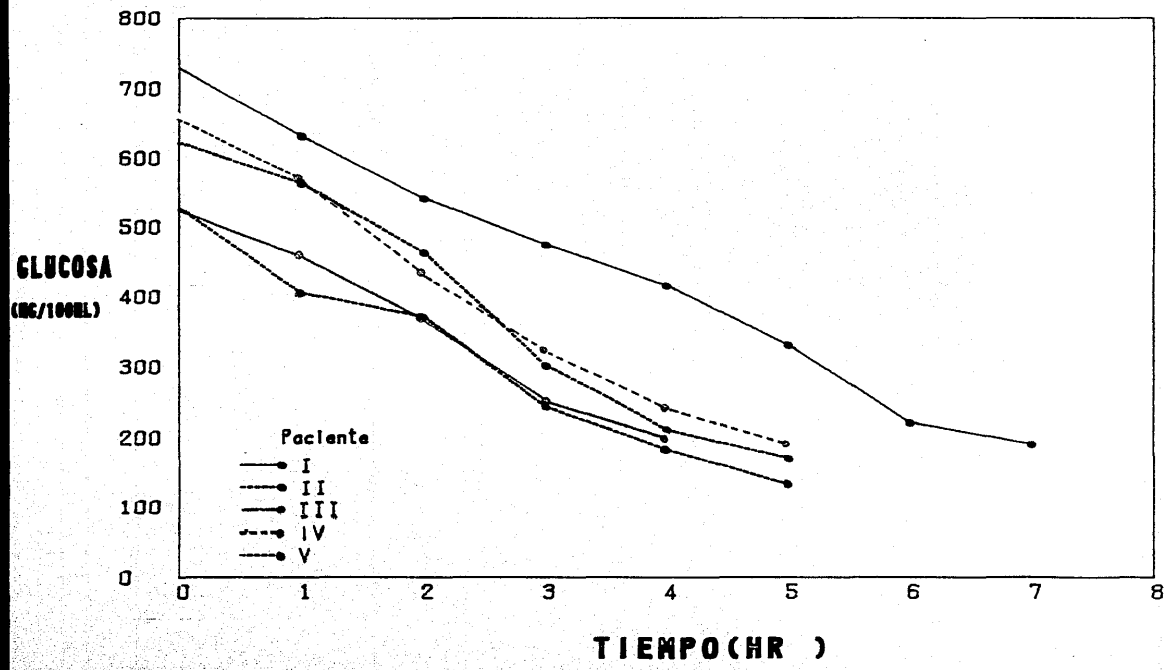


TABLA II

Grupo B: BOLO INTRAVENOSO

Tiempo (hr)	GLUCOSA (mg/100 ml)					
	Paciente	VI	VII	VIII	IX	X
0		627.0	700.0	700.0	560.0	525.0
1		562.0	630.0	630.0	490.0	520.0
2		417.0	560.0	535.0	392.0	437.0
3		371.0	525.0	490.0	300.0	420.0
4		291.0	420.0	370.0	230.0	370.0
5		190.0	300.0	310.0	190.0	304.0
6		---	245.0	240.0	---	210.0
7		---	210.0	195.0	---	190.0

GRAFICA II

GRUPO B BOLO INTRAVENOSO

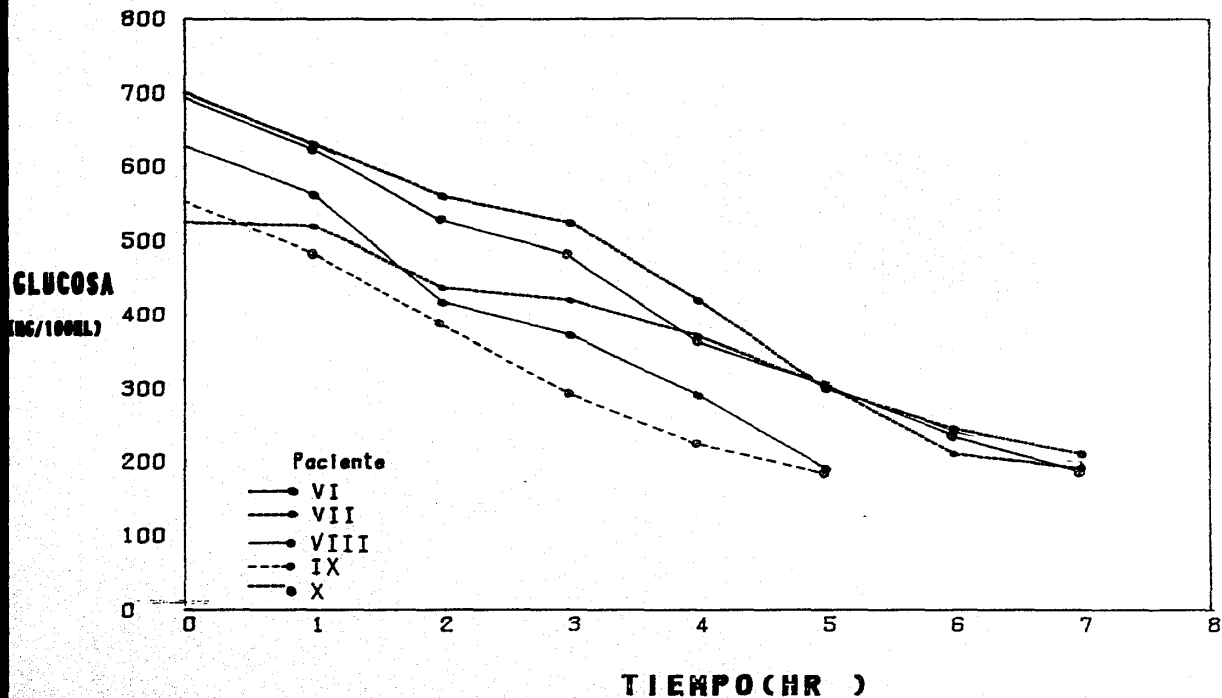


TABLA III

Grupo A: POR INFUSION CONTINUA

P	EDAD	SEXO	GLUCOSA (mg/100ml)	INGRESO			RESPUESTA AL TRATAMIENTO					
				Na meq	K meq	Cl meq	pH	HCO ₃	BE	*	**	***
I	70	F	727.1	126.0	5.0	88.0	6.94	3.6	-27.6	84.5	7	80
II	19	F	621.3	125.0	5.0	87.7	7.07	6.6	-22.1	102.8	4	60
III	15	M	525.0	128.0	4.5	97.6	7.06	4.3	-24.4	86.7	4	50
IV	23	M	653.0	122.0	4.3	95.0	7.10	3.6	-24.0	92.6	5	60
V	16	M	576.0	129.2	5.4	95.3	6.90	4.2	-26.2	98.5	4	50

P Paciente

* Promedio de disminución de glucosa por hora (mg/100 ml)

** Tiempo en horas que tarda la glucosa en descender a 200 mg/100 ml

*** Dosis total de unidades de insulina

15

TABLA IIIA

Grupo A: POR INFUSION CONTINUA

P	Osmolaridades									
	Sérica		Urinaria		Anion Gap		Creat/Urea		Hb/HCTO	
	Ingreso	12 hr	Ingreso	12 hr	Ingreso	12 hr	Ingreso	24 hr	Ingreso	24 hr
I	351	276	650	346	39.4	14.3	1.5/45	1.5/25	10.8/35	8.4/29
II	336	287	471	250	35.7	13.6	1.7/47	0.7/18	15.3/48	12 /25
III	310	289	522	390	30.9	12.9	1.0/48	1.0/21	15.7/49	13.1/41
IV	330	280	480	375	27.7	15.3	1.5/71	1.5/35	16.4/53	11.4/37
V	315	270	505	380	35.1	15.7	1.3/25	1.2/21	13.8/43	12.7/41

- 55 -

GRAFICA III

GRUPO A POR INFUSION CONTINUA

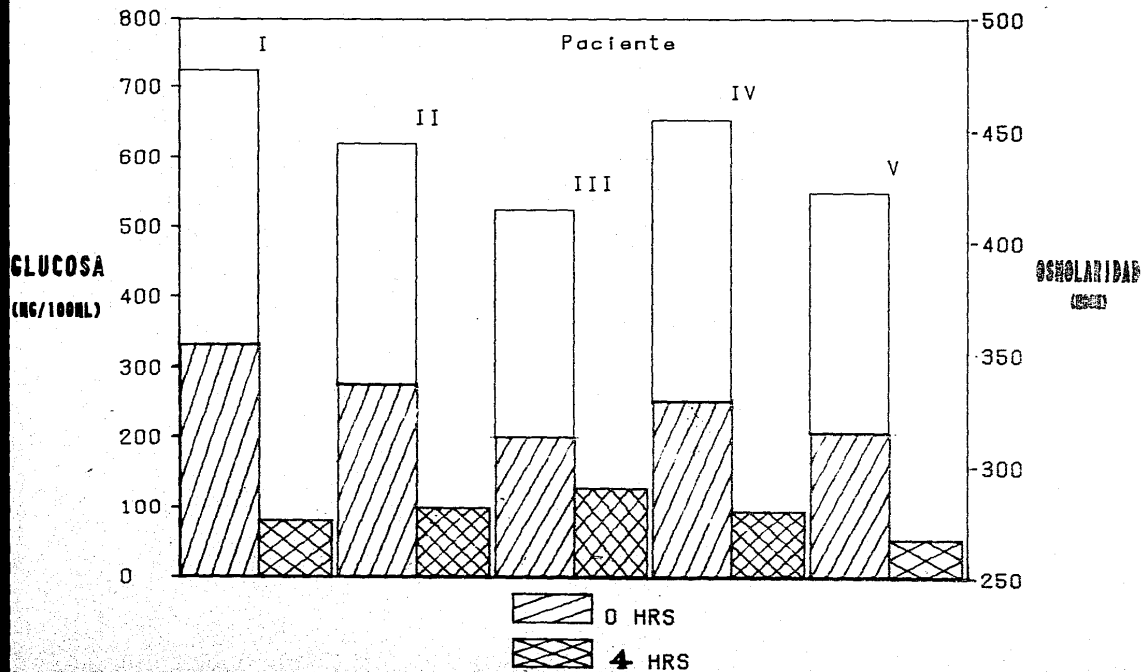


TABLA IV

Grupo B: B O L O I N T R A V E N O S O

P	EDAD	SEXO	I N G R E S O						R E S P U E S T A A L T R A T A M I E N T O			
			GLUCOSA (mg/100ml)	Na meq	K meq	Cl meq	pH	HCO ₃	BE	*	**	***
VI	57	F	627	127	3.3	101.0	7.22	8.0	-17.2	87.40	5	60
VII	70	F	700	126	5.5	91.2	7.09	5.1	-22.9	75.83	7	80
VIII	30	F	700	126.0	4.5	89.6	6.89	3.7	-27.9	76.06	7	80
IX	23	M	560	128.3	4.5	100.0	6.91	2.8	-29.2	82.50	5	60
X	70	F	525	126.8	6.2	98.0	7.02	4.0	-25.0	52.5	6	120

P Paciente

* Promedio de disminución de glucosa por hora (mg/100 ml)

** Tiempo en horas que tarda la glucosa en descender a 200 mg/100 ml

*** Dosis total de unidades de insulina .

TABLA IVA

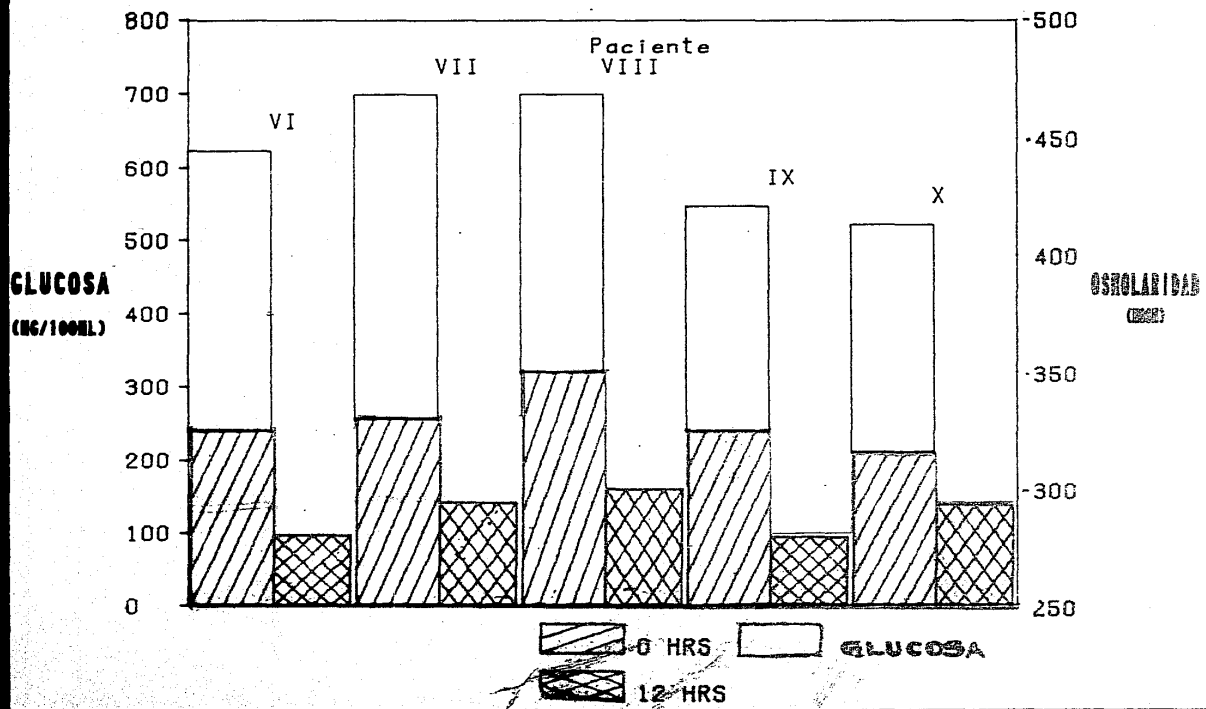
Grupo B: BULO INTRAVENOSO

P	Osmolaridades									
	Sérica		Urinaria		Anion Gap		Creat/Urea		Hb/HCTO	
	Ingreso	12 hr	Ingreso	12 hr	Ingreso	12 hr	Ingreso	24 hr	Ingreso	24 hr
VI	324	285	550	302	21.3	14.3	1.9/62	0.9/36	14.5/44	12.8/39
VII	336	295	568	310	35.2	14.6	1.2/34	1.0/24	12.4/40	9.9/33
VIII	351	300	520	290	38.0	17.3	1.5/72	1.0/42	13.3/42	10.0/31
IX	325	280	490	300	30.0	14.9	1.9/47	0.9/21	16.6/52	12.4/40
X	319	298	460	295	31.0	17.2	1.5/50	1.2/30	11.5/37	9.3/31

1
58

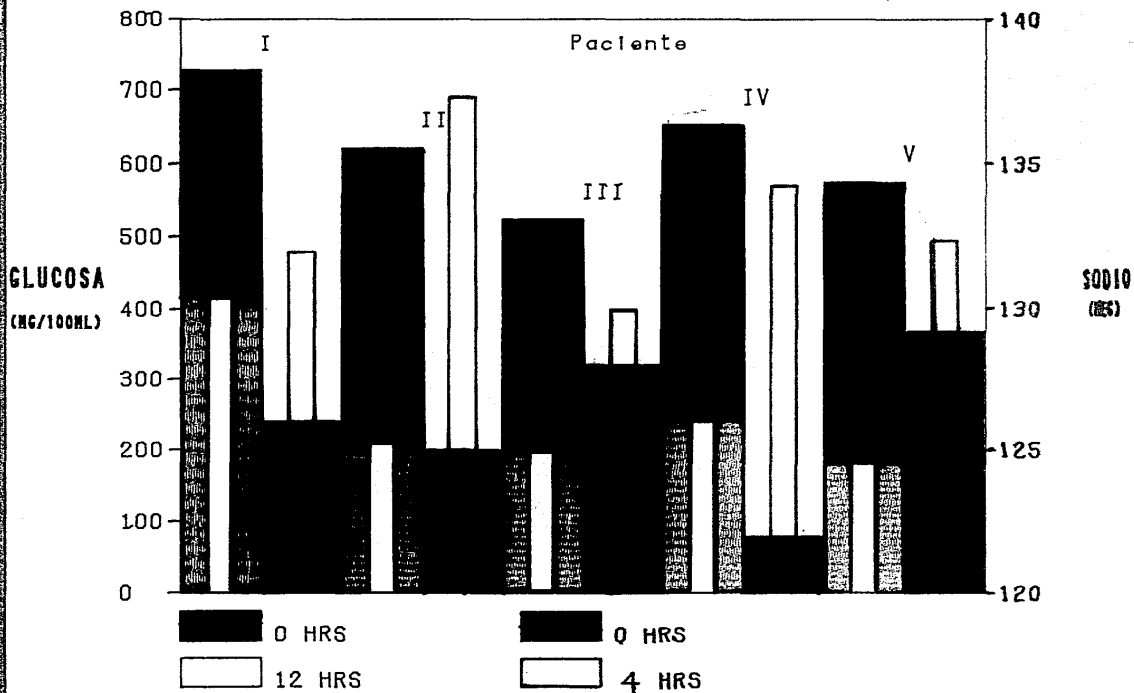
GRAFICA IV

GRUPO B BOLO INTRAVENOSO



GRAFICA V

GRUPO A POR INEUSION CONTINUA



GRAFICA VI

GRUPO B POR BOLO INTRAVENOSO

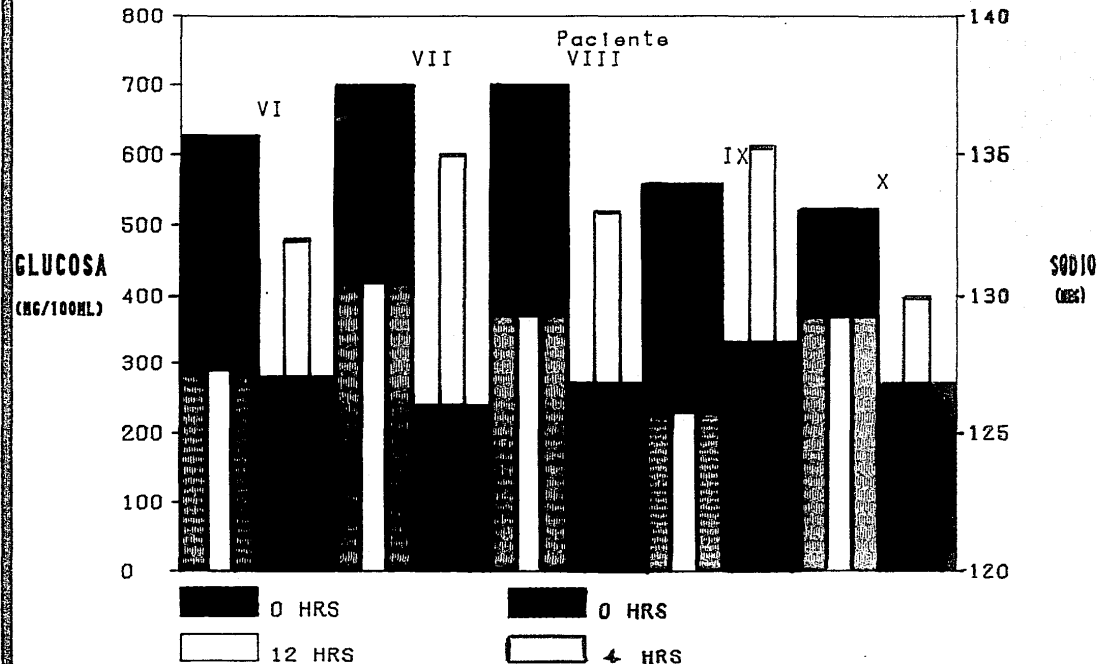


TABLA V

TABLA COMPARATIVA DE LOS DOS GRUPOS *

I N G R E S O	GRUPO A	GRUPO B
No. de Pacientes	5	5
Glucosa	620.5 mg/100 ml	622.4 mg/100 ml
Bicarbonato	4.46	4.72
pH	7.01	7.03
BE	-24.86	-24.44
Osmolaridad		
Sérica	328	331
Urinaria	525.6	517.6
Anion Gap	33.8	31.1
RESPUESTA AL TRATAMIENTO		
Disminución de glucosa/hr hasta 200 mg/100 ml	93.02mg/100 ml	74.86mg/100 ml
Tiempo	4.8 hr	6.0 hr
Dosis de Insulina	60 U	80 U
Osmolaridad (12 hr)		
Sérica	280.4	291.6
Urinaria	348.2	299.4
Anion Gap	14.36	15.66

* Valores promedio; Grupo A: por infusión continua; Grupo B: Bolo intravenoso

TABLA VI

CAUSAS DE DESCONTROL

Grupo A: POR INFUSION CONTINUA

Paciente

Causa

I	Urosepsis y vaginitis
II	Suspensión de aplicación de insulina
III	Urosepsis y faringitis
IV	Gastroenteritis
V	Urosepsis

Grupo B: POR SOLO INTRAVENOSO

VI	Vaginitis y neumonía
VII	Urosepsis y gastroenteritis
VIII	Urosepsis
IX	Probablemente gastroenteritis
X	Urosepsis

La cetoacidosis diabética es una complicación aguda de la diabetes que en ocasiones puede ser el primer síntoma de la enfermedad, caracterizada por una serie de alteraciones hormonales, bioquímicas, metabólicas y sintomáticas que ponen en peligro la vida del paciente, aun a pesar de tratamiento adecuado. El manejo de la cetoacidosis ha cambiado con el transcurso de los años, tratando de disminuir la mortalidad pero permaneciendo aproximadamente en un 6.8 % y siendo más alta en centros no especializados así como en ancianos.

En nuestro pequeño grupo de pacientes no hubo diferencia estadística en cuanto al tiempo de alcanzar niveles normales de glucemia, siendo similares los reportados por otros autores (1,15 a 18,25,27), pero habiendo diferencia en la disminución de glucosa horaria siendo de 74.86 mg/100 ml en el méto--

de bolo intravenoso y 93.03 mg/100 ml por infusión continua con significancia estadística (menor de - 0.05).

Probablemente el método más apropiado para el manejo de la cetoacidosis diabética sea por infusión continua intravenosa, dado que existen niveles estables de insulina sérica y en un momento dado se puede interrumpir la administración y evitar hipoglucemias. Los bolos intravenosos tienen la desventaja de producir niveles séricos no constantes de insulina siendo inicialmente muy altos (500 - 900 micro U /ml) y disminuyendo a menos de 25 microU/ml los últimos 25 min., sin embargo quienes apoyan dicho método argumentan que la vida media biológica es más prolongada que la vida media en circulación; -- aunque esto sea verdad existe una disminución de glucemia inicial sin haber cambios importantes los últimos 15 - 25 min., y aun más esa disminución puede acompañarse de incremento en la secreción de cortisol, hormona de crecimiento, lactato y piruvato.

En ambos grupo las osmolaridades séricas y urinarias de ingreso se encontraron elevadas, básicamente en relación con la glucemia, aunque también se deben de tomar en cuenta las cifras elevadas de urea. En todos los pacientes hubo disminución de las osmolaridades sérica y urinaria a las 12 horas lo cual se tradujo en la buena hidratación y conservación del funcionamiento renal, también reflejado en la disminución del hematocrito y urea a las 24 horas. en este punto hay que subrayar la pérdida de relación de la urea con el grado de alteración renal, no habiendo proporción en la relación urea-creatinina. Lo anterior se debe al catabolismo acelerado en que se encuentran los pacientes con cetoacidosis diabética.

Solo dos pacientes (I y VIII) ingresaron con alteración en el estado de conciencia encontrándose en estupor, los dos coincidieron en que presentaban un incremento importante en la osmolaridad sérica de ingreso (351 mmol). Lo anterior coincide con lo aseverado por varios autores quienes han hallado re-

lación entre el grado de osmolaridad y la alteración del estado de conciencia, no así con la acidosis -- metabólica (15), ambos pacientes mostraron recuperación conforme se instituía el manejo médico sin presentar recurrencia de depresión del estado de -- conciencia, lo anterior es importante dado el peligro de desarrollar edema cerebral en estos pacientes, estos dos casos tardaron 7 horas en llegar a glucemias de 200 mg/100 ml lo cual es aconsejable en estos casos. Según algunos autores máximo un 10 % de pacientes con cetoacidosis se encuentran en coma neurológico (12).

La principal causa de descontrol en el grupo fue en la mayoría de los casos secundario a proceso infeccioso, predominando las infecciones de vías -- urinarias. Es interesante señalar como comentario adicional que en ocasiones los procesos infecciosos en un inicio son difíciles de diagnosticar; durante la hidratación el frote pericárdico y pleural pueden desaparecer, aparecen los estertores de un foco neu-

mónico que en un inicio no se auscultaban, el paciente que se encontraba hipotérmico presenta hipertermia, la leucocitosis desaparece así como el dolor abdominal. Es por lo tanto esencial la observación cercana de cada paciente.

Solo contamos con una complicación en uno de los pacientes, el cual presentó hipokalemia de 2.6 meq/l a la primera hora, generalmente con el manejo actual de microdosis esta se reporta en un 4 % en comparación con el 30 % de pacientes manejados con dosis farmacológicas (18), en este caso como se comentó anteriormente no se detectaron datos de hipokalemia en el electrocardiograma y desafortunadamente se -- contó con los resultados de laboratorio demasiado tarde, por otra parte influyó la falta de experiencia ya que se debió de haber tomado en cuenta la causa de descontrol (gastroenteritis).

Ningún paciente presentó problemas de tipo embólico incluso en los pacientes de mayor edad, debido probablemente al uso agresivo de soluciones, lo

cual se tradujo en disminución de las osmolaridades, mejor perfusión y disminución de la viscosidad.

En todos los pacientes se practicó destrostix horario; personalmente considero que son de relativa utilidad en el paciente con cetoacidosis, ya que la mayoría se encuentran con glucemias arriba de 250 mg/100 ml a su ingreso y solamente nos sirven cuando el paciente se encuentra practicamente controlado para detectar hipoglucemia; sin embargo si existió correlación entre estos y los niveles de glucemia con valores inferiores a 250 mg/100 ml. Creo que al paciente con cetoacidosis se le deben de tomar glucemias séricas frecuentemente, mínimo cada 2 horas para ver las respuestas y valorar las dosis de insulina.

Puede concluirse que cualquier esquema terapéutico que se elija, ha demostrado en estudios comparativos ser satisfactorio para la mayoría de los pacientes de cualquier edad en cetoacidosis, pero lo más

importante es la respuesta individual y sobre todo, la estrecha vigilancia de cada paciente.

De acuerdo con lo anterior pensamos que no es necesaria la competencia entre los métodos capaces de disminuir la glucemia y los cuerpos cetónicos a lo normal; con mayor razón cuando conocemos que con mucha frecuencia los pacientes han sido pobremente controlados días o semanas previos a su ingreso.

Por lo tanto los esfuerzos para abatir la mortalidad deben estar dirigidos principalmente a la prevención y al reconocimiento oportuno del proceso, y que, disponer de un laboratorio eficiente que nos ayude a realizar una mejor terapéutica, es indiscutible.

Se puede agregar que son estos casos dramáticos per se, en donde la preparación, disciplina, perseverancia, tenacidad y por que no decirlo el amor al prójimo hacen del médico lo que es.

VI BIBLIOGRAFIA

VI.1 ARTICULOS

- (1) Alberti, G.M.M. LOW-DOSE INSULIN IN THE TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. Arch. Intern. Med. 137, 1367-76 (1977)
- (2) Broad, M.J. TOYING WITH THE TRUTH TO WIN A NOBEL, Science, 217, 1120-2 (1982)
- (3) Sheppard, M.C. & Wight, A.D. THE EFFECT ON MORTALITY OF LOW-DOSE INSULIN THERAPY FOR DIABETIC KETOACIDOSIS. Diabetic Care, 5, 2, 111-3 (1982)
- (4) Matsuuda, A. & Kuzuya, T. URINE C-PEPTIDE AFTER RECOVERY FROM DIABETIC KETOACIDOSIS: AN INDEX OF INSULIN DEPENDENCY. 5, 6, 581-4 (1982)
- (5) Oliver, E. et al RENAL FUNCTION AND EFFECTS OF PARTIAL REHYDRATION DURING DIABETIC - KETOACIDOSIS. Diabetes, 30, 510-7 (1981)
- (6) Lundbaek, K. et al FAILURE OF SOMATOSTATIN TO CORRECT MANIFEST DIABETIC KETOACIDOSIS. The Lancet 1, 215-18 (1976)

- (7) Alberti,G.M.M. ROLE OF GLUCAGON AND OTHER HORMONES IN DEVELOPMENT OF DIABETIC KETO-ACIDOSIS, The Lancet, Jun, 1307-11 (1975)
- (8) Halperin, M. L. et al SELECTED ASPECTS OF THE PATHOPHYSIOLOGY OF METABOLIC ACIDOSIS IN DIABETES MELLITUS, Diabetes, 30, -- 781-6 (1981)
- (9) Alberti,K.G.M.M. et al 2,3 DIPHOSPHO - GLYCERATE AND TISSUE OXYGENATION IN -- UNCONTROLLED DIABETES MELLITUS, The -- Lancet, aug. 391-5 (1972)
- (10) Oh,M.S. et al THE MECHANISM OF HIPERCHLOREMIC ACIDOSIS DURING THE RECOVERY PHASE OF -- DIABETIC KETOACIDOSIS, Diabetes, 30, 310-13 (1981)
- (11) McGarry,J.D. NEW PERSPECTIVES IN THE -- REGULATION OF KETOGENESIS, Diabetes, 28, 517-21 (1979)
- (12) Barnes,A.J. IMPORTANCE OF PITUITARY HORMONES IN AETIOLOGY OF DIABETIC KETOACIDOSIS, The Lancet, Jun., 1171-74 (1978)
- (13) Schade,D.S. THE CONTRUVERSY CONCERNING COUNTERREGULATORY HORMONE SECRETION. A -

Hypothesis for the Prevention of Diabetic Ketoacidosis? Diabetes, 26, 6, 596-8 (1977)

- (14) Carroll, P. & Matz, R. ADULT RESPIRATORY - DISTRESS SYNDROME COMPLICATING SEVERELY UNCONTROLLED DIABETES MELLITUS: REPORT OF NINE CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE. Diabetes Care, 5, 6, 574-8 (1982)
- (15) Kreisberg, R.A. DIABETIC KETOACIDOSIS: NEW CONCEPTS AND TREND IN PATHOGENESIS AND - TREATMENT Ann. of Intern. Med. 88, 681-95 (1978)
- (16) Soler, N.G. COMPARATIVE STUDY OF DIFFERENT INSULIN REGIMENS IN MANAGEMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS, The Lancet, Dec. 1221-24 - (1975)
- (17) Alberti, G.M.M. & Hockaday, T.D.R. INTRAVENOUS INSULIN BOLUSES IN TREATMENT OF DIABETIC - COMA, The Lancet, Sep. 547-8 (1975)
- (18) Kitabchi, A.E. THE EFFICACY OF LOW-DOSE VERSUS CONVENTIONAL THERAPY OF INSULIN FOR TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS, Ann. Intern. Med., 84, 633-8 (1976)
- (19) Carroll, P. & Matz, R. UNCONTROLLED DIABETES MELLITUS IN ADULTS: EXPERIENCE IN TREATING

DIABETIC KETOACIDOSIS AND HYPEROSMOLAR -
NONKETOTIC COMA WITH LOW-DOSE INSULIN AND
A UNIFORM TREATMENT REGIMEN Diabetes Care,
6, 6, 579-85 (1983)

- (20) Madison, L.L. LOW-DOSE INSULIN: A PLEA FOR
CAUTION The New Eng. J. of Med. Feb. 294,
7, 393-4 (1979)
- (21) Kidson, W. TREATMENT OF SEVERE DIABETES -
MELLITUS BY INSULIN INFUSION, Brith. Med. J.
2, 691-4 (1974)
- (22) Soler, N.G. INTENSIVE CARE IN THE MANAGEMENT
OF DIABETIC KETOACIDOSIS, The Lancet, May,
951-3 (1973)
- (23) Bendezu, R. EXPERIENCE WITH LOW-DOSE INSULIN
INFUSION IN DIABETIC KETOACIDOSIS AND DIABETIC
HYPEROSMOLARITY, Arch. Intern. Med., 138,
60-2 (1978)
- (24) Genuth, S.M. CONSTANT INTRAVENOUS INSULIN
INFUSION IN DIABETIC KETOACIDOSIS. JAMA,
223, 12, 1348-51 (1973)
- (25) Alberti, G.M.M. COMPARISON OF DIFFERENT
INSULIN REGIMENS IN DIABETIC KETOACIDOSIS,
The Lancet, Jan. 83, (1976)
- (26) Padilla, A.J. & Loeb, J.M. "LOW-DOSE" VERSUS

"HIGH-DOSE" INSULIN REGIMENS IN THE MANAGEMENT OF UNCONTROLLED DIABETES The Am. J. of Mes. Dec. 63, 843-8 (1977)

- (27) Alberti,G.M.M. et al SMALL DOSES OF INTRA-MUSCULAR INSULIN IN THE TREATMENT OF DIABETIC COMA The Lancet, Sep. 515-21 (1973)
- (28) Hare,J.W. & Rossini,A.A. DIABETIC COMAS: THE OVERLAP CONCEPT, Hospital Practice - 95-108, May (1979)
- (29) Fisher,J.N. DIABETIC KETOACIDOSIS: LOW-DOSE INSULIN THERAPY BY VARIOUS ROUTES, The New Eng. J. of Med. 297,5, 238-41 (1977)
- (30) Bigelman,P.M. SEVERE DIABETIC KETOACIDOSIS (DIABETIC "COMA") DIABETES, 20, 7, 490-9 (1971)
- (31) Heber,D. et al LOW-DOSE CONTINUOUS INSULIN THERAPY FOR DIABETIC KETOACIDOSIS Arch. Intern. Med. 137, 1377-80 (1977)
- (32) Aguilar,J.R. et al REACCION METABOLICA INMEDIATA A LAS MICRODOSIS DE INSULINA INTRAMUSCULAR EN ADULTOS CON COMA DIABETICO, Rev. Med. IMSS (Méx) 22, 139-42 (1984)
- (33) Semple,P.F. et al CONTINUOUS INTRAVENOUS

INFUSION OF SMALL DOSES OF INSULIN IN
TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS, Brith.
Med. J. 2, 694-8 (1974)

- (34) Page, M. et al TREATMENT OF DIABETIC COMA
WITH CONTINUOUS LOW-DOSE INFUSION OF INSULIN
Brith. Med. J. Jun. 687-90 (1974)
- (35) Seftel, H.C. & Kew, M.C. EARLY AND INTENSIVE
POTASSIUM REPLACEMENT IN DIABETIC ACIDOSIS
Diabetes 15, 694 (1966)
- (36) Pollen, H. et al INTENSIVE INTRAVENOUS --
POTASSIUM REPLACEMENT THERAPY The Lancet
2, 809 (1967)
- (37) Soler, N.G. et al POTASSIUM BALANCE DURING
TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS The Lancet
Sept. 665-7 (1972)
- (38) Zimmet, P.Z. ACID PRODUCTION IN DIABETIC
ACIDOSIS: A MORE RATIONAL APPROACH TO ALKALI
REPLACEMENT. Brith. Med. J. 3, 610-12 (1970)
- (39) Assal, J.P. et al METABOLIC EFFECTS OF -
SODIUM BICARBONATE IN MANAGEMENT OF DIABETIC
KETOACIDOSIS Diabetes, 23, 405-11 (1974)
- (40) Cohen, A.S. et al DIABETIC ACIDOSIS: AN
EVALUATION OF THE CAUSE, COURSE AND THERAPY
OF 73 CASES Ann. Intern. Med. 52, 55-85
(1960)

- (41) Howard, B.V. et al TYPE II DIABETES AND INSULIN RESISTENCE. EVIDENCE FOR LACK OF INHERENT CELLULAR DEFECTS IN INSULIN -- SENSITIVITY. Diabetes 30, 562-6 (1981)
- (42) Genuth, S.M. METABOLIC CLEARANCE OF INSULIN IN MAN. Diabetes, 21, 1003-12 (1972)
- (43) Mirouza, J. INSULIN TREATMENT: A NON-STOP REVOLUTION Diabetologia 25, 209-21 (1983)
- (44) Wilkin, T.J. & Nicholson, S. AUTOANTIBODIES AGAINST HUMAN INSULIN Brith. Med. J. 288, 349-52 (1984)
- (45) Diefsky, J.M. INSULIN RESISTANCE AND INSULIN ACTION Diabetes, 30, 148-59 (1981)
- (46) Barret, E.J. INSULIN RESISTANCE IN DIABETIC KETOACIDOSIS, Diabetes, 31, 923-7 (1982)
- (47) Jordan, R.M. ENDOCRINE EMERGENCIES, Med. Clinics of North. Am. 67, 6, 1193-1212 - (1983)
- (48) Felts, P.W. KETOACIDOSIS Med. Clinics of North. Am. 67, 4, 831-43 (1983)
- (49) Clements, R.S. et al INCREASED CEREBROSPINAL FLUID PRESSURE DURING TREATMENT OF DIABETIC KETOSIS The Lancet, Sept. 671-5 (1971)

- (50) Taubin, H. & Matz, R. CEREBRAL EDEMA, DIABETES INSIPIDUS, AND SUDDEN DEATH DURING THE - TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS, Diabetes, 17, 2, 108-9 (1968)
- (51) Young, E. & Bradley, R.F. CEREBRAL EDEMA WITH IRREVERSIBLE COMA IN SEVERE DIABETIC -- KETOACIDOSIS. The New Eng. J. of Med. Mar. 665-9 (1967)
- (52) Ohman, J.G. et al THE CEREBROSPINAL FLUID IN DIABETIC KETOACIDOSIS The New Eng. J. of Med. 284, 283-9 (1971)
- (53) Skrha, J. et al ISOAMYLASES IN DIABETES - MELLITUS Diabetologia 20, 129-33 (1981)
- (54) Knight, A.H. SIGNIFICANCE OF HYPERAMILASAEMIA AND ABDOMINAL PAIN IN DIABETIC KETOACIDOSIS Brith. Med. J., Jul. 128-30 (1973)
- (55) Levin, F.E. TISSUE MAGNESIUM STATUS IN -- DIABETES MELLITUS, Diabetologia 21, 131-4 (1981)
- (56) Nacker, W.E.C. & Parisi, A.F. MAGNESIUM -- METABOLISM The New Eng. J. of Med. Mar. 712-6 (1968)
- (57) Carroll, P. & Matz, R. ANTIPLATELET/ANTI-COAGULANT DRUG THERAPY IN SEVERELY --

ESTA TESIS
SALIR DE LA
NO DEBE
BIBLIOTECA

UNCONTROLLED DIABETES MELLITUS, Diabeto-
logía, 24, 305-6 (1983)

VI.2 LIBROS

- (58) Bochner, F. et al Handbook of Clinical
Pharmacology, 2d. Ed. USA (1983) INSULIN
204-6
- (59) Campbell, J.W. & Frisse, M. Ed. Manual of
Medical Therapeutics, 24th. Ed., USA, Chap.
20, DIABETES MELLITUS AND HIPERLIPIDEMIA
335-56 (1983)
- (60) Cecil Textbook of Medicine 15th. Ed. --
(1979), Cahill, G.F. 531 DISORDERS OF --
CARBOHYDRATE METABOLISM 1969-89
- (61) Goldberger, E. A Primer of Water, Electrolyte
and Acid-Base Syndromes, 5th. Ed. USA App.
IV EFFECT OF HYPERGLYCEMIA ON THE SERUM
SODIUM CONCENTRATION 587-89; App. V THE -
EFFECT OF AN ELEVATED BUN CONCENTRATION ON
THE SERUM SODIUM CONCENTRATION 590-2 (1977)
- (62) Gottlieb, A.J. et al The whole Internist
Catalog USA (1980) Hypophosphatemia 345-7

- (63) Griffin, J.E. Endocrinología y Metabolismo, México (1983) COMPLICACIONES -- METABOLICAS AGUDAS 245-54
- (64) Harrison's Principles of Internal Medicine 10th. Ed. USA (1983) Chap. 114, Foster, D. W. DIABETES MELLITUS 661-78
- (65) Harvey, A.M. et al The Principles and -- Practice of Medicine 21th. Ed. USA Chap. 83 DIABETES MELLITUS, Saudec, Ch.D. 889-904 (1984)
- (66) Maxwell, M.H. & Keeman, Ch.R. Clinical -- Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism 3th. Ed. USA (1980) Chap. 24 DIABETIC - ACIDOSIS AND COMA, Kleeman, Ch.R. & Narins, R.G. 1339-77 (1980)
- (67) Podolsky, S. Clinical Diabetes Modern -- Management USA Chap. 7, DIABETIC KETOACIDOSIS Genuth, S. 173-207 (1980)
- (68) Rifkin, H. & Raskin, P. Ed. Diabetes Mellitus, Vol. V. USA. (1981) Chap. 21, DIABETIC KETOACIDOSIS, McGarry, J.D. & Foster, D.W. 185-193
- (69) Rubenstein, D. & Wyne, D. Lecture Notes on Clinical Medicine 2d. Ed. G.B. (1983)

DIABETES MELLITUS 158-64.

- (70) Stein, J.H. Ed. Internal Medicine, Vol. I USA 307. DIABETES MELLITUS, Barber, A.J. & Owen, O.E. 1792-1818 (1983)
- (71) Villazón, A. Urgencias Comunes en Medicina Crítica, México, Cap. 37 COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES MELLITUS, Manzano, F. y Sarabia, A. 439-52 (1982)
- (72) Wilkins, E.W. Ed. M G H Textbook of Emergency Medicine USA (1978) Chap. 12 Daniels, G.H. METABOLIC AND ENDOCRINE EMERGENCIES 227-33
- (73) Hogg, R.V. & Craig, A. Introduction to Mathematical Statistics, 3th. Ed. USA (1970)
- (74) Mood/Graybill, Introducción a la teoría de la Estadística. 2a. Ed. (1976)