

47  
Lej.

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO, S.S.**

**"FACTORES QUE CONTRIBUYEN EN LA  
MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON  
CETOACIDOSIS DIABETICA"**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A :  
DR. ANTONIO JAYMES NUÑEZ**

DIRECTOR DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO, S.S.:

DR. CESAR VARGAS MARTINEZ.

TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA:

DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO.

DIRECTOR DE TESIS: DR. MANUEL POBLANO MORALES.



1998

263273

**TESIS CON  
FALLA 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 esta 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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIO DE POSTGRADO**

**HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO, S.S.**

**TEMA: "FACTORES QUE CONTRIBUYEN EN LA MORTALIDAD DE LOS  
PACIENTES CON CETOACIDOSIS DIABETICA"**

**Dr. AQUILES AYALA RUIZ**  
DIRECTOR DE LA DIVISION DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA



**Dr. JORGE A. DEL CASTILLO MEDINA**  
SECRETARIA DE SALUD  
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO  
DIVISION DE ENSEÑANZA



**Dr. JOSE MANUEL GONDE MERCADO**  
TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA



**Dr. MANUEL POBLANO MORALES**  
DIRECTOR DE TESIS



## DEDICATORIA

**A Dios** : La respuesta del principio y el fin.  
Gracias, por permanecer siempre en mí vida.

**A mis Padres y Hermanos**: Soy la expresión de Ustedes, mi gratitud por siempre.

**A Eliane, Ray, Chenis, Elio y Mely** : Gigantes y enanos.

**A mi Tía Coco e Hijos** : El camino fue juntos y nunca lo olvidaré, Gracias.

**A Maura** : Por su amabilidad, bondad, optimismo, su inmenso corazón y su gran sencillez como ser humano.

## AGRADECIMIENTOS

A cada uno de mis **Amigos** por la amistad desinteresada, especialmente:

**Conchita, Isabel, Gris, Tavo , José Juan, Carlos y Rodolfo**

**Gracias .**

Al **Dr. Jorge González S. (QPD)** y al **Dr. Horacio Balderas (QPD)**: sus enseñanzas y su recuerdo siempre estarán presentes.

A la Señorita **Esthela** : Gracias por todo.

Al **Hospital Juárez de México,S.S.** : Por darme la oportunidad de continuar aprendiendo. Gracias a cada uno de sus médicos que estuvieron cerca, proporcionándome enseñanzas, apoyo y respeto durante mi formación. Gracias al personal de enfermería por su cooperación.

A los **Pacientes** : Por ser "pacientes", un médico no es nada sin ellos.

Al Maestro, **Dr. José Manuel Conde Mercado** : Por su gran enseñanza y consejos, también por el empeño , confianza y paciencia que tuvo para conmigo, mí más eterno agradecimiento por enseñarme mucho de la medicina y por supuesto de la vida.

A la **Dra. Yolanda Ortíz Becerra** : Una gran dama, gracias por compartir sus conocimientos y también por su apoyo, mí más grande admiración, cariño y respeto por siempre.

Quiero agradecer sinceramente al **Dr. Manuel Poblano Morales** por su ayuda y dirección en la elaboración del presente trabajo.

## INDICE

<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>3</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
<b>JUSTIFICACIONES</b>	<b>15</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>16</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>17</b>
<b>GRAFICAS Y TABLAS</b>	
<b>DISCUSION</b>	<b>21</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>29</b>

## INTRODUCCION

La DIABETES MELLITUS (DM) es una enfermedad con una importante morbimortalidad en México. La población mexicana ocupa una de las prevalencias más altas de DM, presentando un incremento en los últimos años, posiblemente en relación con una mayor ocurrencia de la enfermedad.

El principal problema de la DM es la presencia de complicaciones metabólicas, vasculares y neurológicas. En la década de 1920-1930 las complicaciones fueron consideradas como raras, pero desde 1960 surgieron como un importante problema de salud pública en nuestro país, relacionado ello con una mayor sobrevivencia de los pacientes.

Siendo la DM la principal causa de amputación de los miembros inferiores e insuficiencia renal en los Estados Unidos de Norteamérica, esto también existe en México, en donde también es una de las principales causas de ceguera, de discapacidad, mortalidad prematura y otros problemas agudos como la cetoacidosis diabética, la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular.

En México no se tiene información sobre la ocurrencia de complicaciones en los pacientes diabéticos, pero es común observar que los ingresos a unidades hospitalarias se deben principalmente a las complicaciones agudas como la cetoacidosis diabética, la cual a su vez presenta complicaciones graves si no se tratan a tiempo y en forma adecuada, repercutiendo en el porcentaje de mortalidad de este grupo de enfermos.

En este estudio se trata de demostrar la relación que existe entre los factores precipitantes más comunes, su repercusión sobre las complicaciones y sobre la mortalidad, en una población adulta con CAD atendida en un Hospital General de tercer nivel.

Por lo tanto, en la población estudiada se realizó un análisis de las variables tomadas para la realización de esta investigación en donde se podrá observar que a pesar de haber encontrado valores prácticamente iguales en algunas de ellas como son en el pH sérico así como en los electrolitos séricos, la mortalidad guardo relación más que nada con la severidad del factor precipitante y sobre todo la relación con la presencia de un proceso

infeccioso que en muchos de los casos es oculto ó con una presentación atípica.

Tomando en cuenta el estado de deshidratación de los pacientes con Cetoacidosis Diabética, el diagnóstico clínico de una neumonía se hace más difícil y sin dejar a un lado otros puntos comunes de infección en estos enfermos, también se realizó el análisis de otros sitios de infección así como también el de otros factores relacionados con la descompensación de los pacientes con Diabetes Mellitus que acudieron a nuestra Institución.

Cabe hacer mención que es importante observar las características clínicas y químicas que permitieron la realización de este estudio, a fin de poder realizar en un futuro un estudio más amplio, en el cual se logren determinar más características relacionadas con la mortalidad de los pacientes con cetoacidosis diabética, y se logren estrategias de un mejor manejo en los mismos.

## ANTECEDENTES

La Diabetes Mellitus es la enfermedad endocrina más común. Su frecuencia se ha estimado entre el 1-2 %<sup>(5)</sup> en la población general.

El Grupo Nacional de Datos de Diabetes en los Estados Unidos de Norteamérica, ha estimado la prevalencia en 6.6% (utilizando 75 gramos de glucosa en la curva de tolerancia, como criterio diagnóstico), teniendo un 11.3% de la población con intolerancia a la glucosa<sup>(5,6)</sup>. La experiencia actual ha estimado el 1-2% de prevalencia y ello basado en el seguimiento a largo plazo de los pacientes que presentaron la prueba de tolerancia a la glucosa anormal, sugiriendo diabetes<sup>(5,6)</sup>. Durante un periodo de 5 años, menos de un tercio de los pacientes desarrollaron diabetes. En Suecia se estimó una prevalencia del 1.5%. Las estimaciones para la diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) son más reales que para la forma no insulino-dependiente (DMnID), debido a que muchos pacientes son diagnosticados después de la aparición repentina de los síntomas. En Inglaterra la prevalencia para la DMID se ha estimado en 0.22%, mientras que en los Estados Unidos es de 0.26%<sup>(7)</sup>.

Basándose en que la prevalencia es de alrededor de 1, alrededor de un cuarto de los casos tiene DMID, mientras que tres cuartos corresponde al grupo de pacientes con DMnID, en la población estudiada en los Estados Unidos de Norteamérica. La frecuencia relativa de DMID a DMnID varía con la edad, siendo más alta en la población joven, y más baja en la población con mayor edad<sup>(8)</sup>.

La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar no cetótico (EHNC) son dos de las complicaciones agudas más comunes, que tienen resultados devastadores si no son atendidas rápidamente. Aunque la CAD es más frecuente en pacientes con DMID, los pacientes con DMnID también son susceptibles a la CAD bajo ciertas condiciones que son descritas más adelante.

Desde el punto de vista epidemiológico, la CAD es una complicación frecuente, con una frecuencia estimada en una comunidad de 13.4 episodios por 1000 enfermos/año, en diabéticos

jóvenes <sup>(1)</sup>. En un grupo de pacientes pediátricos estudiados, la mortalidad por CAD en los menores de 10 años de edad fue del 70% de las defunciones relacionadas con la diabetes <sup>(4)</sup>.

Desde que fue descrita la CAD por Dreschfeld en 1886 <sup>(9)</sup> hasta el descubrimiento de la insulina en 1922, el porcentaje de mortalidad en esta complicación era del 100%. Para 1932 sin embargo, el porcentaje de mortalidad disminuyó al 29% <sup>(10)</sup> y al 5% para 1960 <sup>(11)</sup>. El porcentaje de mortalidad reportado por los Institutos Nacionales de Salud en los Estados Unidos fue del 10% en 1983 <sup>(12)</sup>.

Cabe hacer notar, sin embargo, que con el mejor entendimiento de la patogénesis de la CAD y un acuerdo más uniforme en el diagnóstico y tratamiento de la misma, el porcentaje de mortalidad hasta 1995 se ha reportado en menos del 5% en contraste al porcentaje de mortalidad por EHNC, el cual ha permanecido elevado en forma alarmante <sup>(13,14,15,16,17)</sup>.

La CAD es la forma más dramática de presentación de diabetes mellitus descompensada, y se caracteriza por tres anomalías: *glucosa sanguínea elevada, cuerpos cetónicos elevados y acidosis metabólica* <sup>(18)</sup>. Cada una de estas alteraciones en forma individual pueden estar asociadas con otras enfermedades ó eventos metabólicos.

Existen eventos que precipitan la Cetoacidosis Diabética, y numerosos estudios en los Estados Unidos y en otros países, los han descrito en el siguiente orden de frecuencia: Infección, suspensión de la administración de insulina ó dosis inadecuada de la misma, la CAD como forma inicial de presentación, y otros eventos misceláneos <sup>(19)</sup> como las intervenciones quirúrgicas, el infarto del miocardio, el embarazo, la ingestión exagerada de bebidas alcohólicas y/o alimentos (en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus), la enfermedad cerebrovascular e incluso las alteraciones emocionales <sup>(39)</sup>.

La utilización de una infusión de insulina subcutánea en forma continua por medio de una bomba de insulina también se ha asociado con una incidencia aumentada de CAD <sup>(20)</sup>, pero la mejoría en el funcionamiento mecánico de dichos aparatos ha reducido la incidencia en forma considerable.

El estudio más grande y llevado por más largo tiempo en el seguimiento y tratamiento de la DMID<sup>(21)</sup>, ha mostrado una menor incidencia de CAD, tanto en el grupo con tratamiento estándar como en el grupo con tratamiento intensivo con insulina. Importante es hacer notar que la educación de los pacientes y la disponibilidad de un equipo de salud al cuidado de la diabetes, como ha sido descrito en el estudio antes señalado, son factores importantes para disminuir la CAD que es una complicación potencialmente fatal.

Muchos de los factores precipitantes de la CAD, relacionados con el déficit absoluto ó relativo de la insulina, concomitante agravan más el estado descompensado al asociarse una secreción aumentada de las catecolaminas, la hormona del crecimiento, el cortisol y el glucagón, las cuales se oponen a la acción de la insulina, exagerando con ello los defectos metabólicos observados en dicha entidad patológica.

La mortalidad puede ser resultado de los desórdenes metabólicos inherentes a la CAD, a una enfermedad asociada ó a complicaciones del tratamiento. Muchas de estas muertes son evitables con una intervención adecuada, lo cual depende de un buen entendimiento de la fisiopatología.

Dos desórdenes fisiológicos son importantes:

1. Las alteraciones en la producción y disponibilidad de la glucosa (originando hiperglucemia, diuresis osmótica, depleción de volumen y pérdida de electrolitos).
2. Cetogénesis aumentada, originando acidosis metabólica.

Esto dos procesos se encuentran relacionados en forma íntima al acoplarse de manera anormal el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos en el hígado<sup>(8,9)</sup>.

La deficiencia real de insulina hace que el sustrato de ácidos grasos libres sea movilizado de los depósitos periféricos para ser trasladados al hígado, sitio en el cual los niveles aumentados de glucagón aumentan la producción de glucosa y cetona por alteraciones en el metabolismo hepático<sup>(22)</sup>. La sobreproducción de glucosa en la cetoacidosis diabética se encuentra relacionada con un aumento en el cociente de glucagón a insulina en la sangre de la vena porta<sup>(23)</sup>. El glucagón en el hígado reduce los niveles de fructuosa 2,6 difosfato, lo cual a su vez aumenta la

gluconeogénesis. Al mismo tiempo, se promueve el catabolismo del glucógeno por parte del glucagón, lo cual da como resultado un aumento en la producción de glucosa por parte del hígado.

La deficiencia de insulina reduce el aclaramiento periférico de la glucosa contribuyendo más a la hiperglucemia<sup>(22)</sup>.

Las catecolaminas, el cortisol y la hormona del crecimiento también pueden contribuir a la hiperproducción de glucosa<sup>(24,25)</sup>. Aunque los niveles de estas hormonas no se encuentran aumentados en los diabéticos en situación normal, cuando existe deficiencia de insulina, la presencia de una enfermedad ó una tensión emocional, pueden inducir la liberación de las mismas<sup>(23,22)</sup>.

En el tejido adiposo la deficiencia de la insulina origina una disminución en la entrada de glucosa, de este modo se disminuye la producción de Alfa-glicerofosfato, que es requerido para la formación de triglicéridos. Con la deficiencia de insulina, se liberan las hormonas ya mencionadas, las cuales conducen a la activación de la Lipasa en el tejido adiposo, acelerando con ello la lipólisis.

Esta lipólisis aumentada junto con la re-esterificación disminuida, origina un exceso de ácidos grasos libres los cuales son transportados al hígado.

Aunque la disponibilidad de los ácidos grasos libres no limita la cetogénesis hepática, estos no proporcionan el sustrato esencial para la misma<sup>(26)</sup>. A nivel hepático los ácidos grasos pueden ser esterificados a triglicéridos en el citosol u oxidados en la mitocondria<sup>(22)</sup> y el porcentaje de esta oxidación determina el porcentaje de cetogénesis.

Para penetrar a la mitocondria, los ácidos grasos son activados a sus derivados de coenzima (CoA) y esterificados a carnitina por la enzima Acetilo Carnitina Transferasa, la cual se encuentra localizada en la membrana más externa de la mitocondria. Esta esterificación permite la entrada del éster de ácido graso-carnitina a la mitocondria, en donde es hidrolizado permitiendo el reciclamiento de la carnitina y una localización dentro de la mitocondria para el complejo de acil CoA-ácido graso, el cual entonces puede ser oxidado. McGarry y Foster<sup>(22,26)</sup> han propuesto que

el sistema carnitina-acil-transferasa es un importante paso de control para la regulación de la cetogénesis, ya que regula la disponibilidad de los ácidos grasos para la oxidación.

La actividad de esta enzima se encuentra incrementada por los niveles elevados de glucagón y los niveles bajos de insulina. En el interior de la mitocondria la acil CoA-ácido graso es oxidado a acetil CoA que a su vez puede ser oxidado a  $\text{CO}_2$  y agua, por el ciclo del ácido tricarbóxico (Ciclo de Krebs). La acetil CoA puede ser utilizada para la síntesis de ácidos grasos ó para la producción de cetonas.

En la CAD hay una desviación excesiva para la producción de cetonas, lo cual implica una limitación en la capacidad del hígado para utilizar la acetil CoA en el ciclo de Krebs y en la síntesis de ácidos grasos.

El glucagón influye en este proceso al disminuir el nivel de CoA mitocondrial, los mecanismos precisos no están bien entendidos, pero hay evidencia que la vía del ciclo de Krebs tiene una limitada capacidad en la diabetes, y la síntesis de los ácidos grasos también se encuentra limitada en esta enfermedad, mientras que la gluconeogénesis se encuentra acelerada, facilitando la sobreproducción de cuerpos cetónicos haciendo disponibles grandes cantidades del nucleótido de difosfopiridina, para la cetogénesis<sup>(2,27)</sup>.

La producción de los cuerpos cetónicos (ácido 3-hidroxi-butírico y ácido acetoacético) en el hígado, es responsable de la acidosis en la CAD (también hay sobreproducción de acetona pero es neutral). Son ácidos orgánicos fuertes, disociados completamente en el pH del cuerpo, proporcionando un ión hidrógeno por cada anión cetoácido. Normalmente estas cetonas son utilizadas en los tejidos periféricos del cuerpo y oxidados a  $\text{CO}_2$  y agua. En los pacientes diabéticos descompensados el metabolismo de los cetoácidos se encuentra alterado<sup>(28)</sup> lo cual contribuye a mantener niveles elevados de estos ácidos orgánicos.

El glucagón es importante en la generación de la CAD, apoyado por el hallazgo experimental en el cual la somatostatina (inhibidor de la liberación del glucagón), retrasa la hiperglucemia y la cetonemia producidas, al privar de insulina a diabéticos conocidos<sup>(29)</sup>.

El fracaso para reconocer los factores precipitantes de la CAD puede producir una morbilidad y mortalidad aumentadas, así como una recaída rápida de un episodio de cetoacidosis ya corregido.

El diagnóstico definitivo de la CAD comprende:

- A). Hiperglucemia (>250 mg/dl )
- B). Bicarbonato bajo (< 15 mEq/L)
- C). pH bajo (<7.3) con cetonemia (positiva en dilución de 1:2) y cetonuria moderada (> de 80 mg/dl).
- D). También existe CAD sin glucosa sérica elevada.

La mayoría de los pacientes durante el diagnóstico presentan leucocitosis sin mostrar desviación a la izquierda y rara vez se encuentran cifras hasta de más de  $25,000/\text{mm}^3$  en ausencia de una infección bacteriana. Cuando concomitante se encuentra una infección, hay leucocitosis de más de  $25,000/\text{mm}^3$  con desviación hacia la izquierda. Los pacientes infectados pueden estar hipotérmicos en lugar de hipertérmicos, y la presencia de un foco neumónico ó derrame pleural inicialmente puede no ser obvio, aún desde el punto de vista radiológico, hasta que se encuentren con mejor estado de hidratación.

Ante esto, las estrategias de manejo inicialmente comprenden la determinación de la glucosa en sangre mediante la punción de un dedo, la realización de una química sanguínea, la determinación de cetonas en orina y sangre, una biometría hemática completa con diferencial, la realización de gasometrías y un examen general de orina. Habiendo tomado las muestras sanguíneas necesarias se inicia la infusión de insulina e hidratación, además de complementar el estudio del paciente mediante la toma de cultivos y un electrocardiograma, para determinar los factores precipitantes, y como ya ha sido mencionado en publicaciones previas, el conocimiento de dichos factores favorecerá el tratamiento de los pacientes teniendo también en cuenta que el aspecto más importante dentro del manejo, es el monitoreo continuo <sup>(13,14,18,19,35-38)</sup>

Las metas terapéuticas en el tratamiento de la CAD son: (1) Mejorar el volumen circulante y la perfusión tisular, (2) disminuir los niveles elevados de la glucosa sanguínea, (3) llevar a un

porcentaje adecuado los niveles de cetoácidos en sangre y orina y (4) corregir el desequilibrio en los electrolitos, metas que ayudan a disminuir las complicaciones, y por lo tanto también la tasa de mortalidad<sup>(38)</sup>.

Existen complicaciones comunes en la CAD como es la hipoglucemia, la hipocalcemia, la hipofosfatemia y la hipokalemia. También existen complicaciones como resultado de estas mismas ó del tratamiento llevado a cabo, como es el *edema cerebral* el cual es más común en los pacientes menores de edad, dentro de la 6ª a 10ª hora de haber iniciado el manejo, aunque también se presenta en la edad adulta, momento en el cual los parámetros hemodinámicos son normales y el paciente parece que esta recuperado metabólicamente. El estado mental se deteriora bruscamente progresando a coma y paro respiratorio debido a la compresión encefálica y la mortalidad hasta el momento se encuentra dentro del 90% y no hay signos de alerta, así como también se encuentran ausentes datos clínicos en estos pacientes<sup>(30,31)</sup>.

La osmolaridad sérica mayor de 340 mOsm/Kg H<sub>2</sub>O esta asociada con un déficit muy elevado de líquido. La osmolaridad total calculada se correlaciona en forma inversa con el examen del estado mental, con estupor y coma, lo cual se observa con osmolaridades que se encuentran por arriba de la cifra antes señalada<sup>(13)</sup>. El estado hipertónico también se encuentra asociado con la presencia de un choque hipovolémico. Por otra parte y como ya se señalo en estudios previos, la administración de líquidos en los pacientes con CAD antes del tratamiento con insulina, no altera la severidad de la acidosis metabólica pero conduce a reducciones importantes en el BUN y en las concentraciones de la glucosa y el potasio sanguíneo<sup>(13,40,41)</sup>. La administración excesiva de líquido puede contribuir para que se presenten complicaciones como el *edema agudo de pulmón*, el *edema cerebral* y la *acidosis hiperclorémica*, lo cual eleva la tasa de mortalidad en la CAD.

Los enfermos con CAD también están predispuestos a la *trombosis vascular*, especialmente de los vasos cerebrales, lo cual se debe a la deshidratación, al volumen intravascular disminuido, un gasto cardiaco bajo y la viscosidad sérica aumentada<sup>(3)</sup>. Otras

complicaciones también son la *rabdomiolisis*, la *coagulación intravascular diseminada* y el *edema pulmonar*<sup>(32,33)</sup>.

Tomando en cuenta que durante el tratamiento de la CAD con la hidratación y la administración de insulina, hay una disminución rápida en la concentración de potasio plasmático, particularmente en las primeras horas de tratamiento<sup>(15,19,42,43)</sup>, la disminución en esta concentración también se debe a otros factores, pero la re-entrada del potasio hacia el espacio intracelular debido a la insulina, es el factor más importante, aunque esta re-entrada también se lleva a cabo al corregir la acidosis y los niveles de sodio sérico.

El desarrollo de la hipokalemia es el trastorno electrolítico más importante que pone en peligro la vida durante el tratamiento de la CAD y concomitante también hay disminución del fósforo corporal, trastornos que ponen en peligro la vida, al estar asociados con arritmias graves, debilidad de los músculos respiratorios ó una función cardiovascular alterada. La disminución del fósforo es un fenómeno bien estudiado el cual compromete el trabajo del miocardio además que disminuye el transporte y la liberación del oxígeno por parte de los eritrocitos<sup>(44)</sup> por disminución del 2-3 Difosfoglicerato, por lo cual se explica que la administración de potasio como tratamiento para la hipokalemia presente durante el tratamiento de la CAD debe ser, dos tercios de cloruro de potasio y un tercio de fosfato de potasio.

Existen estudios en los cuales se demostró que la administración de fosfato mejoró los resultados durante los exámenes neurológicos a los pacientes con CAD y además disminuyó la tasa de mortalidad<sup>(46,47)</sup>. Por otro lado la administración de grandes cantidades de fosfato puede originar efectos adversos como la hipocalcemia<sup>(44,45)</sup>, tétanos y la presencia de calcificaciones en los tejidos blandos<sup>(44)</sup>.

Se tienen antecedentes que la tetania presentada posterior al tratamiento de la cetoacidosis se asocia no solo a la disminución del calcio ( $Ca^{2+}$ ), sino también a la depleción del magnesio ( $Mg^{2+}$ ), trastornos que ocurren durante la fase poliúrica de la hiperglucemia y la acidosis<sup>(44,48,49)</sup>, en donde esta última aumenta la movilización de estos dos iones a nivel óseo, pero también inhibe la reabsorción tubular del calcio originando mayor pérdida del ion. En otros

estudios se ha demostrado que la glucosuria sin acidosis permite la excreción hasta tres veces más del calcio y dos veces más el del magnesio<sup>(44)</sup>. Debido a que los estados de hipocalcemia se encuentran asociados con un defecto en la secreción de la insulina por parte de la célula B pancreática<sup>(50)</sup>, es posible que la alteración de la secreción de insulina residual que ocurre después de la cetoacidosis es en parte secundaria a un balance negativo prolongado de  $Ca^{2+}$ .

El metabolismo del  $Mg^{2+}$  también es afectado por la aldosterona, y ya se demostró que existen niveles incrementados de esta hormona en estado de hipovolemia, lo cual explica que la disminución de este ión por dicha hormona finalmente tiene relación con el estado de hipoparatiroidismo que también se ha observado en la CAD, y que es reversible, ya que la hipomagnesemia inhibe la síntesis y liberación de la hormona paratiroidea así como también disminuye la respuesta a nivel periférico para dicha hormona<sup>(44)</sup>.

Como ya se mencionó, la evaluación continua de los pacientes con CAD es la clave en el manejo de los mismos, ya que permite, en caso de no obtener respuesta con el tratamiento administrado, cambiar la estrategia del mismo y/o agregar una nueva terapéutica en caso que se encuentre una infección como puede ser un absceso (en la glándula mamaria ó áreas perirectales), una infección en el área pélvica ó sobre los mismos órganos genitales, úlcera de decúbito ó que se encuentren en una placa de rayos X derrames pleurales ó lesiones no encontradas en la evaluación inicial e incluso debe buscarse un posible infarto del miocardio que se puede presentar en forma silenciosa, colecistitis alitiásica, pancreatitis y un absceso renal ó perirenal, factores relacionados con la mortalidad en estos pacientes.

Complicaciones ya comentadas, menos comunes pero relacionadas con un mayor índice de mortalidad, son el *edema cerebral*, *el edema agudo pulmonar* y la *acidosis hiperclorémica*, consideradas como consecuencia del tratamiento más que de la CAD misma<sup>(15,19,30,31,51)</sup>.

En el caso de la hipoglucemia, es una complicación asociada con un tratamiento llevado a cabo con grandes dosis de insulina, tanto en adultos como en niños, y la cual se puede evitar con la vigilancia continua de los pacientes utilizando un régimen de insulina en dosis bajas, en relación a las utilizadas en el pasado de hasta 50 unidades/hora<sup>(52-54)</sup>.

En las tres últimas décadas la mortalidad por cetoacidosis diabética ha disminuido en los centros especializados pero aún es alta en los centros no especializados (promedio del 3.4%), siendo el grupo de mayor edad los más afectados, esto en relación con el aumento en la incidencia de la enfermedad, a su vez relacionada con una mayor esperanza de vida en este grupo de pacientes<sup>(55)</sup>.

A su vez, diversos estudios ya mencionados previamente han demostrado y concluido que la mortalidad en la CAD esta relacionada a la edad y los factores precipitantes, y en particular las enfermedades cardiovasculares y los trastornos en los electrolitos, aunque también se relaciona con las complicaciones menos comunes, pero en un porcentaje muy bajo.

## **HIPOTESIS**

Es necesario conocer los factores más importantes que contribuyen a la mortalidad en la CETOACIDOSIS DIABETICA, para modificar ó proponer nuevas alternativas de tratamiento en esta complicación aguda, con lo que podremos mejorar la sobrevida.

## OBJETIVOS

### **\_INMEDIATOS:**

- a). Conocer los factores precipitantes más comunes de la CETOACIDOSIS DIABETICA en nuestra población.
- b). Demostrar cual es la relación que existe entre la severidad de la CETOACIDOSIS DIABETICA y su factor precipitante.
- c). Conocer los factores más importantes que determinan la mortalidad en los pacientes con CETOACIDOSIS DIABETICA.
- d). Conocer la mortalidad de CETOACIDOSIS DIABETICA en nuestra población.

### **\_MEDIATOS:**

- a). Tener información precisa para realizar a futuro un programa de prevención de la CETOACIDOSIS DIABETICA, al evitar los factores precipitantes.
- b). Disminuir la mortalidad en los pacientes con CETOACIDOSIS DIABETICA al modificar los factores de riesgo y plantear nuevas terapéuticas.
- c). Fundamentar la necesidad de crear una clínica de diabetes en nuestra institución.

## JUSTIFICACIONES

1. La Diabetes Mellitus es una enfermedad que afecta a un alto porcentaje de la población mexicana, siendo también común la descompensación del tipo de la CETOACIDOSIS DIABETICA, por lo que es necesario conocer los factores precipitantes de esta complicación y su impacto sobre la mortalidad en este grupo de población.
2. La CETOACIDOSIS DIABETICA representa el 15% de los ingresos a nuestra Unidad de Medicina Crítica, siendo una de las causas más frecuentes de ingreso.
3. La CETOACIDOSIS DIABETICA se presenta generalmente en gente joven que en la mayoría de los casos no tiene enfermedad subyacente y que al revertir esta complicación aguda el paciente se integra a la sociedad de manera prácticamente normal. En nuestra Institución pensamos que los pacientes con esta complicación no deben morir y con esta aseveración analizamos de manera retrospectiva en el Hospital Juárez de México S.S., nuestra experiencia en la CETOACIDOSIS DIABETICA, con la finalidad de poder contribuir en la sobrevida de estos pacientes.

## MATERIAL Y METODOS

Esta investigación se realizó durante un período de 4 años que comprendió del 1° de enero de 1990 al 31 de diciembre de 1994, habiendo sido revisados los expedientes clínicos de los pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Juárez de México de la Secretaría de Salud.

Se tomaron como **criterios de inclusión** a todos los pacientes con el diagnóstico clínico de **cetoacidosis diabética** que cumplieran los criterios establecidos para su diagnóstico como son glucemia mayor de 250mg/dl, pH menor de 7.3, Bicarbonato sérico menor de 15 mEq/l y la presencia de cetonemia y cetonuria.

Los **criterios de exclusión** en este estudio fueron: pacientes que no cumplieron con los criterios antes mencionados, aquellos pacientes quienes tuvieron una causa secundaria de la descompensación como los que fueron sometidos a cirugía, y también se excluyeron los pacientes con cetoacidosis pero presentaban un estado hiperosmolar.

Los datos de los pacientes fueron recolectados y posteriormente se llevó a cabo el estudio en forma retrospectiva y observacional, llevando a cabo el análisis estadístico con la Prueba de Levene y la  $t$  de Student, teniendo una  $p$  con valor estadístico de 0.05.

Dado los objetivos del estudio, se realizó un análisis de las variables que lograron obtenerse de los pacientes que fallecieron habiendo logrado determinar algunas de las características relacionadas con el mal pronóstico de los enfermos.

## RESULTADOS

Esta investigación comprendió el estudio de nuestra muestra durante un periodo de 4 años, del 1° de Enero de 1990 al 31 de Diciembre de 1994, en el cual se estudiaron 188 pacientes que ingresaron con Cetoacidosis Diabética a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México, con previa estancia en el Servicio de Urgencias.

El grupo total estudiado estuvo constituido por 83 mujeres que comprendió el 44.4%, y por 105 hombres representando el 55.6% (Gráfica 1). La muerte aconteció en 23 pacientes, constituyendo el 12.3% del total de los enfermos estudiados (Gráfica 2), y de este grupo en relación al sexo se estableció que 13 fueron hombres (56.5%) y 10 fueron mujeres (43.5%), como se muestra en la Gráfica 7.

La edad de los pacientes se encontró que era mayor en el grupo de los que fallecieron habiéndose encontrado con un promedio de  $54 \pm 17$  años, mientras que en el grupo de los pacientes vivos fue de  $41 \pm 16$  años, encontrando significancia estadística con una  $p$  de 0.001.

La estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos se encontró más elevada en los pacientes que murieron con un promedio de  $6.85 \pm 5.57$  días, observando una estancia menor en el grupo de los pacientes vivos,  $4 \pm 2.7$  días (tabla 1), existiendo un valor estadísticamente significativo con  $p$  de 0.026.

Del total de los pacientes que fallecieron, 19 de ellos (61.2%) requirieron asistencia mecánica ventilatoria (AMV), comparado únicamente con 12 de los pacientes vivos (38.8%) que también requirieron de dicho apoyo durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, sin embargo, no se encontró significancia estadística, pero porcentualmente se observó que del grupo de los pacientes muertos la mayor parte de ellos requirieron ventilación mecánica, mientras que los que no llegaron a la ventilación mecánica, solo 2.5% fallecieron, como se muestra en la Tabla 2. Cabe mencionar que dentro del grupo de los pacientes muertos con AMV, en 13 de ellos se inició desde el primer día, mientras que en los 6 restantes se inició entre el segundo y quinto día.

Tomando en cuenta el número de ingresos a la UCI en el grupo de los pacientes que murieron, se encontró que en 18 de ellos se trataba de su primer ingreso, en 4 se trató de su segundo ingreso y sólo en un paciente se trató de un 5° ingreso.

Analizando las características químicas al momento de su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos para establecer el diagnóstico de Cetoacidosis Diabética en el grupo total de pacientes, se observó que en relación a la glucemia, ésta fue mayor en los pacientes vivos al momento de su ingreso al servicio de Urgencias con un promedio de  $795 \pm 765$  mg/dl Vs  $634.9 \pm 304.54$  mg/dl determinada en el grupo de los pacientes que murieron, pero esta relación se encontró invertida al momento de su ingreso a la UCI en donde en el grupo de los fallecidos fue de  $493.73 \pm 254.38$  mg/dl Vs  $438 \pm 250$  mg/dl de glucosa, pero sin haber encontrado significancia estadística, al igual que no se encontró un valor estadístico significativo en los niveles de Sodio y Potasio sérico al momento de su ingreso al servicio de Urgencias y a la Unidad de Cuidados Intensivos (Tabla 1).

Con estos valores, también se determinó la osmolaridad sérica en el grupo total de los pacientes, encontrando que fue mayor en los que murieron cuando fue medida en la UCI, con un valor de  $348.68 \pm 41.88$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O Vs  $333 \pm 38$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O, encontrada en los que vivieron, pero sin haber observado una *p* estadísticamente significativa. Cabe mencionar que ésta relación en la osmolaridad sérica se observó invertida con la medición realizada en el servicio de Urgencias, con un valor promedio de  $359 \pm 66$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O Vs  $337.30 \pm 28.24$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O, en los pacientes vivos y muertos respectivamente, pero estadísticamente se encontró un valor de *p* de 0.056, lo cual no muestra un valor estrictamente significativo (Tabla 1).

En relación al pH determinado en la Unidad de Cuidados Intensivos en los pacientes que fallecieron y que vivieron, se obtuvo un valor prácticamente igual, mientras que en el servicio de Urgencias el pH reportado en los pacientes que murieron fue menor con un valor de  $7.03 \pm 0.24$  y de  $7.16 \pm 0.14$ , pero tampoco se encontró un valor significativo desde el punto de vista estadístico.

El nivel sérico de bicarbonato determinado en la UCI se encontró con un nivel relativamente más bajo en los pacientes que vivieron ( $10 \pm 4$  mEq/l) que en el grupo de los pacientes que murieron ( $13 \pm 2$  mEq/l), sin haber encontrado diferencia significativa en el análisis estadístico, pero en la determinación de Urgencias el nivel sérico de bicarbonato fue bajo en ambos grupos siendo de  $6 \pm 2$  en el grupo de los pacientes que fallecieron, mientras que en los pacientes vivos fue de  $8 \pm 3$ , como se muestra en la Tabla 1, nuevamente sin haber observado significancia estadística.

El análisis estadístico de la Creatinina Sérica dio como resultado un nivel de  $2.13 \pm 1.09$  mg/dl en los pacientes vivos, mientras que en los que murieron fue de  $1.88 \pm 0.98$  mg/dl durante su determinación en el servicio de Urgencias, pero esta relación se invirtió con la medición en la Unidad de Cuidados Intensivos ya que fue mayor en el grupo de los muertos que en los vivos ( $2.24 \pm 1.11$  mg/dl Vs  $1.79 \pm 1.72$  mg/dl, respectivamente), pero sin haber encontrado significancia estadística (Tabla 1).

Se determinó en la Unidad de Cuidados Intensivos la cuenta leucocitaria del grupo total de pacientes, la cual prácticamente muestra poca diferencia en los grupos de pacientes vivos y muertos ( $14 \pm 9$ . Vs  $17.25 \pm 5.5$  mil leucocitos/mm<sup>3</sup>, respectivamente), pero se debe tomar en cuenta que el estado de hidratación de los enfermos había mejorado previa estancia en el servicio de Urgencias, y no se encontró valor estadístico significativo.

Los eventos que precipitaron la descompensación metabólica en el grupo total estudiado, fueron en orden de frecuencia: Un Proceso infeccioso (29.9%), la Cetoacidosis Diabética como forma inicial de presentación (26.7%), la suspensión del hipoglucemiante oral (21.9%), la suspensión de la administración de insulina ó la dosis inadecuada de la misma (15.5%), mientras que la ingestión de bebidas alcohólicas comprendió el 3.2%, y un porcentaje de 2.7 observado en causas misceláneas no determinadas (Gráfica 3).

De los 23 pacientes que fallecieron, la Cetoacidosis Diabética fue precipitada en orden de frecuencia: Un Proceso infeccioso en 10 de ellos (43.5%), la suspensión del hipoglucemiante oral en 7 (30.5%), la suspensión de la administración de insulina y la Cetoacidosis Diabética como forma inicial de presentación en 3 pacientes respectivamente constituyendo el 13% en cada uno, observando que la ingestión de bebidas alcohólicas no fue causa de descompensación en este grupo de pacientes (Gráfica 4).

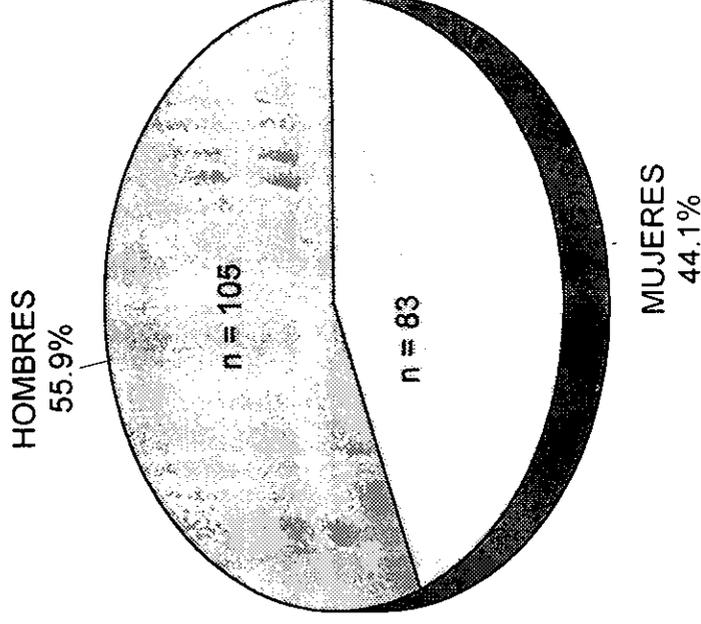
Finalmente, considerando que el factor precipitante más común de la Cetoacidosis Diabética fue la presencia de un proceso infeccioso, fueron analizados desde el punto de vista microbiológico muestras de cultivos en ambos grupos de pacientes, con la observación que en los enfermos, la toma de la muestra para el cultivo fue en varios sitios (Tabla 3). Una vez obtenidos los resultados, y continuando con el análisis del grupo de los pacientes que fallecieron,

se encontraron diversos agentes, predominando la *Escherichia coli* en los 12 cultivos de orina (58.3%) como se muestra en la Gráfica 6, mientras que en los 11 cultivos de secreción bronquial predominó la *Candida albicans* (23.7%), representado en la Gráfica 5; los 3 cultivos a nivel gástrico dieron como resultado la presencia de los dos gémenes antes mencionados, pero también se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, y en dos cultivos tomados a nivel vaginal se aisló *Proteus* (Tabla 4).

# CETOACIDOSIS DIABETICA

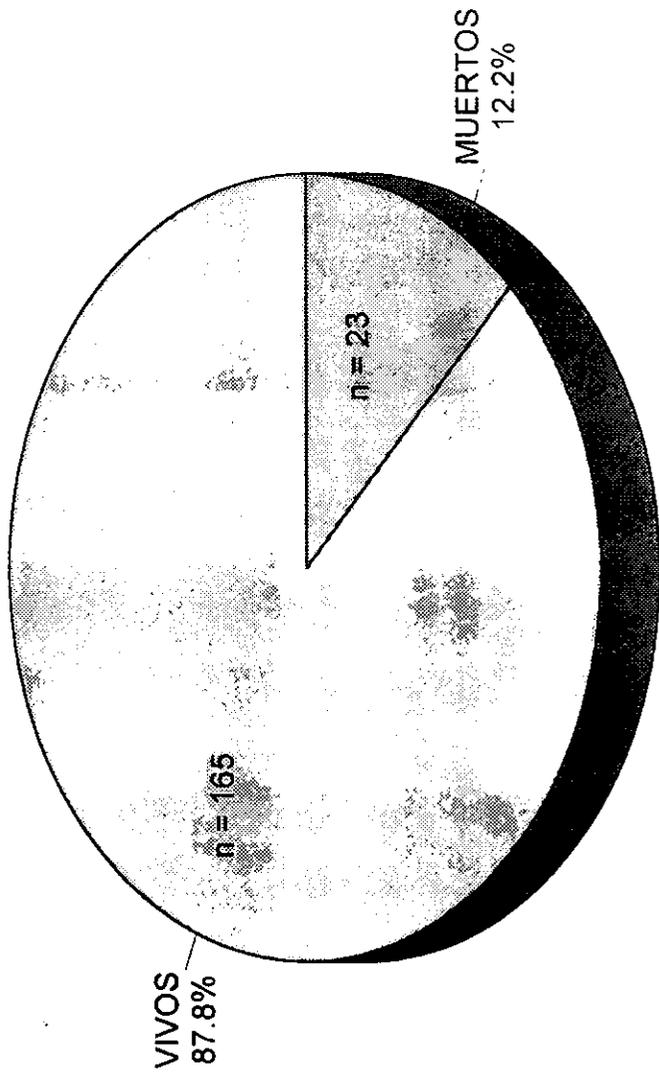
## DISTRIBUCION POR SEXO

(GRUPO TOTAL DE PACIENTES)



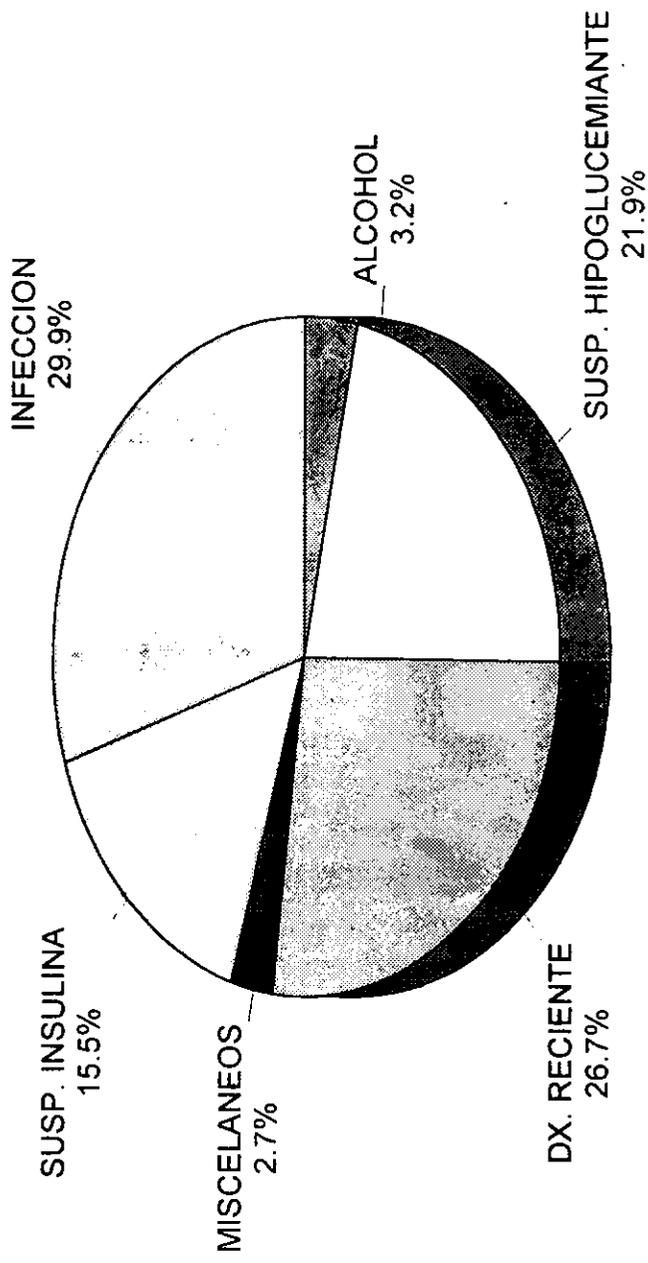
# CETOACIDOSIS DIABETICA

## MORTALIDAD GLOBAL



# CETOACIDOSIS DIABETICA

## EVENTO PRECIPITANTE DE DESCOMPENSACION (GRUPO TOTAL DE PACIENTES)

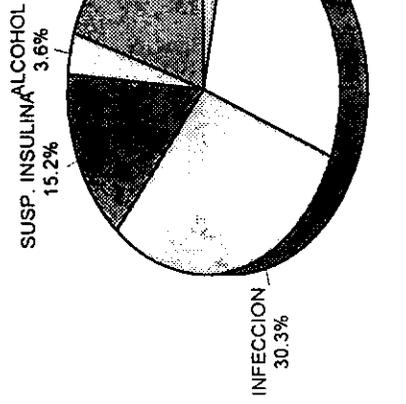


# CETOACIDOSIS DIABETICA

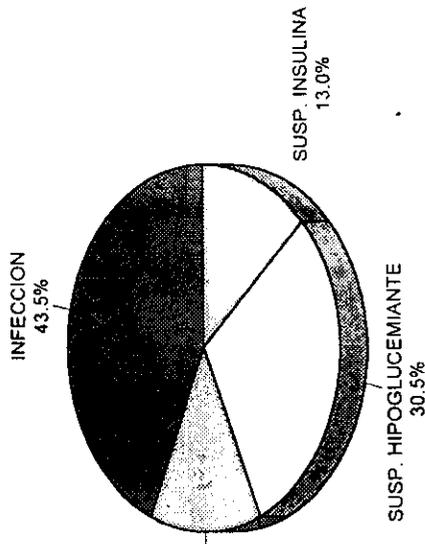
## EVENTO PRECIPITANTE DE DESCOMPENSACION

0

### VIVOS



### MUERTOS



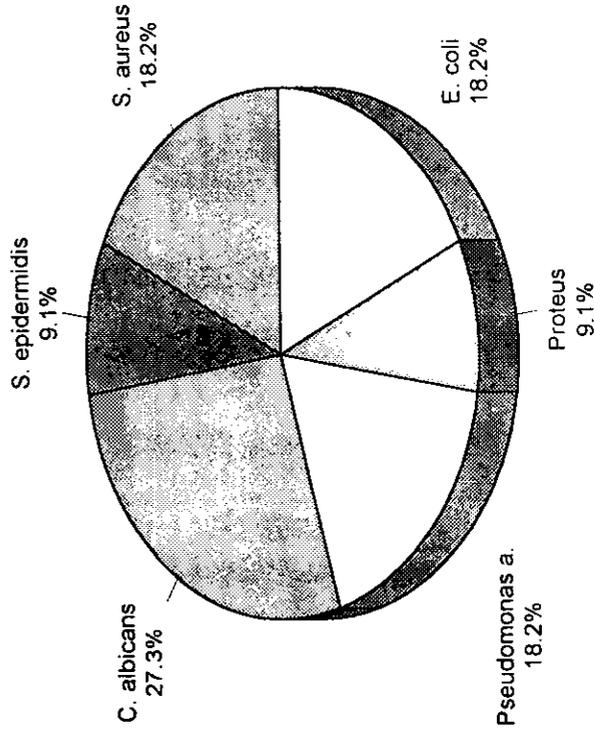
# CETOACIDOSIS DIABETICA

## AGENTES ETIOLOGICOS

(CULTIVO DE SECRECION BRONQUIAL)

11 CULTIVOS

PACIENTES MUERTOS



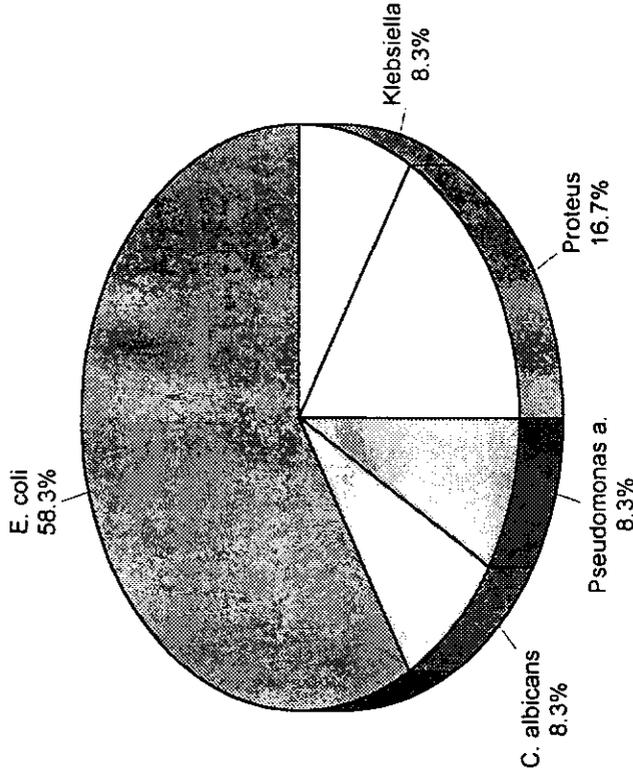
# CETOACIDOSIS DIABETICA

## AGENTES ETIOLOGICOS

(CULTIVO DE URINA)

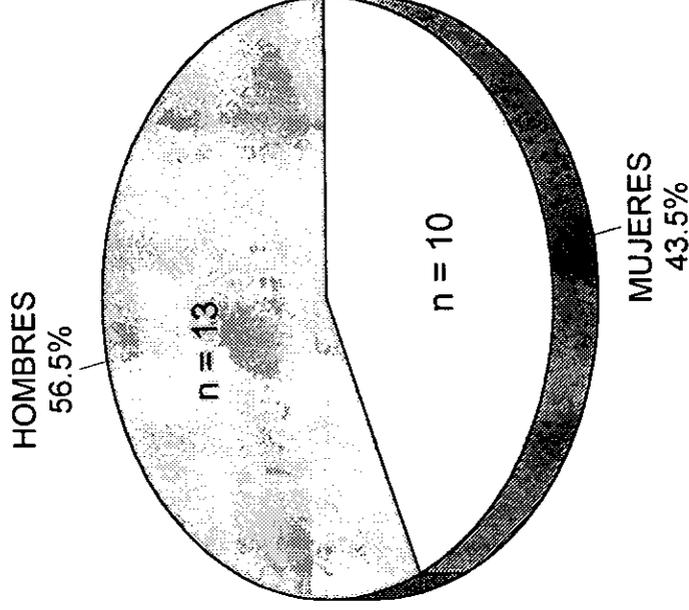
### 12 CULTIVOS

#### PACIENTES MUERTOS



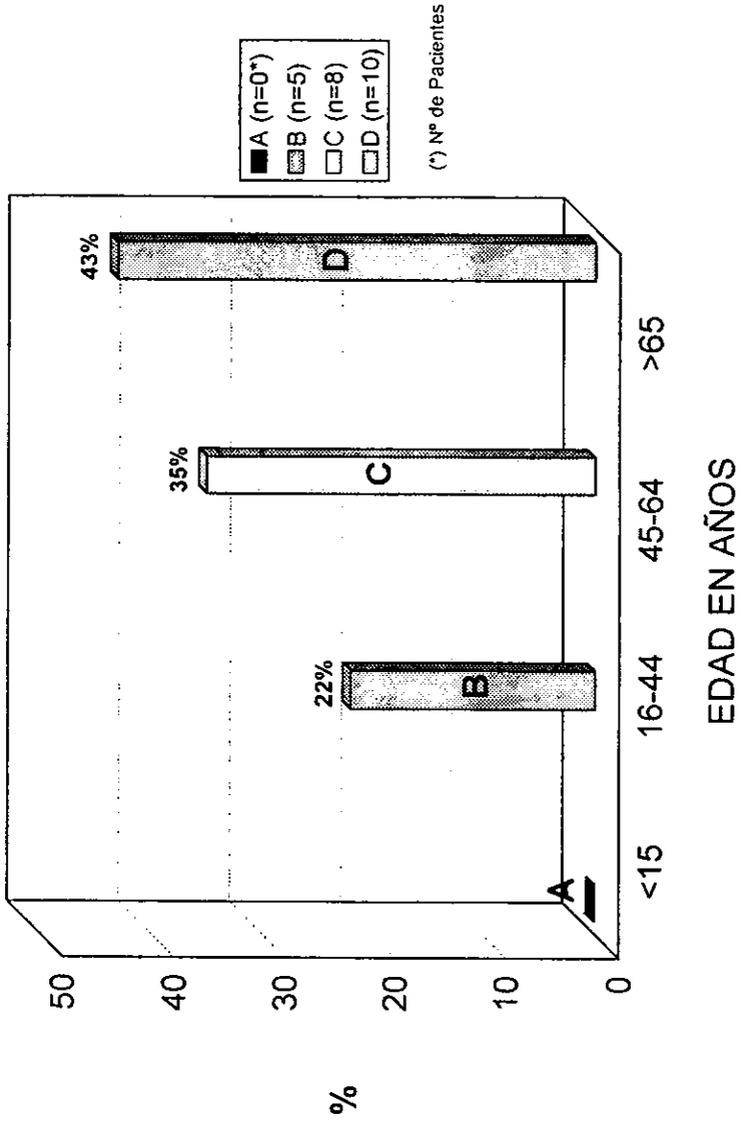
# CETOACIDOSIS DIABETICA

## DISTRIBUCION DE MORTALIDAD POR SEXO



# CETOACIDOSIS DIABETICA

## MORTALIDAD POR GRUPOS DE EDAD



# CETOACIDOSIS DIABETICA

## CARACTERISTICAS CLINICAS

	MUERTOS ( n=23)	VIVOS (n=165)	P
EDAD (Años)	54 ± 17	41 ± 16	0.001
ESTANCIA EN UCI (Dias)	6. ± 7	4 ± 2.7	0.026
LEUCOCITOS EN SANGRE (1000/mm <sup>3</sup> )	17.25 ± 5.5	14 ± 9	NS*
GLUCOSA EN SANGRE (mg/dl)			
URGENCIAS	634.9 ± 304.54	795 ± 765	NS
UCI	493.73 ± 254.38	438 ± 250	NS
BICARBONATO (mEq/l)			
URGENCIAS	6 ± 2	8 ± 3	NS
UCI	12.60 ± 2.07	10 ± 4	NS
pH			
URGENCIAS	7.03 ± 0.24	7.16 ± 0.14	NS
UCI	7.16 ± 0.17	7.16 ± 0.14	NS

UCI HJM 1990-1994

TABLA 1

# CETOACIDOSIS DIABETICA

## CARACTERISTICAS CLINICAS (CONTINUACION)

	MUERTOS (n=23)	VIVOS (n=165)	P
OSMOLARIDAD (mOsm/kg/H <sub>2</sub> O)			
URGENCIAS	337.3 ± 28.2	359 ± 66	NS
UCI	348.6 ± 41.6	333 ± 38	NS
CREATININA SERICA (mg/dl)			
URGENCIAS	1.88 ± 0.98	2.13 ± 1.09	NS
UCI	2.24 ± 1.1	1.79 ± 1.72	NS
SODIO (mEq/l)			
URGENCIAS	135.78 ± 5.65	138 ± 11	NS
UCI	138.24 ± 10.63	141 ± 9	NS
POTASIO (mEq/l)			
URGENCIAS	4.39 ± 0.92	4.6 ± 1	NS
UCI	4.06 ± 1	4 ± 1	NS

UCI HJM 1990-1994

(\* ) No significativa

TABLA 1

# CETOACIDOSIS DIABETICA

## ASISTENCIA MECANICA VENTILATORIA (AMV)

	VIVOS	MUERTOS	P
<b>CON AMV</b> (n = 31)	12 (38.8%)	19 (61.2%)	NS*
<b>SIN AMV</b> (n = 157)	153 (97.5%)	4 (2.5%)	NS*

UCI HJM 1990-1994

(\*) No significativa

TABLA 2

# CETOACIDOSIS DIABETICA

NUMERO TOTAL DE CULTIVOS

SITIO	VIVOS (n)	MUERTOS (n)
BRONQUIAL	31	11
GASTRICO	19	3
ORINA	135	12
VAGINAL	18	2

# CETOACIDOSIS DIABETICA

## CULTIVOS EN PACIENTES MUERTOS

AGENTES ETIOLÓGICOS

AGENTE	ORINA	BRONQUIAL	GASTRICO	VAGINAL
<i>E. coli</i>	7	2	1	0
<i>C. albicans.</i>	1	3	1	0
<i>Pseudomonas a.</i>	1	2	1	0
<i>S. aureus</i>	0	2	0	0
<i>S. epidermidis</i>	0	1	0	0
<i>Proteus</i>	2	1	0	2
<i>Klebsiella</i>	1	0	0	0

UCI HJM 1990-1994

TABLA 4

## DISCUSION

En México la Diabetes Mellitus también es la enfermedad endocrina más común y mientras su frecuencia se ha estimado entre el 1-2 %<sup>(5)</sup> en la población general, como ya se ha mencionado en los antecedentes de este estudio, la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas llevada a cabo por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud de nuestro País, demostró una prevalencia de la Diabetes Mellitus no insulino-dependiente para la población entre los 20 y 69 años del 6.7%. La prevalencia se elevó hasta un 8.2% cuando se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa en pacientes con glucemia sospechosa (100-139 mg/dl en ayuno)<sup>(56)</sup>.

Estos resultados son superiores a los del Grupo Nacional de Datos de Diabetes en los Estados Unidos de Norteamérica, en donde se ha estimado la prevalencia en 6.6% pero los datos actuales la han estimado hasta el 1-2%<sup>(5,6)</sup>. Por estudios previos, como ya se ha mencionado, las estimaciones para la diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) son más reales que para la forma no insulino-dependiente (DMnID), ya que muchos enfermos se diagnostican después de la aparición repentina de los síntomas<sup>(5)</sup>. La frecuencia relativa de DMID a DMnID varía con la edad, siendo más alta en la población joven, y más baja en la población con mayor edad<sup>(6)</sup>.

Considerando el grupo de edad en los pacientes con DMnID en México, la mayor prevalencia es entre los 60 y 69 años representando el 23.2% del total del grupo de pacientes estudiados. En la población menor de 45 años, se encontró diabetes mellitus en un 36% de los casos, los cuales ignoraban tenerla. Este dato muestra la importancia del diagnóstico oportuno para evitar el daño crónico de la enfermedad<sup>(56)</sup>.

La Cetoacidosis Diabética (CAD) y el Estado Hiperosmolar no Cetótico (EHNC) son dos de las complicaciones agudas más comunes, que tienen resultados devastadores si no son

atendidas rápidamente. Aunque la CAD es más frecuente en pacientes con DMID, los pacientes con DMnID también son susceptibles a la misma.

Con la realización de nuestro estudio durante 4 años en donde se analizó una muestra de 188 pacientes con Cetoacidosis Diabética, se demostró que la población general atendida en nuestra unidad médica, tiene algunas características semejantes a lo reportado en la literatura mundial, haciéndola susceptible en ciertas condiciones para presentar un estado más grave en su presentación, complicando con ello los resultados de su atención y por lo tanto conduciendo a los pacientes hacia la muerte, aunque creo necesario mencionar que el nivel socioeconómico y cultural de la muestra estudiada es precario, lo cual repercute en su estado de salud, invariablemente.

Tomando como base los resultados, la CAD predominó en el sexo masculino con un porcentaje del 55.6% (Tabla 1), lo cual también ya ha sido establecido en estudios a nivel internacional, y representando con ello también, mayor frecuencia de la diabetes mellitus en nuestro País. La edad encontrada en nuestra población estudiada ha sido entre los 16 y 69 años, un grupo de edad en el cual se incluyen pacientes tanto con DMID como con DMnID, y esto refleja que los pacientes con edad adulta tienen una mayor esperanza de vida actualmente, lo cual también ya ha sido mencionado en la literatura<sup>(55)</sup>.

Posterior al descubrimiento de la Insulina en 1922, el porcentaje de mortalidad de los pacientes con CAD ha disminuido en forma importante hasta el momento actual y con el mejor entendimiento de su patogénesis y un acuerdo más uniforme en el diagnóstico y tratamiento de la misma, el porcentaje de mortalidad hasta 1995 se ha reportado en menos del 5% en contraste al porcentaje de mortalidad por EHNC, el cual ha permanecido elevado en forma alarmante (13, 14, 15, 16, 17).

Nuestra muestra de población estudiada, demostró una mortalidad del 12.3% del total de los pacientes (Gráfica 2), la cual, comparada con el estudio norteamericano, continua siendo elevada y este resultado debe guardar relación en el hecho que nuestros enfermos presentan un estado de nutrición más precario, además que en muchos de ellos el factor desencadenante es más severo, pero también es importante tener presente su nivel cultural, ya que repercute en que la mayoría de las veces acuden a solicitar atención médica cuando la CAD presenta otras complicaciones. Esto se puede hacer objetivo al aplicar la escala de APACHE II,

encontrando mayor mortalidad en los que tienen un mayor puntaje dentro de dicha escala. No tenemos referencia bibliográfica al respecto para afirmar que nuestra mayor mortalidad fue porque nuestros pacientes se encontraban en un estado de mayor gravedad.

El análisis de la población fallecida nos ha demostrado, como se ha mencionado anteriormente, que existe predominio del sexo masculino que en ese caso queda representado por el 56.5% (Tabla 7). La edad es un factor importante que guardó relación con la mortalidad, y se ha citado en la literatura hasta en un 28% en los mayores de 65 años y en nuestra serie de pacientes muertos se encontró un promedio de edad de  $54 \pm 17$  años, dentro del cual 10 de ellos fueron mayores de 65 años, comprendiendo un 43% (Gráfica 8).

Siendo la CAD la forma más dramática de presentación de la diabetes mellitus descompensada, caracterizándose por la *glucosa sanguínea elevada*, *cetonemia* y *acidosis metabólica*<sup>(18)</sup>, también debe tenerse presente que puede existir CAD en la cual no exista *glucosa sérica elevada*, pero nuestro estudio no demostró esta última característica (Tabla 1).

Estas alteraciones metabólicas arriba descritas, raramente se encuentran relacionadas en forma directa con la mortalidad de los enfermos con CAD y cuando están relacionadas con otras enfermedades como el infarto agudo del miocardio no sospechado, pancreatitis y/o un proceso infeccioso presentan mayor tendencia a producir la muerte en estos pacientes. En esta investigación se demostró que tuvieron mayor tendencia a fallecer aquellos pacientes que ingresaron a la UCI con un mayor daño renal, expresado en nuestro estudio con un nivel mayor de creatinina sérica ( $2.24 \pm 1.1$  mg/dl), pero también mostraron mayor nivel de glucemia ( $493.73 \pm 254.38$  mg/dl), así como una osmolaridad sérica elevada ( $348.6 \pm 41.6$  mOsm/KgH<sub>2</sub>O), aunque el nivel sérico de bicarbonato no mostró niveles bajos en forma importante ( $12.60 \pm 2.07$  mEq/l), observando que no se obtuvo diferencia estadística significativa con estas variables e incluso con el análisis de la determinación en los electrolitos séricos, como lo fueron el sodio y el potasio (Tabla 1), pero sí se observó que las alteraciones metabólicas se relacionaron con la presencia de un proceso infeccioso como lo fueron a nivel pulmonar y urinario, con un comportamiento oculto, originando mayor número de complicaciones llevando al paciente a un estado más grave, en el cual se requirió de un apoyo más intensivo.

Se logró establecer que la mortalidad también guarda relación con una mayor estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos encontrando significancia estadística (Tabla 1), e incluso un alto porcentaje de los pacientes que murieron requirieron de apoyo mecánico ventilatorio, mostrando una diferencia porcentual importante aunque ausencia de significancia estadística, cuando se comparó con el grupo de los pacientes vivos que también requirieron de asistencia mecánica ventilatoria (Tabla 2), demostrando con esto la posibilidad de un proceso infeccioso a nivel pulmonar, que en muchas ocasiones no es posible determinar, ya sea por el pobre cuadro clínico que expresan ó por el comportamiento atípico de la infección, considerando también que muchos de los pacientes con un estado de CAD tienen inmunosupresión, lo cual agrava más su estado moribundo.

Al igual que en estudios previos realizados en Países del primer mundo <sup>(19)</sup>, los eventos que precipitaron la Cetoacidosis Diabética en nuestro grupo total estudiado y de los pacientes que murieron, guardan semejanza, pues predominó la presencia de un proceso infeccioso, ya mencionado.

En nuestra serie de los 23 paciente que murieron 43.5% tuvieron diagnóstico de un proceso infeccioso como fenómeno desencadenante del evento agudo, sin embargo durante la estancia este porcentaje se elevó, encontrando 11 cultivos positivos en secreción bronquial pero es posible que el número sea mayor, y en algunos casos el resultado de los cultivos fue negativo, ya que el 61.2% de los que murieron requirieron ventilación mecánica por procesos neumónicos, a diferencia de los vivos en donde solo 38.8% necesitó apoyo ventilatorio, como ya fue descrito (Gráfica 5). Además, también existieron 12 urocultivos positivos en este grupo de pacientes lo que nos muestra que la presencia de focos infecciosos a nivel urinario también es frecuente y en muchas ocasiones con un comportamiento también oculto (Gráfica 6). El proceso infeccioso es seguido en orden de frecuencia como causa de descompensación, por la CAD como forma inicial de presentación así como por la suspensión en la administración de los hipoglucemiantes orales y la suspensión en la administración de insulina ó dosis inadecuada de la misma, reflejando que muchos de los pacientes atendidos acudieron por primera vez a nuestra Institución, además que se refleja como ya se ha mencionado anteriormente, la dificultad económica y la pobre disposición de

los enfermos para atenderse ellos mismos en forma adecuada, pero por otro lado también, muchos de estos pacientes son atendidos en un primer ó segundo nivel de atención médica y solo acuden por atención especializada cuando su estado es más grave (Gráfica 3 y 4). Cabe hacer mención que no se encontró relación con la ingestión exagerada de bebidas alcohólicas en los pacientes que murieron, así como también no se lograron determinar las causas misceláneas del descontrol, pero es posible que dentro de las mismas también se encuentren las reportadas en la literatura previa <sup>(19,39)</sup>.

La mortalidad, como se ha mencionado es resultado de los desórdenes metabólicos inherentes a la CAD, a una enfermedad asociada ó a complicaciones del tratamiento. En este análisis de los pacientes que fallecieron, se logro establecer el diagnóstico basándose en los parámetros bioquímicos, al encontrar niveles de glucemia elevados, bicarbonato sérico menor de 15 mEq/L y pH menor de 7.3 con cetonuria y cetonemia (Tabla 1).

A pesar de que existen complicaciones comunes en la CAD como es la hipoglucemia, la hipocalcemia, la hipofosfatemia y la hipokalemia, en nuestra muestra analizada no fue posible determinar la existencia de las mismas e incluso no se logró conocer el estado neurológico de nuestros enfermos, pues como se sabe, ya se ha descrito que los niveles elevados en la osmolaridad sérica (> 340 mOsm/kgH<sub>2</sub>O) tienen relación inversa con el estado mental <sup>(13,30,31)</sup>, agravando el estado clínico de los pacientes con CAD y aumentando con ello las posibilidades de muerte hasta en un 90%, pero en nuestro estudio no fue posible determinar el estado neurológico de nuestros enfermos. Las complicaciones inherentes al tratamiento tampoco fueron estudiadas en esta muestra y considero que es un campo para poder llevar a cabo un estudio prospectivo.

El desarrollo de la hipokalemia es el trastorno electrolítico más importante que pone en peligro la vida durante el tratamiento de la CD y concomitante también hay disminución del fósforo corporal, al estar asociados con arritmias graves, debilidad de los músculos respiratorios ó una función cardiovascular alterada. En nuestro estudio se encontró hipokalemia y particularmente en el grupo de los pacientes vivos, determinando en la UCI un nivel sérico de potasio de  $3.8 \pm 1.04$  mEq/l, mientras que en los pacientes que fallecieron la cifra fue ligeramente mayor, lo cual demuestra una vez más que la mortalidad guardo relación en el caso de nuestro

estudio, con otros factores dentro de los cuales se incluye la causa precipitante como es el proceso infeccioso y otras ya mencionadas.

La evaluación continua de los pacientes con CAD es la clave en el manejo de los mismos, ya que permite, en caso de no obtener respuesta con el tratamiento administrado, cambiar la estrategia del mismo y/o agregar una nueva terapéutica en caso que se encuentre una infección como puede ser un absceso (en la glándula mamaria ó áreas perirectales), una infección en el área pélvica ó sobre los mismos órganos genitales, úlcera de decúbito ó que se encuentren en una placa de rayos X derrames pleurales ó lesiones no encontradas en la evaluación inicial e incluso debe buscarse un posible infarto del miocardio que se puede presentar en forma silenciosa, colecistitis alitiásica, pancreatitis y un absceso renal ó perirrenal, factores relacionados con la mortalidad en estos pacientes, indicaciones ya establecidas en la literatura mundial pero que en nuestros pacientes no se encontraron, al igual que otras ya mencionadas<sup>(15,19,30,31,51)</sup>. En las tres últimas décadas la mortalidad por cetoacidosis diabética ha disminuido en los centros especializados pero aún es alta en los centros no especializados (promedio del 3.4%), siendo el grupo de mayor edad los más afectados, esto en relación con el aumento en la incidencia de la enfermedad, a su vez relacionada con una mayor esperanza de vida en este grupo de pacientes<sup>(55)</sup>.

En nuestra serie se observó, de acuerdo a las características de los enfermos que murieron, que su presentación es muy severa, por los factores relacionados con una mayor complicación de la CAD, lo que condiciona que se establezca una estrategia aguda del manejo y vigilancia, a fin de disminuir el porcentaje de mortalidad de estos pacientes en nuestro medio.

## CONCLUSION

Con este análisis retrospectivo, se logró conocer que el factor precipitante más importante de la **Cetoacidosis Diabética** en los pacientes ingresados en nuestro periodo de estudio, fue la infección y al mismo tiempo fue el evento precipitante más común en los pacientes que fallecieron, por lo que es necesario identificar lo más rápido posible algún foco infeccioso aparente u oculto en muchos casos. Dos de los problemas asociados más comunes son la infección de vías urinarias y por otro lado la infección de vías respiratorias, por lo que es vital al ingreso del paciente tener una radiografía del tórax, un examen general de orina, urocultivo y de ser posible ultrasonografía de riñones. También, deben de buscarse otros factores relacionados con la descompensación que en nuestro estudio fueron la suspensión de insulina ó la administración inadecuada de la misma, así como también la suspensión del hipoglucemiante oral ó el diagnóstico reciente de la CAD, e incluso el antecedente de una ingestión elevada de bebidas alcohólicas, aunque en nuestra serie de pacientes muertos, no se tuvo relación con este último factor.

No existió en el estudio correlación entre vivos y muertos con un mayor descontrol metabólico determinado por el análisis sérico de la glucosa, pH, creatinina, cetoácidos, electrolitos como el sodio y el potasio, y concomitante, la determinación de la osmolaridad en sangre. Los pacientes que fallecieron tuvieron una mayor estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y apoyo mecánico ventilatorio, esto último reflejando la presencia de un proceso infeccioso oculto ó la presentación atípica del mismo a nivel pulmonar, por lo que se apoya el hecho que en este tipo de pacientes se requiere un manejo oportuno y adecuado, además de la vigilancia estrecha de los mismos.

Se logró determinar en esta investigación que los eventos precipitantes de la **Cetoacidosis Diabética** son semejantes a los reportados en series estudiadas en otros países, pero nuestra **mortalidad** resultó ser aún muy elevada, encontrándose en el 12.3%, del total de nuestros pacientes.

Con la información obtenida, es posible partir desde un punto en el cual se puede realizar un programa de prevención de la **Cetoacidosis Diabética**, tratando de evitar ó manejar en forma adecuada los factores precipitantes, proporcionar una educación adecuada a este grupo de enfermos, además de disponer de un adecuado equipo de salud al cuidado de los pacientes con Diabetes Mellitus, estrategias ya señaladas en estudios previos realizados fuera de nuestro País.

Con lo antes mencionado, se logrará disminuir paulatinamente la mortalidad en los pacientes con **Cetoacidosis Diabética**, además de implementar nuevos métodos de manejo ó mejorar los ya existentes en nuestro medio.

Creo que se debe tener mayor atención e iniciativa en el abordaje de estos pacientes, tratando de llevar a cabo el mejor diagnóstico y buscando en forma oportuna el factor desencadenante, a la vez que se debe establecer una terapéutica adecuada, con el fin de disminuir el porcentaje de mortalidad que aún es elevado en nuestra Institución.

Finalmente, considerando el grupo de pacientes que nuestra Institución atiende, con un alto porcentaje de pacientes con Diabetes Mellitus, creo necesario crear una Clínica de Diabetes en la cual, el trabajo multidisciplinario de todo un grupo de salud logre cambios favorables en la morbimortalidad de la **Cetoacidosis Diabética**, además de disminuir costos en el tratamiento tomando en cuenta lo demostrado en este estudio y justificando la realización del mismo, ya que el Hospital Juárez de México posee la infraestructura, el personal médico y paramédico adecuado para llevarlo a cabo.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

1. JOHNSON DD, Palumbo PJ, Chu C: DIABETIC KETOACIDOSIS IN A COMMUNITY-BASED POPULATION. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 83-88.
2. ALBERTI KGMM, Hockaday TDR: DIABETIC COMA: A REAPPRAISAL AFTER FIVE YEARS. *Clin Endocrinol Metab* 1977; 6: 421-455.
3. CLEMENTS RS Jr, Vourganti B: FATAL DIABETIC KETOACIDOSIS : MAJOR CAUSES AND APPROACHES TO THEIR PREVENTION. *Diabetes Care* 1978; 1: 314-325.
4. GOTO Y, Soto SI, Masuda M: CAUSES OF DEATH IN 3151 DIABETIC AUTOPSY CASES. *Tohoku J Exp Med* 1974; 112: 339-353 .
5. CARROL P, Matz R: UNCONTROLLED DIABETES MELLITUS IN ADULTS: EXPERIENCE IN TREATING DIABETIC KETOACIDOSIS AND HYPEROSMOLAR NONKETOCIC COMA WITH LOW-DOSE INSULIN AND A UNIFORM TREATMENT REGIMEN . *Diabetes Care* 1983; 6:579.
6. FOSTER DW, McGarry JD: THE METABOLIC DERANGEMENTS AND TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. *N Engl J Med* 1983; 309:159.
7. KITABCHI AE: LOW-DOSE INSULIN THERAPY IN DIABETIC KETOACIDOSIS: FACT OR FICTION ?. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 337.
8. UNGER RH, Foster DW: DIABETES MELLITUS, IN *WILLIAM'S TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY*. 1990 , 8<sup>TH</sup> ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia , Saunders .
9. DRESCHFELD J: THE BRADSHAW LECTURE ON DIABETIC COMA . *Br Med J* 1986; 2: 358-363.
10. BERTRAM F: PHATOGENESE UND PROGNOSE DES COMA. *Diabeticum Ergeb Inn Med Kinder-heilkd* 1932; 43: 258-365.
11. COHEN AS, Vance VK, Runyan, et al. : DIABETIC ACIDOSIS: AN EVALUATION OF THE CAUSE, COURSE AND THERAPY OF 73 CASES. *Ann Intern Med* 1960; 52: 55-86.
12. FISHBEIN ha: DIABETIC KETOACIDOSIS, HYPEROSMOLAR NONKETOCIC COMA, LACTIC ACIDOSIS AND HYPOGLUCEMIA. In Harris MI , Hamman RF (eds): *Diabetes in America* (National Diabetes Group). Washington, DC, Department of Health and Human Services, 1985, pp 1-22.
13. KITABCHI AE, Fisher JN: INSULIN THERAPY OF DIABETIC KETOACIDOSIS: PHYSIOLOGIC VERSUS PHARMACOLOGIC DOSES OF INSULIN AND THEIR ROUTES OF ADMINISTRATION. In Brownlee M (edition): *Handbook of Diabetes Mellitus*. New York, Gartand ATPM Press, 1981, pp 95-149.
14. KITABCHI AE, Murphy MB: DIABETIC KETOACIDOSIS AND HYPEROSMOLAR HYPERGLUCEMIC NONKETOCIC COMA. *Med Clin North Am* 1988; 72: 1545-1563.

15. KREISBERG RA: DIABETIC KETOACIDOSIS . *In* Rifkin M, Porte D (eds): Diabetes Mellitus: Theory and Practice, edition 4. New York, Elsevier Science, 1990, pp 591-603.
16. MARSHALL SM, Alberti KGGM: DIABETIC KETOACIDOSIS. *Diabetes Ann* 1987; 3: 498-596.
17. SIPERSTEIN MD: DIABETIC KETOACIDOSIS AND HYPEROSMOLAR COMA. *Endocrin Metab Clin North Am* 1992; 21: 415-432.
18. KITABCHI AE, Fisher JN: DIABETES MELLITUS . *In* Glew RH, Peters SP (eds): Clinical Studies in Medical Biochemistry . New York, Oxford University Press, 1987, pp 102-117.
19. KITABCHI AE, Fisher JN, Murphy MB, et al.: DIABETIC KETOACIDOSIS AND HYPERGLUCEMIC HYPEROSMOLAR NONKETOCIC STATE. *In* Kahn CR, Weir G (eds): Joslin's Diabetes Mellitus Textbook, edition 13. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, pp 753-760.
20. KITABCHI AE, Fisher JN, Matteri R, et al.: THE USE OF CONTINUOUS INSULIN DELIVERY SYSTEM IN TRTREATMENT OF DIABETES MELLITUS. *In* Stolleman GH (edition): Advances in Internal Medicine. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1983, pp 449-490.
21. DCCT Research Group: THE EFFECT OF INTENSIVE TREATMENT OF DIABETES ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LONG TERM COMPLICATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS . *N Eng J Med* 1993; 329: 977-986.
22. FOSTER DW, McGarry JD: THE METABOLIC DERANGEMENTS AND TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. *N Engl J Med* 1983; 309: 159-169.
23. ALBERTI KGM, Christensen NJ, Iversen J, et al.: ROLE OF GLUCAGON AND OTHER HORMONES IN DEVELOPMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. *Lancet* 1975; I: 1307-1311.
24. SCHADE DS, Eaton RP: THE CONTROVERSY CONCERNING COUNTERREGULATORY HORMONE SECRETION. A HYPOTHESIS FOR THE PREVENTION OF DIABETIC KETOACIDOSIS. *Diabetes* 1977; 26: 596-59.
25. VINICOR F, Lehmer LM, Kam RC, et al.: HYPERAMYLASEMIA IN DIABETIC KETOACIDOSIS: SOURCES AND SIGNIFICANCE. *Ann Intern Med* 1980; 91: 200-204.
26. MCGARRY JD, Foster DW: KETOGENESIS AND ITS REGULATION. *Am J Med* 1976; 61: 9-13.
27. FLATT JP: ON THE MAXIMAL POSSIBLE RATE OF KETOGENESIS. *Diabetes* 1972; 21: 50-53.
28. SHERWIN RS, Hendler RG, Felig P: EFFECT OF DIABETES MELLITUS AND INSULIN ON THE TURNOVER AND METABOLIC RESPONSE TO KETONES IN MAN. *Diabetes* 1976; 25: 776-784.
29. GERICH JE, Lorenzi M, Bier DM, et al.: PREVENTION OF HUMAN DIABETIC KETOACIDOSIS BY SOMATOSTATIN. *N Engl J Med* 1975; 292: 985-989.

30. FEIN IA, Rackow EC, Sprung CL, et al: RELATION OF COLLOID OSMOTIC PRESSURE TO ARTERIAL HYPOXEMIA AND CEREBRAL EDEMA DURING CRYSTALLOID VOLUME LOADING OF PATIENTS WITH DIABETIC KETOACIDOSIS. *Ann Intern Med* 1982; 96: 570-574.
31. BURNELL JM, Villamil MG, Uyeno BT, et al.: THE EFFECT IN HUMANS OF EXTRACELLULAR pH CHANGE ON THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM POTASSIUM CONCENTRATION AND INTRACELLULAR POTASSIUM. *J Clin Invest* 1956; 35: 935-939.
32. BARNETT AH , Harrison JH: DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION IN DIABETIC KETOACIDOSIS. *Lancet* 1979; 2(8133): 103.
33. BRUN-BUISSON CJL, Bonnett F, Bergeret S: RECURRENT HIGH-PERMEABILITY PULMONARY EDEMA ASSOCIATED WITH DIABETIC KETOACIDOSIS. *Crit Care Med* 1985; 13: 55-56.
34. KITABCHI AE, Wall BM: DIABETIC KETOACIDOSIS. *Med Clin North Am* 1995; 79: 9-37.
35. KITABCHI AE, Murphy MB, Matteri R, et al.: CONTRIBUTING FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF HYPERCHLOREMIC METABOLIC ACIDOSIS DURING TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS (Abstract) . *Diabetes* 1991;40: 167.
36. KITABCHI AE, Rumbak MJ: THE MANAGEMENT OF DIABETIC EMERGENCIES. *Hosp Pract* 1989; 24: 129-133.
37. KITABCHI AE, Rumbak MJ: DIABETIC KETOACIDOSIS: DIAGNOSIS, DIABETIC KETOACIDOSIS, TREATMENT, HYPERGLYCEMIC HYPEROSMOLAR NONKETOCIC COMA, AND MAINTENANCE TREATMENT AFTER HYPERGLYCEMIC CRISIS. *In Callahan ML, Barton CW, Schumaker HM (eds): Decision Making in Emergency Medicine. Philadelphia, BC Decker, 1990, pp 178-185.*
38. KITABCHI AE, Sacks HS, Fisher JN: CLINICAL TRIALS IN DIABETIC KETOACIDOSIS, *In Lamer J,Pohl S (eds): Methods in Diabetes Research. New York, John Wiley & Sons, 1986, pp 315-328.*
39. SNORGAARD O, Eskildsen PC, Vadstrup S, et al.: DIABETIC KETOACIDOSIS IN DENMARK: EPIDEMIOLOGY, INCIDENCE RATES, PRECIPITATING FACTORS AND MORTALITY RATES. *J Intern Med* 1989; 226: 223-228.
40. KITABCHI AE: LOW-DOSE INSULIN THERAPY IN DIABETIC KETOACIDOSIS: FACT OR FICTION. *In DeFronzo R (eds): Diabetes Metabolism Reviews. New York, John Wiley & Sons, 1989, pp 337-363.*
41. SACKS HS, Shahshahani MN, Kitabchi AE, et al.: SIMILAR RESPONSIVENESS OF DIABETIC KETOACIDOSIS AND LOW DOSE INSULIN BY INTRAMUSCULAR INJECTION AND ALBUMIN INFUSION. *Ann Intern Med* 1979; 90: 36-42.
42. ANDROGUE HJ, Lederer DE, Suki WN, et al.: DETERMINANTS OF PLASMA POTASSIUM LEVELS IN DIABETIC KETOACIDOSIS. *Medicine* 1986; 65: 163-171.

43. BEIGELMAN PM: POTASSIUM IN SEVERE DIABETIC KETOACIDOSIS [EDITORIAL]. *Am J Med* 1973; 54: 419-420.
44. ZIPF WILLIAM B, Bacon George E, Spencer Martha L, et al.: HYPOCALCEMIA, HYPOMAGNESEMIA, AND TRANSIENT HYPOPARATHYROIDISM DURING THERAPY WITH POTASSIUM PHOSPHATE IN DIABETIC KETOACIDOSIS. *Diabetes Care* 1979; 2: 265-268.
45. FISHER JN, Kitabchi AE: A RANDOMIZED STUDY OF PHOSPHATE THERAPY IN THE TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 57:177-180.
46. DIETZEL J: EFFECT OF PLASMA INORGANIC PHOSPHATE ON TISSUE OXIGENATION DURING RECOVERY FROM DIABETIC KETOACIDOSIS. *Adv Exp Med Biol* . 1973; 37 A: 163-172
47. FRANKS m, Berris RF, Kaplan NO, et al.: METABOLIC STUDIES IN DIABETIC ACIDOSIS. II. THE EFFECT OF THE ADMINISTRATION OF SODIUM PHOSPHATE. *Arch Intern Med* 1948; 81: 42-55.
48. WACKER WE, Parisi AF: MAGNESIUM METABOLISM. *N Engl J Med* 1968; 287: 712-17.
49. ATCHELY DW, Loeb RF, Richards DW, et al. DIABETIC ACIDOSIS. A DETAILED STUDY OF ELECTROLYTE BALANCES FOLLOWING THE WITHDRAWAL AND REESTABLISHMENT OF INSULIN THERAPY. *J Clin Invest* 1933; 12: 297-326.
50. YASUDA k, Hurukawa Y, Okuyama M, et al.: GLUCOSE TOLERANCE AND INSULIN SECRETION IN PATIENT WITH PARATHYROID DISORDERS. EFFECT OF CALCIUM ON INSULIN RELEASE. *N Engl J Med* 1975; 292: 501-504.
51. ADROGUE HJ, Wilson H, Boyd AE III, et al.: PLASMA ACID-BASE PATTERNS IN DIABETIC KETOACIDOSIS. *N Eng J Med* 1982; 307: 1603-1610.
52. ALBERTI KGMM, Hockaday TDR, Turner RC: SMALL DOSES OF INTRAMUSCULAR INSULIN IN THE TREATMENT OF DIABETIC "COMA". *Lancet* 1973; 2: 515-522.
53. BURGHEN GA, Ettledorf JN, Fisher JN, et al.: COMPARISON OF HIGH DOSE AND LOW DOSE INSULIN BY CONTINUOUS INTREVENOUS INFUSION IN THE TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN. *Diabetes Care* 1980; 3: 15-20.
54. KITABCHI AE, Ayyagari V, Guerra SMO, Medical House Staff : THE EFFICACY OF LOW DOSE VERSUS CONVENTIONAL THERAPY OF INSULIN FOR TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. *Ann Intern Med* 1976; 84: 633-638.
55. ESCOBEDO -DE LA PEÑA J, Rico-Verdin B: INCIDENCE AND FATALITY RATES OF SHORT AND LONG TERM DIABETES MELLITUS COMPLICATIONS IN MEXICO. *Salud Pública Mex* 1996; 38: 236-242.
56. ZARATE-TREVIÑO A: ALGUNAS CONSIDERACIONES HISTORICAS DEL DIAGNOSTICO DE LA DIABETES MELLITUS. *Gac Med Mex* 1996 ; 2(131): 191-195.