

84 11227

Lej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

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

**"CARACTERISTICAS CLINICAS Y MANEJO DE LA
CETOACIDOSIS DIABETICA"**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DRA. MARIA ISABEL SANCHEZ RAMIREZ**

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

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

263275



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

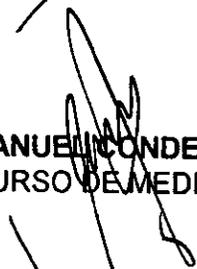
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO, S.S.

DR. RAFAEL 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 CONDE MERCADO
TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA


DR. MANUEL POBLANO MORALES
DIRECTOR DE TESIS



M E D I C O

*...el médico ayuda con lo que sabe, no con lo que ignora
e ignorar las cosas universalmente sabidas es privar al
enfermo de un beneficio sin el cual puede quedar
comprometida su vida o salud.*

IGNACIO CHAVEZ S., JULIO, 1975

AGRADECIMIENTOS

A DIOS origen y fin de todo.

A:

Ustedes que me dieron sus consejos

y nunca me abandonaron;

Ustedes que me tendieron su mano

cuando la necesité;

Ustedes que fueron y son mi fortaleza,

hoy y siempre;

Ustedes que me guiaron y

espero lo sigan haciendo;

Ustedes que constituyen mi más puro ejemplo,

mi sendero, mi ideal.

A Ustedes que simplemente

me dieron la vida:

Mis padres Eduardo y Juanita.

Mis hermanos Male, Manuel, Margarita, Luci y Jose.

“ Ser médico no entraña la obligación de ser sabio o figura eminente;
pero si un profesional limpio, laborioso y merecedor de la confianza de
sus enfermos y del respeto general.”

AI DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO

Con gran respeto y admiración, ejemplo a seguir
como **MEDICO Y MAESTRO.**

AI DR. MANUEL POBLANO

Sin su ayuda y orientación no habría sido
posible la realización de esta Tesis.

G R A C I A S

A DR. ALFONSO MALDONADO.

DR. CARLOS E. GUTIERREZ.

Por su orientación y ayuda.

G R A C I A S

AI HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

Formador de grandes Médicos y Humanistas,
mi eterno agradecimiento a todo su personal
que hizo posible la realización de este proyecto.

A nuestros **P A C I E N T E S**, sabiendo que la
vida no solo es deber sino es **AMOR.**

A :

TOÑO..... Serás siempre especial para mí
Infinitas **G R A C I A S.** (T.Q.M.)

CONCHITA..... Sin tu valiosa ayuda no hubiera sido posible culminar este proyecto. **GRACIAS.**

JOSE JUAN.... "Monstruo" admirable. **GRACIAS**

CARLOS... Niño por siempre, hombre admirable.
MUCHAS GRACIAS.

ESTHELITA... mujer tan respetable y querida por nosotros. La queremos mucho. Nunca cambie.

YOLA... Por tu incondicional ayuda. **GRACIAS**

VIDA.... GRACIAS.

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACIONES	22
OBJETIVOS	23
HIPOTESIS	24
MATERIAL Y METODOS	25
RESULTADOS	26
GRAFICOS Y TABLAS	
DISCUSION	31
CONCLUSION	42
BIBLIOGRAFIA	46

INTRODUCCION

La Cetoacidosis Diabética (CAD) es una de las complicaciones metabólicas agudas de la Diabetes. Ocurre más frecuentemente en pacientes con Diabetes No insulino dependiente, aunque también puede presentarse hasta en un 26% en la Diabetes Mellitus Tipo II bajo ciertas condiciones. Así mismo se menciona que hasta en un 27% de los pacientes, esta es la primera manifestación de la enfermedad ³⁸.

Desde la primera descripción de la CAD por Dreschfeld en 1886 hasta el descubrimiento de la insulina en 1922, la frecuencia de mortalidad de este padecimiento fue del 100%. Para 1932 ya se reportaba una mortalidad del 29% y en 1960 esta disminuyó a un 5%, más sin embargo en 1983 se reportó por el National Institutes of Health (NIH) una mortalidad del 10% ³⁶. En 1989 se mencionaba una tasa de mortalidad de 3.4%, esto dependiendo de la edad y de los factores predisponentes, pero no por el grado de acidosis ³⁷. Las complicaciones agudas de la Diabetes Mellitus representan el 15% aproximadamente de ingresos al servicio de Terapia Intensiva, con un promedio de estancia que va desde 3 hasta 20 días, ocupando uno de los tres primeras causas de ingreso y consume 638 días/cama por año.

La mortalidad ha variado substancialmente en los últimos 20 años, en donde el tratamiento fundamentalmente ha sido el mismo sin grandes modificaciones.

Actualmente se ha planteado nuevamente, como se había sugerido a principios de los 80's el uso de soluciones glucosadas desde el ingreso ⁽³⁹⁾ esto con la finalidad de dar mayor carga calórica para poder utilizar un poco más de insulina con la finalidad de metabolizar de manera intensa los cuerpos cetónicos y transformarlos en bicarbonato, además de impedir mayor gluconeogénesis y la lipólisis. Los resultados ya desde entonces mostraron mejoría significativa en los pacientes, sin embargo la mayoría de los estudios utilizan soluciones salinas a diferentes concentraciones, más sin embargo al parecer no han reportado resultados satisfactorios, apareciendo solo mayor frecuencia de acidosis hiperclorémica en algunos trabajos con poblaciones muy pequeñas, sin gran significancia estadística.

Con lo anterior en el presente estudio se ha analizado la efectividad del manejo tradicional y su morbilidad utilizando dosis pobres de insulina y la administración de una mayor cantidad de soluciones de NaCl y muy baja concentración de glucosa.

Se lograron obtener diversas variables, además de llevar a cabo el análisis de las mismas, lo cual sustenta la base para un futuro emplear una terapéutica diferente en los pacientes con Cetoacidosis Diabética en nuestro medio.

ANTECEDENTES

La Diabetes Sacarina incluye un grupo de enfermedades sistémicas, crónicas con predisposición hereditaria, de causa desconocida, que afecta el metabolismo intermedio y que tienen en común una deficiencia absoluta o relativa de insulina que trae como consecuencia la elevación anormal de la glucemia en ayunas o después de cargas estándar de glucosa.^{1,2}

La cetoacidosis diabética (CAD) y el coma hiperosmolar hiperglucémico no cetosico (CHHNC) son dos de las complicaciones agudas más comunes de la diabetes que tienen desenlaces mortales si no son tratados rápidamente.

La Cetoacidosis diabética se caracteriza por: **a)** hiperglucemia (>250mg/dl), aunque se menciona que puede presentarse con niveles menores de glucemia hasta un 15% de los pacientes, los cuales con acidosis metabólica se ven claramente enfermos, en estos casos se menciona que se debe de buscar embarazo en las mujeres, ya que el tejido fetoplacentario continua utilizando glucosa en ausencia de insulina, y en alcohólicos, ya que el etanol inhibe la gluconeogénesis⁴¹; **b)** bicarbonato bajo (< 15 mEq/l) y **c)** pH bajo (< 7.3) con cetonemia (positivo a dilución 1:2) y moderada cetonuria^{3,4,5,40}, cada una debe estar presente para establecer el diagnóstico.

En el estudio del paciente con sospecha de CAD, la historia es de importancia decisiva para determinar los factores precipitantes. Los más comunes son infección, diabetes sacarina no diagnosticada o no tratada y el no aplicarse insulina durante el estrés ¹⁰, otros factores contribuyentes son infarto agudo del miocardio y tratamiento con esteroides. Alrededor del 29% de los pacientes con CAD son vistos en estado comatoso o estuporoso que impide la obtención de una historia directa. En uno de los primeros estudios de 123 pacientes admitidos al Clinical Research Center de la Universidad de Tennessee en Memphis, 4.9% estaban comatosos, 13.8% estuporosos, 39.8% somnolientos y 41.5 % totalmente concientes. Todos los pacientes en estado comatoso y estuporoso tenían osmolaridad sérica igual o superior a 330 mOsm/KgH₂O⁴⁰.

Clínicamente la cetoacidosis se inicia por anorexia, náusea, vómitos, poliuria, polidipsia, respiración de Kussmaul, dolor abdominal, deshidratación que si no se corrige puede llegar al estado de choque e insuficiencia renal. El individuo con CAD puede estar hipotérmico o normotérmico aún en caso de infección, debido a la falta de sustrato para generar calor. Los hallazgos físicos pueden incluir deshidratación, sugerida por los signos vitales posturales, sequedad de mucosas, turgencia de la piel disminuida, diuresis disminuida, hiperglucemia extrema, sodio corregido elevado, BUN aumentado, hay leucocitosis marcada, la cual es una característica de la acidosis diabética y no

indica necesariamente infección.^{3,5} El nivel de conciencia con el que se presentan varía ampliamente desde normal en el 20% a coma en el 10%^{3,12,13,14,15}.

La CAD se desencadena por cualquier tensión que haga que la cantidad de insulina producida endógenamente o administrada suplementariamente sea insuficiente para los requerimientos. El fracaso a la medicación¹⁶, infección, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, trauma, embarazo, pancreatitis, o tensión emocional puede iniciar la CAD.^{3,17}

El diagnóstico diferencial de la CAD incluye acidosis alcohólica, el coma hiperosmolar no cetósico, cetosis del ayuno extremo, uremia, acidosis láctica e ingestión de toxinas^{2,4,5}. El diagnóstico de la primera se basa en la ausencia de hiperglucemia y la historia clínica; este tipo de padecimiento es responsable del 20% de todos los episodios de acidosis metabólica. En el coma hiperosmolar no cetósico la mayoría de los enfermos son adultos mayores y pueden tener enfermedades subyacentes cardiovasculares, renales u otras, de estos el 30 a 90% tienen historia de diabetes, generalmente no dependiente de insulina, los niveles de glucemia oscilan entre 800 y 1000 mg/dl y pueden llegar a 3000 mg/dl, la osmolaridad sérica puede ser normal o mayor de 460 mOsm/kg.; los niveles de insulina son mayores que en la CAD, suficiente para suprimir la cetogénesis, pero no para la hiperglucemia. De estos pacientes 50% tienen un intervalo aniónico de acidosis metabólica, atribuido a la acumulación de lactato y

a la insuficiencia renal. Hay cambios mentales relacionados a la osmolaridad.^{1,3,5,11}

La CAD se presenta clásicamente con hiperglucemia, con intervalo aniónico elevado, acidosis metabólica, cetonemia y cetonuria.

HIPERGLUCEMIA:

Los niveles iniciales de glucemia en la CAD oscilan desde los normales hasta aquellos característicos del Coma Hiperosmolar Hiperglucémico No cetósico. Un nivel normal de glucemia no excluye el diagnóstico de CAD. Los niveles elevados de glucemia se deben a la contracción de volumen extracelular tal que el flujo urinario disminuye, impidiendo la excreción del exceso de glucosa. Esta depleción de volumen resulta en un BUN promedio de 25 a 30 mg/dl. La Cr se encuentra elevada falsamente debido a la interferencia del acetoacetato.^{1,2,3,4,5,8,18,19}

ACIDOSIS METABOLICA:

La acidosis metabólica es de dos tipos: la acidosis con intervalo aniónico elevado, la cual resulta de la acumulación de ácidos orgánicos y se refleja por el aumento de los aniones no medidos; y la acidosis con intervalo aniónico normal no hiperclorémica, la cual resulta de la pérdida de bicarbonato ^{2,5,8,20}. Aunque la CAD se considera como una acidosis con intervalo aniónico elevado, la ausencia de un intervalo aniónico aumentado no excluye el diagnóstico. El tipo de acidosis presente al ingreso depende del estado de volemia del paciente. Las personas con depleción de volumen significativa debido a la diuresis osmótica y a los vómitos, se presentan con una acidosis con intervalo aniónico aumentado, esto es porque la perfusión renal está disminuida, los cetoácidos no pueden ser excretados en la orina y estos no son tamponados totalmente por el bicarbonato. Los enfermos que mantienen una ingesta de sal y agua mantienen la perfusión renal y excretan cetoácidos, que de otra manera serían metabolizados a bicarbonato durante el tratamiento y la recuperación. Esta pérdida de bicarbonato potencial lleva a la acidosis metabólica hiperclorémica, la cual es frecuente durante la recuperación de la CAD ^{5,11}

La inanición puede llevar a la cetoacidosis, pero el bicarbonato no es menor de 16 mEq/l, el pH no es menor de 7.35 y la glucemia no está elevada. La

Uremia se descarta teniendo niveles de Cr sérica y BUN, además de que las cetonas están ausentes. La ingestión de metanol, etilglicol o salicilato pueden aumentar el intervalo aniónico, pero no producen cetonuria ni hiperglucemia. El alcohol isopropilo, que es metabolizado a cetona, produce cetonemia, pero no aumenta el intervalo aniónico o la glucemia.^{1,5}

El tratamiento de la CAD requiere de la corrección de la volemia, la cetonemia y acidemia, las pérdidas de electrólitos y el cuidado de las causas precipitantes.

El objetivo es la restauración gradual a un estado clínico y metabólico normal, ya que en ocasiones el paciente ha estado mal durante varios días y la corrección demasiado rápida puede producir sobrecarga de volumen, edema cerebral, hipoglucemia o hipocalcemia. Aunque hemos observado mayor número de complicaciones por tratamientos no efectivos desde un inicio, además que en caso de padecimientos muy severos, el tratamiento debe ser intensivo.

.- TERAPIA CON INSULINA:

La cetoacidosis diabética se caracteriza por severas alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos, esto como resultado de la falta o ineffectividad de la insulina, así como de la elevación de las hormonas contrarreguladoras (glucagon, catecolaminas y cortisol)^{4,40,47,48,49}. De esta manera

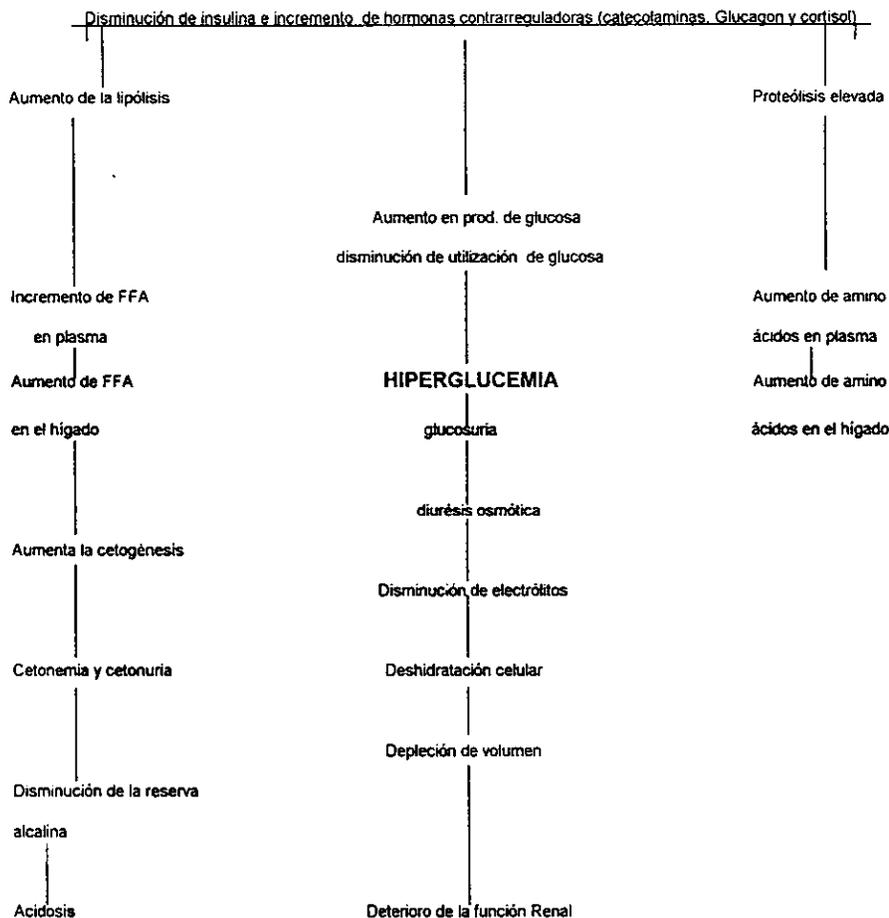
la hiperglucemia y la lipólisis juegan un papel central de esta descompensación metabólica. Los tejidos más sensibles a la insulina como son hígado, músculo y grasas son los que se ven más afectados por la alteración en el metabolismo de la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos. El metabolismo de estos substratos son descritos en estados de ayuno, estrés moderado (p.ej: deprivación alimenticia, cirugía), y en estados de severo estrés, lo que caracteriza a la CAD. Es de hacer notar que el tejido cerebral, que es un tejido insensible a la insulina, continúa utilizando glucosa, aun en estados de inanición, deprivación de alimento, y aún en CAD. Los tejidos sensibles a la insulina (grasa, hígado y músculo) se deprivan del uso de glucosa durante la inanición, estrés o CAD. Esta alteración del metabolismo intermedio es resultado de la falta de insulina efectiva y del incremento de las hormonas contrarreguladoras.

Las catecolaminas en ausencia de insulina efectiva promueve la lipólisis, la liberación de ácidos grasos libres y glicerol, y la formación de equivalentes reducidos para la gluconeogénesis. La gluconeogénesis (producción de glucosa de precursores no carbohidratos) es estimulada específicamente por el resultado de un aumento de glucagon y disminución de los niveles de insulina, esto como resultado de la estimulación de la enzima fosfoenol-piruvato carboxigenasa (PEPCK). La hiperglucemia es resultado primario del aumento de la gluconeogénesis, pero sólo por aceleración de la conversión de glucógeno a glucosa (glucogenólisis), y la inadecuada utilización de glucosa por los tejidos

periféricos da como resultado insulinopenia esto último a la larga es exagerado por el aumento en los niveles de catecolaminas circulantes.⁵⁰

La acumulación de ácidos grasos libres (FFA) da como resultado un incremento en la betaoxidación con un aumento en la formación de cuerpos cetónicos, esto por la conversión de FFA a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado. La cetogénesis es promovida por una disminución de la concentración de malonyl Coenzima A (CoA), esto ocurre como resultado del aumento de los niveles de glucagon/insulina en CAD. La Malonyl CoA inhibe la carnitina palmitoyl acyl transferasa (CPT1), una de las enzimas limitantes de la cetogénesis, esta reducción de malonyl CoA estimula a la CPT1 y aumenta su efectividad en la cetogénesis. Los tejidos insulino sensibles, por lo tanto, alteran el sistema metabolizador de carbohidratos (como sucede en un estado de ayuno prevalente), así como el sistema metabolizador de grasas (como es característico del sistema de CAD).

Los efectos en las alteraciones de estos tres caminos (grasas, proteínas y carbohidratos) se describen a continuación:



La hiperglucemia es resultado de la glucogenólisis y gluconeogénesis en el Hígado, esto por falta de utilización de glucosa por parte del músculo y la grasa. La causa mayor de la hiperglicemia es el aumento en la gluconeogénesis. La hiperglucemia da como resultado glucosuria y subsecuente poliuria (diuresis osmótica), polidipsia y polifagia (esto como resultado de la eliminación de glucosa

por la orina) con la consecuente disminución de líquidos y electrolitos, llevando al paciente a pérdida de peso y deshidratación. El aumento en la lipólisis (conversión de triglicérido a FFA) resulta en el aumento de FFA, con lo que incrementa la provisión de sustrato para la estimulación la betaoxidación y conversión a cuerpos cetónicos (Cetogénesis). Estos cetoácidos son amortiguados por sustancias extra e sustancias, pero cuando la producción de ceurepos cetónicos es muy elevada puede resultar en acidosis metabólica. El aumento en la Proteólisis y disminución en la síntesis de proteínas es resultado del exceso de glucagon y disminución de la insulina, llevando a un aumento de aminoácidos, lo que sirve como sustrato para la gluconeogénesis.

Es por estas razones por las que la base de tratamiento de la CAD es la Insulina. En cuanto a esto se tienen numerosos estudios sobre la manera de administración de la misma, Kitabchi ⁵¹ y Kreisberg ⁸ mencionaban alrededor de los 80's que la insulina a dosis bajas (5-10 U por hora) era efectiva en el tratamiento de la CAD; este último autor mencionaba que el administrarla intramuscular o intravenosa a estas dosis producía concentraciones de insulina que eran terapéuticas ⁸. La Insulina administrada IV produce una caída más rápida de la glucosa y las cetonas durante las primeras horas de tratamiento y tiene una vida media de 20 minutos. La infusión continua ofrece ventajas sobre las técnicas de bolos ^{24,25} ya que se pueden conseguir concentraciones hemáticas estables en un rango eficaz y abolirlas rápidamente, aunque el riesgo de hipoglucemia pareciera ser mayor con esta terapéutica ²⁶. Algunos pacientes

responden a esta terapéutica, pero hay otros que no por razones que aún no han sido claramente explicadas. Es por esto que el uso de bajas dosis de insulina requiere de monitoreo cuidadoso a intervalos horarios, así los pacientes que no responden deben de ser detectados tempranamente. El tiempo de inicio de insulina debe de ser claramente reconocido, ya que se menciona que tan solo con el inicio de fluidos el nivel de glucosa sanguínea disminuye, por lo que se debe de saber cuándo, a que dosis y en que momento hacer modificaciones a la dosis, es por esto que se requiere de un seguimiento cuidadoso de la glucemia³⁹. Cambios en el pH sistémico no ocurren en las primeras 2 horas de instalado en tratamiento⁵², es por esto que parece ser razonable iniciar la insulina aproximadamente a las 3-4 horas aunque coincidimos con diversos autores de iniciar insulina de manera simultánea a la hidratación. Cuando no se tiene una reducción en la concentración de glucosa y mejoría en el pH se deben de usar grandes dosis de insulina, con esto se tiene un mayor tiempo de acción y los efectos biológicos de la insulina persisten aún después de la subsecuente reducción de la dosis de administración de la misma.

La aparente sensibilidad a relativas bajas dosis de insulina en pacientes con CAD no deben ser interpretados como que estos pacientes son insulino-sensibles y que no existe resistencia⁵³. En condiciones ordinarias, normalmente el individuo secreta alrededor de 1 U por hora de insulina, con aumento en respuesta a las comidas o refrigerios. Sumando la producción normal y la estimulada por alimentos, el total es de 40-50 U por día. Los pacientes con esta

descompensación aguda requieren de mayores dosis a las normales ya que hay un aumento en la producción de glucosa por los diversos mecanismos ya mencionados. Es por esto que los pacientes con CAD que reciben de 5-10 U por hora son obviamente resistentes a la insulina. Una porción significativa es excretada por la orina ⁵³. En un individuo normal la infusión de insulina a una dosis de 8 U por hora, disminuye la glucosa alrededor de 40 gr/hr. En pacientes con CAD que reciben insulina a una dosis de 6-10 U/hr la glucosa disminuye alrededor de 10 gr/hr, la otra mitad es excretada por orina.

Es por esto que la sensibilidad a insulina de los pacientes con CAD es relativa, y en comparación con sujetos normales, es de alrededor del 10%. En un estudio realizado en 1978 por Clements ⁵⁴, el 80% de la glucosa que desaparece durante el tratamiento temprano de la CAD es excretada por orina, es por esto que muchas de las reflexiones sobre el tratamiento de la misma se centran en la rehidratación más que en la acción metabólica de la insulina. La reducción de la concentración de glucosa con tratamiento se debe probablemente a la eliminación renal de glucosa y a la inhibición de la producción de glucosa hepática, además de una pequeña contribución de la insulina que estimula a la utilización de la glucosa periféricamente.

El o los mecanismos de esta resistencia a la insulina en estos pacientes no está bien definida. Se menciona que tiene que ver la hiperosmolaridad, la acidemia, la hipofosfatemia y la cetoacidosis independientemente del pH posiblemente tengan que ver con el defecto en la acción de la insulina ^{55,56}. Aún

con esto la resistencia es multifactorial , sólo se menciona como evento de la misma y sin gran relevancia clínica. La causa de extrema resistencia a la insulina en algunos pacientes con CAD se ha relacionado a resistencia a insulina inmunológica y la presencia de anticuerpos anti-insulina.

Con insulina y una hidratación adecuada la concentración plasmática de glucosa disminuye en promedio 75-100 mg/dl por hora, alcanzando una concentración de 250-300 mg/dl en 6 hrs. El bicarbonato en plasma y el pH aumentan lentamente, un nivel aproximado de 15-18 mEq/l y a 7.3 respectivamente, en 12 hrs. aproximadamente ²⁵. El objetivo de utilizar insulina es disminuir los niveles de cetoácidos y en los pacientes con glucosa sérica normal ó discretamente elevada, también se utiliza con el mismo fin solo que en estos pacientes desde el inicio de su manejo se deben administrar cargas de solución con glucosa para dar la oportunidad de un manejo adecuado con mayor cantidad en la insulina administrada. En estos pacientes , el hecho de que presenten cifras normales de glucosa sérica, no significa que se encuentren controlados de la cetoacidosis, esto explica una vez más el manejo con insulina.

.- REPOSICION DE VOLUMEN:

Se menciona que durante el tratamiento se crea normalmente hipercloremia, por lo que algunos autores recomiendan el uso de Ringer's lactato para minimizar el aporte de cloro. La acidosis hiperclorémica que se produce es

por varias causas, básicamente el consumo de bicarbonato a nivel óseo y tejidos en la regeneración de "buffers" intracelulares; la disminución de cuerpos cetónicos por la orina; la secreción anormal de hidrogeniones a nivel distal del glomérulo a nivel renal y la dilución de bicarbonato a nivel del espacio extracelular por soluciones que contienen solo cloro como único anión³⁹. La reposición de volumen disminuye la glucemia al incrementar el flujo urinario, la excreción de glucosa y al disminuir los niveles de hormonas contrarreguladoras, aumentando con esto último la sensibilidad a la insulina^{21,22}. Las concentraciones de acetoacetato y beta-hidroxibutirato no disminuyen solo con el aporte de soluciones, sino que es necesario administrar insulina.

Algunos autores han propuesto que cuando el enfermo ha dejado la hipovolemia, se deben emplear soluciones salinas hipotónicas para reponer el gran déficit de agua libre con la idea de evitar complicaciones por el aporte excesivo de sodio, dentro de las se menciona principalmente el edema cerebral, el exceso de líquido que puede llevar al edema agudo pulmonar, así como una complicación frecuente que es la acidosis hiperclorémica^{13,14,15,23,40}, por estas razones no es un tratamiento que se recomiende de manera rutinaria, de tal forma que actualmente se recomienda el uso de soluciones que contengan glucosa cuando la concentración de glucemia sea <250mg/dl y el déficit de agua libre ha sido repuesto³⁹, esto con la finalidad de aportar más calorías, dando oportunidad a utilizar mayor dosis de insulina para metabolizar cuerpos cetónicos y transformarlos en bicarbonato, además con esto se impide mayor

gluconeogénesis y lipólisis, así como prevenir la hipoglucemia, corrección más rápida de la cetoacidosis y menor necesidad de utilizar bicarbonato.

.- POTASIO:

El potasio corporal está depletado en pacientes con CAD, se debe de obtener la concentración de potasio sérico inmediatamente, así como otras pruebas como el electrocardiograma, poniendo atención especial en la morfología de la onda T⁵⁷. La hiperkalemia es frecuente pero no invariable en pacientes con CAD. El principal determinante de la concentración de potasio es la magnitud de la hiperglucemia coexistente y la cetoacidemia, como resultado primario de una relativa o absoluta deficiencia de insulina. Se menciona en una serie secuencial de 340 episodios de CAD severa que niveles < de 3.5 mEq/L de potasio ocurre sólo en el 4% de los casos^{3,11,18,43}. El déficit usual es de 3-5 mmol/kg. de peso corporal, existiendo una relación inversa estadísticamente significativa entre el nivel de potasio sérico a su admisión (media de 5.3, rango 2.1 a 8.4 meq/l) y el total de potasio infundido (media de 170, rango de 0 a 620 meq/l). En la serie antes mencionada 9 de 32 fallecimientos se relacionaron a alteraciones del potasio, aunque no tuvo significancia estadística en relación a la edad, pero si la tuvieron el nivel de glucosa en sangre y niveles de BUN. Alrededor del 50% del potasio administrado en el tratamiento de la CAD es excretado por la orina⁵⁸. La hipokalemia es multifactorial, dentro de las causas principales se mencionan los

desplazamientos transcelulares del potasio causados por la deficiencia de insulina, así como el aporte de la misma, la acidosis metabólica, la expansión del volumen extracelular, la influencia de hormonas adrenérgicas, y jugando un papel menos importante la resolución de la acidemia, además, durante el tratamiento de la CAD el balance negativo continuo de potasio debido a la diuresis osmótica y a la cetonuria. Se ha encontrado que el nivel más bajo de potasio es una hora después de haber iniciado la terapia y pequeños cambios ocurren en las siguientes 3 horas⁴³.

.- SODIO:

La diuresis osmótica produce un déficit de sodio aproximadamente de 500 mEq/l. Además debido a que la glucosa atrae agua al espacio extracelular existe una pseudohiponatremia, lo cual se ha relacionado a la etiología del edema cerebral en este tipo de padecimiento, dando la hipótesis de que se activa el mecanismo de cambio Na^+/H^+ en la membrana plasmática cerebral, produciendo acidificación del citoplasma con ácidos grasos débiles, llevando a un aumento de sodio en las células cerebrales e hipoxia cerebral, la cual lleva a la activación tóxica de receptores de la N-metil-D-aspartato (NMDA)^{12,14,15,28}. Es por esto que se debe de tener una monitorización continua de este electrólito, ya que es un

indicador del nivel de agua libre corporal, así como del régimen de soluciones que se usarán y la frecuencia de los mismos. Para esto se debe de corregir el sodio sérico de acuerdo al nivel de glucosa, esto añadiendo 1.6mEq al sodio medido por cada 100 mg/dl de aumento de la glucosa superior a 100 mg/dl.

.- BICARBONATO:

La mayoría de las revisiones no recomiendan el uso rutinario de bicarbonato en el tratamiento de la CAD ^{30,31,59}, aunque a algunos autores no les agrada esta idea, por lo que su uso es controversial. Existen datos fidedignos sobre los efectos benéficos del bicarbonato, además su efecto adverso de provocar acidosis láctica está más que estudiado. En circunstancias por abajo de lo normal el pH en el compartimento intracelular es más bajo que en el extracelular estando relativamente más protegido de los efectos adversos de la acidemia en acidosis metabólica aguda. Para mantener el equilibrio del bicarbonato a través de la membrana celular, rápidamente se equilibra en CO₂. Cuando el pH extracelular disminuye, la respiración es estimulada y el pCO₂ disminuye y minimiza los cambios del pH intracelular, con el fin de mantener un nivel de pH intracelular óptimo. En la CAD el pH intracelular de la célula hepática está marcadamente reducido, debido a la producción de ácido en este sitio, pero otras células corporales inicialmente protegen de los efectos adversos de la acidemia. Cuando los pacientes con CAD están completamente alertas la decisión

de uso de bicarbonato se debe de analizar y no usar en todos. En un estudio de Lever ⁵⁹ publicado en 1983 demostró que no hubo diferencia estadísticamente significativa en pacientes tratados con bicarbonato y no tratados con este álcali, en cuanto a la hiperglicemia, acidosis y nivel de conciencia, e interesantemente la concentración de cetonas y lactato disminuyeron más lentamente en individuos tratados con bicarbonato de sodio, pero sin consecuencias clínicas. En otro estudio hecho por Morris ³⁰ publicado en 1986, en 21 pacientes randomizados con CAD severa, el bicarbonato no afectó en la recuperación de los parámetros metabólicos. Con esto el uso de bicarbonato en el manejo de la cetoacidosis diabética no ofrece ventajas terapéuticas. Se mencionan dos estudios que han demostrado que el bicarbonato aumenta la producción de cetoácidos en periodos de inanición ^{60,61}, el mecanismo exacto de este efecto no está claro, pero se ha asociado a una reducción en la excreción urinaria de nitrógeno, y gracias a este mecanismo no se alteran los niveles de proteínas en sujetos en ayuno., pero aunque se ofrezca esto, teóricamente, el uso de bicarbonato en el tratamiento de CAD no ofrece ninguna ventaja.

.-FOSFORO:

La hiperfosfatemia es común encontrarla en el tiempo de presentación ⁶², sin embargo la concentración de fosfato sérico disminuye durante las primeras horas de tratamiento, esto en paralelo a los cambios que ocurren en el potasio,

glucosa y osmolaridad. Aunque la corrección de la deficiencia de fósforo ha sido recomendada por numerosas razones teóricas, esto en relación al mejoramiento de la liberación de oxígeno a los tejidos y mejora la función de órganos y tejidos, sin embargo no hay evidencia de que el aportar suplemento de fósforo altere la morbimortalidad asociada a la CAD ^{62,63,64}

El 95% de los pacientes se presentan con hipofosfatemia debido al efecto osmótico de la glucemia elevada y a los desplazamientos transcelulares causados por la acidosis y aunque el fosfato bajo se ha relacionado a rabdomiolisis, debilidad, función cardíaca disminuida, hemólisis e insuficiencia respiratoria, el reemplazo inmediato con fosfato no ha mostrado tener valor alguno sobre el curso de la CAD ^{3,4,5}.

JUSTIFICACIONES

1. La Cetoacidosis Diabética es un padecimiento frecuente en nuestra población como una de las complicaciones agudas de la Diabetes Mellitus, la cual crea divergencias en cuanto a su manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos, por lo que es necesario conocer en nuestro medio, cuál es el manejo de esta complicación a fin de conocer el impacto en la morbilidad en este grupo de enfermos.
2. Dado que no existe un nomograma de manejo "ideal" para la CAD, así como una revisión extensa de las características epidemiológicas de la misma, es necesario conocer estos datos para conocer resultados y con ello intentar unificar criterios de tratamiento en beneficio de los pacientes.
3. Es necesario normar criterios para el manejo de la CAD a fin de lograr una estancia más corta en la Unidad de Cuidados Intensivos, además de evitar complicaciones de la misma.

OBJETIVOS

ESPECIFICO:

Determinar las características del manejo de la Cetoacidosis Diabética en cuanto a necesidades de insulina, glucosa, líquidos, potasio y bicarbonato en el Hospital Juárez de México.

PARTICULARES:

- A) Conocer la epidemiología de este padecimiento en cuanto a edad, sexo y factores precipitantes.
- B) Obtener un promedio de estancia en la UCI que tienen estos pacientes.

HIPOTESIS

H: Si la CAD es manejada con dosis necesarias de insulina, glucosa, líquidos, electrolitos y bicarbonato a dosis estandarizadas, habrá una respuesta satisfactoria de la misma a corto plazo.

H°: Si la CAD no se maneja con las dosis necesarias de insulina, glucosa, líquidos, electrolitos y bicarbonato a dosis estandarizadas, no habrá una respuesta satisfactoria a corto plazo.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó de forma retrospectiva y observacional, con la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México de la Secretaría de Salud.

Comprendió un periodo de 4 años del 1o de enero de 1990 al 31 de diciembre de 1994, llevando a cabo la recolección de los datos en hojas predeterminadas y posteriormente el análisis estadístico utilizando la prueba de t de Student y la prueba de Levene, tomando como base un valor significativo de p de 0.05.

Se tomaron como criterios de inclusión a los pacientes con Cetoacidosis Diabética con un nivel de pH menor de 7.3, glucemia mayor de 250 mg/dl, con bicarbonato menor de 15 mEq/l, acompañado de cetonemia y cetonuria.

Se excluyeron a los pacientes que no cumplieran en forma estricta los criterios antes mencionados, aquellos con valores incompletos, con estado hiperosmolar cetoacidótico, así como en los que no fué posible obtener todos los datos completos del manejo proporcionado en la UCI.

RESULTADOS

En el periodo comprendido de 1990 a 1994 se obtuvieron 188 pacientes con cetoacidosis Diabética en los cuales se encontraron los siguientes resultados:

Dentro de las características epidemiológicas se tuvo una mortalidad global de 12.3% (Gráfica 1). La distribución por sexo fué de 55.6% (n=105) para el sexo masculino y del 44.4% (n=83) para el sexo femenino (Gráfica 2).

En cuanto a la edad, el promedio fué de 53.35 ± 16.37 años en el grupo de pacientes que fallecieron, mientras que en el grupo de los pacientes vivos fué de 41.43 ± 16.18 , no encontrando p significativa (Tabla 1), la distribución por grupos etarios se encuentra representada en la Gráfica 3.

La estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos en los pacientes que fallecieron fué de 6 ± 7 días y de 4 ± 2.7 en el grupo de los pacientes vivos, habiendo encontrado significancia estadística con un valor de p de 0.026 (Tabla 1). La calificación obtenida por medio de la puntuación de APACHE II al momento del ingreso a la UCI en los pacientes que fallecieron fué de 17.8 ± 6.67 puntos, mientras que en el grupo de los pacientes vivos la puntuación fué de 12 ± 7 , encontrándose una p con un valor estadístico de 0.011.

De los 188 pacientes la causa de descompensación más importante fué la presencia de un proceso infeccioso, encontrándose un porcentaje de 29.9%,

seguido por un diagnóstico reciente (26.7%) y en orden decreciente se encontró la suspensión de hipoglucemiantes orales (21.9%), la suspensión de la administración de insulina (15.5%), la ingestión de alcohol (3.2%), mientras que en un 2.7% no se encontró un factor desencadenante (Gráfica 4). En cuanto a la diferencia entre vivos y muertos se tuvieron las siguientes causas: VIVOS a) infección en 30.3%, suspensión de hipoglucemiante 20%, suspensión de insulina 15.2%, alcohol 3.6%, misceláneos 3%; MUERTOS: infección en 43.5%, suspensión de hipoglucemiante 30.5%, y diagnóstico reciente y suspensión de insulina en el mismo porcentaje 13% como se muestra en la gráfica 5.

La osmolaridad sérica fué medida en el servicio de Urgencias y a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, observando que el estado neurológico de los pacientes con una osmolaridad mayor de 340 mOsm/KgH₂O fué de un estado de sopor en 20 (64.5%), estupor en 7 (22.6%) y 4 en coma que comprendió el 12.9% (Gráfica 6).

Al momento de su ingreso al servicio de urgencias y la unidad de cuidados intensivos se obtuvieron muestras sanguíneas a fin de determinar parámetros químicos importantes en los pacientes con descompensación aguda, en este caso del tipo de la Cetoacidosis Diabética, habiendo obtenido los siguientes resultados: la glucemia al momento del ingreso al servicio de urgencias fué de 795 ± 765 mg/dl en el grupo de los pacientes vivos, mientras que en los que fallecieron se determinó una glucemia de 634.9 mg/dl ± 304.5 (Tabla 2), y como se muestra en la Tabla 3 al ingreso a la UCI, la glucemia en los pacientes vivos

fué de 438 mg/dl \pm 250 y de 442.8 mg/dl \pm 249.2 en el grupo de los enfermos que murieron, observando que en ambos servicios no hubo significancia estadística.

En cuanto al nivel del pH en el servicio de urgencias, en los pacientes vivos fué de 7.16 \pm 0.14, mientras que en los que fallecieron la cifra fué de 7.03 \pm 0.24 Vs la cifra encontrada en el servicio de UCI la cual fué de 7.16 \pm 0.14 en el grupo de los pacientes que vivieron Vs 7.16 \pm 0.17 en los que fallecieron, no encontrando significancia estadística (Tabla 2 y 3).

En relación al nivel sérico de bicarbonato, en el servicio de Urgencias se encontró con un valor promedio de 8 \pm 3 mEq/l en los vivos y de 6 \pm 2 mEq/l en los que fallecieron Vs el reporte del servicio de la UCI en el cual se encontró de 10 \pm 4 en los vivos y de 12.6 \pm en los muertos, sin haber observado un valor estadísticamente significativo (Tabla 2 y 3).

Dada la importancia de la descompensación diabética, también se determinó la osmolaridad sérica en el servicio de Urgencias, siendo de 359 mOsm/KgH₂O \pm 66 en el grupo de los pacientes vivos y de 337.3 mOsm/KgH₂O \pm 28.2 en los que fallecieron, y a su ingreso a UCI, se encontró de 333 mOsm/KgH₂O \pm 38 en los vivos, mientras que en los muertos fué de 348.6 mOsm/KgH₂O \pm 41.8, sin haber observado diferencia significativa (Tabla 2 y 3).

También, se determinó el nivel de creatinina sérica, siendo mayor al momento de su ingreso a urgencias en el grupo de pacientes vivos (2.13 mg/dl \pm 1.09), comparando con el nivel obtenido al momento de su ingreso a UCI (1.79 mg/dl \pm 1.72), siendo que cuando se determinó el nivel de los enfermos que

fallecieron, éste fué mayor a su ingreso a UCI comparándolo con el nivel obtenido cuando fueron atendidos inicialmente en el servicio de urgencias ($2.24 \text{ mg/dl} \pm 1.1$ Vs $1.88 \text{ mg/dl} \pm 0.98$, respectivamente), como se muestra en la Tabla 2 y 3.

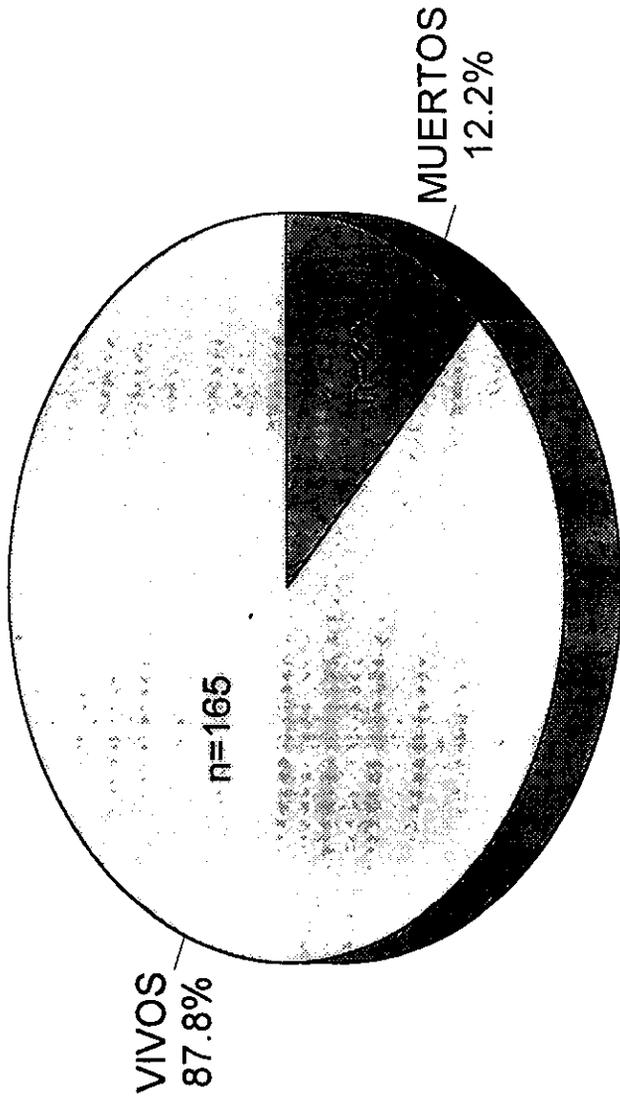
Dado que el manejo de los pacientes con Cetoacidosis Diabética debe de ser rápido, en este estudio se quisieron conocer las características del mismo en nuestra población estudiada, teniendo los siguientes hallazgos:

El aporte de insulina (Unidades/día) fué relativamente mayor en los pacientes muertos (50 ± 46.9) que en los pacientes vivos (48.5 ± 30.5), (Tabla 4); por otro lado, el requerimiento de líquidos fué de $6 \text{ L/día} \pm 3$ en los pacientes vivos, mientras que en los que fallecieron fué de $4.6 \text{ L/día} \pm 2.5$ (Tabla 4) no encontrando significancia estadística en ambas variables. Debido al descontrol electrolítico que se observa en este proceso agudo, los pacientes también requirieron dentro de su manejo intensivo inicial el aporte de potasio, el cual fué de $116 \text{ mEq/día} \pm 67.6$ en los pacientes vivos y de $89.9 \text{ mEq/día} \pm 56.2$ en los muertos; el aporte de bicarbonato fué de $152.7 \text{ mEq/día} \pm 105.2$ en el grupo que vivió y de $114.1 \text{ mEq/día} \pm 35.0$ en los que fallecieron, variables determinadas durante los primeros 6 días de estancia intrahospitalaria, sin haber observado una vez más, significancia estadística. Finalmente, dentro de las variables de manejo estudiadas también se obtuvo el aporte de glucosa, el cual fué de $86.7 \text{ g/día} \pm 41.2$ en el grupo de los pacientes muertos, y de $76 \text{ g/día} \pm 51.8$ en los vivos, ello también determinado en los primeros 6 días de manejo, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa (Tabla 4), lo que demuestra un bajo nivel

de aporte de glucosa, siendo que éste debiera ser mayor tomando en cuenta la fisiología del organismo durante este proceso agudo, lo cual determinaría la administración de dosis mayores de insulina, a fin de contrarrestar la formación de cuerpos cetónicos, la eliminación o la utilización de los mismos.

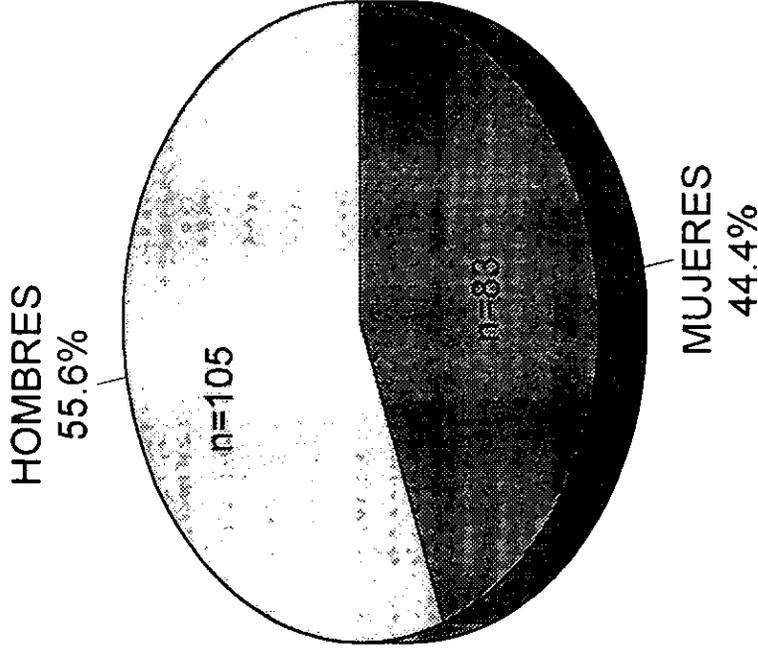
CETOACIDOSIS DIABETICA

MORTALIDAD GLOBAL



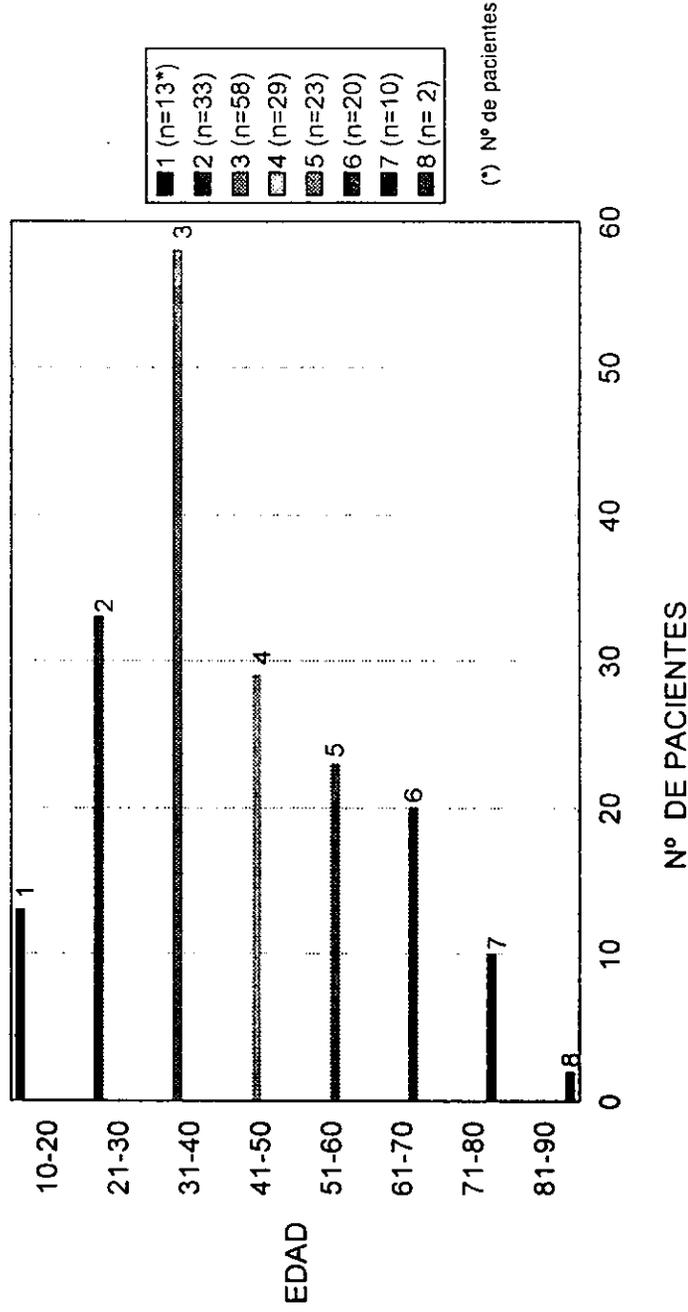
CETOACIDOSIS DIABETICA

DISTRIBUCION POR SEXO



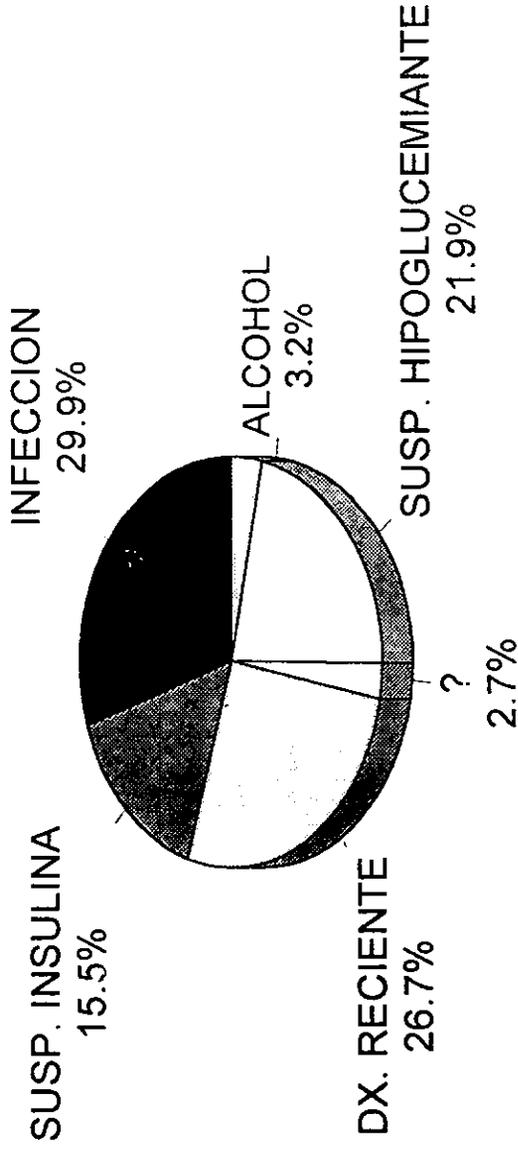
CETOACIDOSIS DIABETICA

DISTRIBUCION POR EDAD (GRUPO TOTAL DE PACIENTES)



CETOACIDOSIS DIABETICA

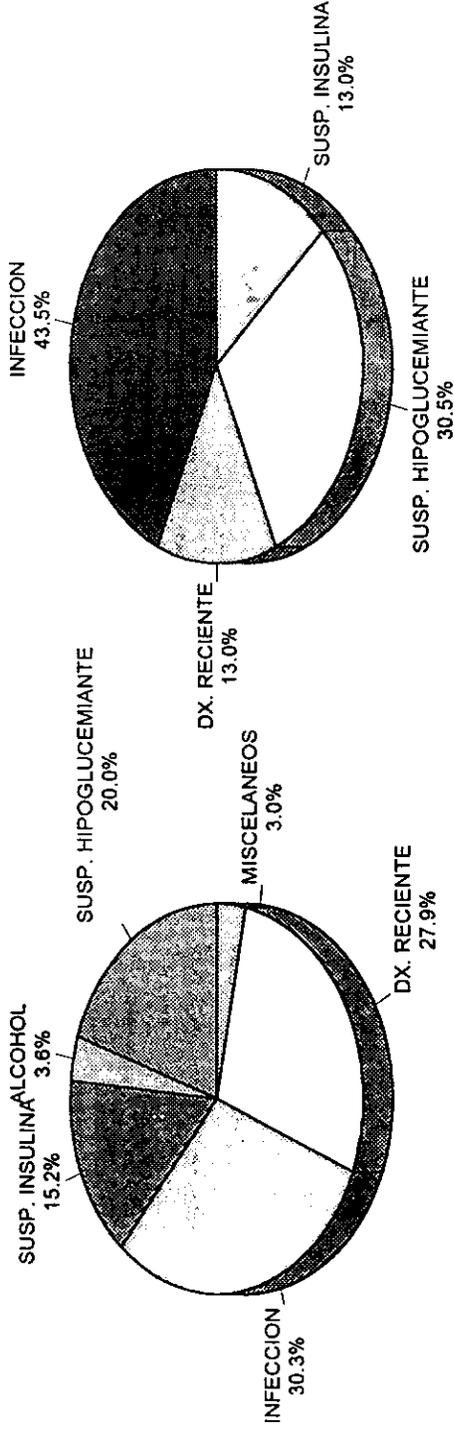
CAUSA DE DESCOMPENSACION
GRUPO TOTAL DE PACIENTES



CETOACIDOSIS DIABETICA

EVENTO PRECIPITANTE DE DESCOMPENSACION

VIVOS

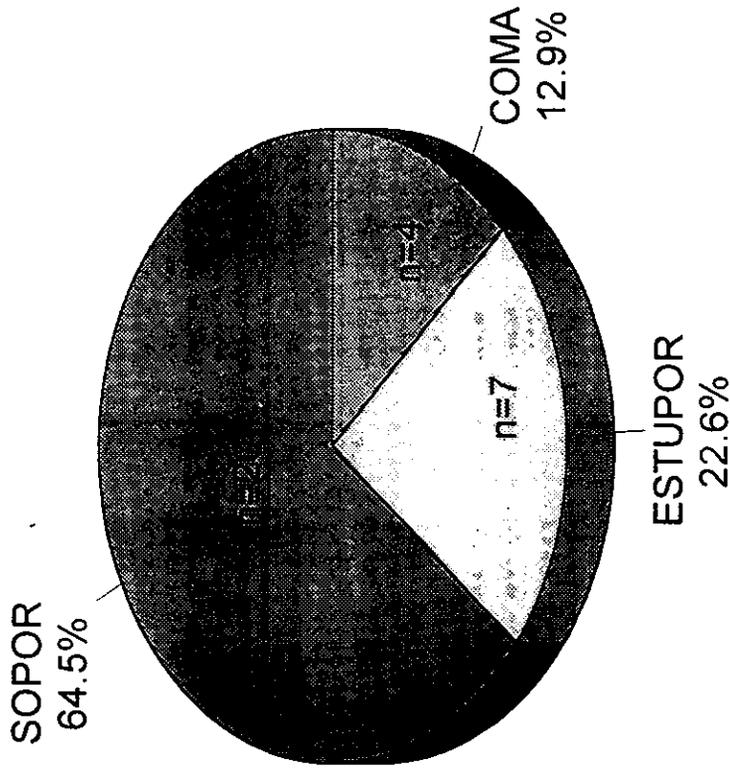


MUERTOS

CETOACIDOSIS DIABETICA

ESTADO NEUROLOGICO

(OSMOLARIDAD SERICA >340 mOsm/Kg H2O)



CETOACIDOSIS DIABETICA

CARACTERISTICAS CLINICAS

	VIVOS	MUERTOS	P
EDAD	41 ± 16	54 ± 17	NS*
ESTANCIA EN UCI	4 ± 2.7	6 ± 7	0.026
APACHE	12 ± 7	17.8 +/- 6.67	0.011

CETOACIDOSIS DIABETICA

CARACTERISTICAS QUIMICAS

(INGRESO A URGENCIAS)

	VIVOS	MUERTOS	P
GLUCEMIA (mg/dl)	795 ± 765	634.9 ± 304.5	NS*
pH	7.16 ± 0.14	7.03 ± 0.24	NS
Cr SERICA (mg/dl)	2.13 ± 1.09	1.88 ± 0.98	NS
Osm. SERICA (mOsm/KgH ₂ O)	359 ± 66	337.3 ± 28.2	NS
HCO ₃	8 ± 3	6 ± 2	NS

CETOACIDOSIS DIABETICA

CARACTERISTICAS QUIMICAS

(INGRESO A UCI)

	VIVOS	MUERTOS	P
GLUCEMIA (mg/dl)	438 ± 250	442.8 ± 249.2	NS*
pH	7.16 ± 0.14	7.16 ± 0.17	NS
HCO ₃ (mEq/L)	10 ± 4	12.6 ± 2.0	NS
Cr SERICA (mg/dl)	1.79 ± 1.72	2.24 ± 1.1	NS
Osm. SERICA (mOsm/Kg H ₂ O)	333 ± 38	348.6 ± 41.8	NS

CETOACIDOSIS DIABETICA

CARACTERISTICAS DE MANEJO

	VIVOS	MUERTOS	P
APORTE DE LIQUIDOS (L/día)	6 ± 3	4.6 ± 2.5	NS*
APORTE DE GLUCOSA (g/día)	76 ± 51.8	86.7 ± 41.2	NS
APORTE DE POTASIO (mEq/día)	116 ± 67.6	89.9 ± 56.2	NS
APORTE DE INSULINA RAPIDA (U/día)	48.5 ± 30.5	55.0 ± 46.9	NS
APORTE DE HCO ₃ (mEq/día)	152.7 ± 114.1	110.0 ± 35.0	NS

DISCUSION

La CAD es una enfermedad, con una frecuencia estimada en una comunidad de 13.4 episodios por 100 enfermos-año en diabéticos jóvenes; en los E.U. en 1987 la admisión hospitalaria por Cetoacidosis diabética como diagnóstico primario fué de 12.5 por 1000 individuos con diabetes. La mortalidad de estos pacientes se menciona en 0.25 por 1000 individuos, oscila del 2 al 5% en países desarrollados y del 6 al 24% en países en desarrollo^{3,5,6,7}. En nuestro estudio la mortalidad fué de un 12.3%, que no difiere a los datos encontrados en la literatura. Sin embargo, un objetivo derivado del presente estudio es disminuir la mortalidad a menos del 5% a futuro, al conocer las características clínicas, químicas y el manejo que hasta el momento se ha dado en estos años. La muerte puede resultar por los desórdenes metabólicos atribuibles a la CAD misma, a una enfermedad asociada, o a complicaciones del tratamiento.

En nuestra revisión la distribución por sexos fué 55.6% hombres y 44.4% mujeres, mientras que en relación a la edad el grupo más afectado fué entre los 31 y 40 años (Grafica 3). No se ha mencionado hasta el momento en la literatura revisada, nada en cuanto al tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos de estos pacientes, y consideramos que fué importante básicamente por los costos días/cama de estos enfermos, habiendose

encontrado en nuestra serie, que los que vivieron tuvieron una estancia promedio de 4 ± 2.7 días y los que fallecieron tuvieron un promedio de 6 ± 7 días, esto explicable seguramente por la gravedad mayor en los pacientes que murieron y por lo tanto mayor necesidad de estancia en UCI. También en relación a la puntuación de APACHE en cuanto a la gravedad de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, tuvimos en nuestra serie que sí es de utilidad esta puntuación como predictor de mortalidad en pacientes con CAD, ya que encontramos que los pacientes con un puntaje mayor de 13 tenían más probabilidades de morir, habiendo observado significancia estadística como se muestra en la tabla 1, lo que da pauta para llevar a cabo esta calificación en los pacientes, y de acuerdo al puntaje proporcionar el manejo adecuado. En muchos hospitales los pacientes con cetoacidosis diabética no ingresan a las unidades de cuidados intensivos, sin embargo recomendamos que cuando no es posible por falta de espacio físico en dichas unidades, solo ingresen los pacientes que tengan una puntuación mayor de APACHE II.

Dos desórdenes fisiológicos son importantes: las alteraciones en la producción y disponibilidad de la glucosa, causando hiperglucemia, diuresis osmótica, depleción de volumen y pérdida de electrolitos y cetogénesis aumentada que causa acidosis metabólica. ^(3,8,9)

Considerando que existen numerosas causas de descontrol en los pacientes con Diabetes Mellitus originando un estado grave como el presentado en la CAD, se lograron obtener en nuestros resultados los principales factores

precipitantes que se encontraron fueron: Infección 29.9 %, diagnóstico reciente 26.7%, suspensión de hipoglucemiante 21.9%, suspensión de insulina 15.5%, la ingesta de bebidas alcohólicas 3.2 % y de causa desconocida (2.7%), lo cual se consideró cuando no había un factor claro que haya desencadenado el episodio agudo (Gráfico 4). Si no se actúa en forma adecuada y rápida sobre el trastorno subyacente, la acidosis no responderá al tratamiento ó el paciente puede morir por causa del acontecimiento no diagnosticado.

Habiéndose establecido en estudios previos que el grado de embotamiento mental es directamente proporcional a la osmolaridad encontrando que los pacientes en estado de alerta y con CAD tuvieron una osmolaridad sérica menor a 330 mOsm/Kg ^{11,12} . En nuestro estudio en cuanto al nivel de conciencia de acuerdo a la cifra de osmolaridad sérica (>340 mOsm/Kg H₂O) al ingreso a la UCI se encontró que un 64.5% estaban en estado soporoso, en estupor se encontraba el 22.6% y en estado de coma un 12.9% (Gráfico 5).

La evaluación inicial de laboratorio consiste en determinación de glucosa en sangre, electrolitos, BUN, Cr y análisis de bicarbonato en sangre arterial. Una radiografía de tórax y un análisis de orina ayudan para excluir infección. Examen de sangre incluyendo biometría hemática completa que puede mostrar leucocitosis sin tener relación a infección, se menciona que los pacientes con cuenta leucocitaria por arriba de 25,000/mm³ es de sospecharse infección ⁴⁰. En nuestro estudio el nivel de leucocitos en promedio fué de 18 ± 12 mil/mm³.

Como ya ha sido descrito que la CAD se presenta dentro de un cuadro clínico que engloba la hiperglucemia con un intervalo aniónico elevado, acidosis metabólica, y cetonemia además de cetonuria, en nuestros resultados se obtuvo un nivel de glucemia promedio de 438 ± 250 mg/dl en los pacientes vivos y de 442.8 ± 249.2 mg/dl en los que fallecieron. (Tabla 3). No se encontró diferencia significativa en estos dos grupos de pacientes, en cuanto al nivel de glucemia de ingreso, y la cifra no difiere de lo reportado en la literatura (>250 mg/dl).

En lo que corresponde a la acidosis metabólica en la que existe acumulación de ácidos orgánicos determinados objetivamente por el aumento de los aniones no medidos, también la hay con un intervalo aniónico normal como resultado de la pérdida de bicarbonato ^{2,5,8,20}. La ausencia de un intervalo aniónico elevado no descarta que se establezca el diagnóstico de CAD, ya que cuando los pacientes son vistos de primera vez en un servicio de Urgencias, muchos de ellos se encuentran con hipovolemia, lo que representa un estado clínico en el cual está presente una acidosis con intervalo aniónico elevado. En nuestros resultados como ya se mencionó encontramos un nivel de pH sérico promedio de 7.16 ± 0.14 en los pacientes vivos, mientras que en los que fallecieron el nivel fué de 7.16 ± 0.17 mEq/l ; así mismo, el nivel de bicarbonato fué mayor al momento de su ingreso al servicio de Urgencias en los pacientes que vivieron (8 ± 3 mEq/L), que en los muertos (6 ± 2), esto también, no se encuentra alejado de lo reportado en los estudios multicéntricos de Lebovitz HE, Androuge HJ y Fish LH

3,9,21

prevenir hipoglucemia y mantener una administración continua de insulina. Obviamente cuando los niveles iniciales de glucosa son normales, se debe de dar aporte desde el inicio de la terapia.

En nuestro estudio se calculó la cantidad de insulina administrada a nuestros pacientes, la cual fué en infusión continua a dosis variables, pero que en promedio fueron 48.5 ± 30.5 U/día en los que vivieron y de 55.0 ± 46.9 U/día (Tabla 4), no encontrando significancia estadística en estos grupos. Se documentó que en este grupo de pacientes el objetivo más importante fue el control de la hiperglucemia y no la corrección de la acidosis, de tal forma que con esa dosis de insulina fué posible llevar la glucosa a valores normales ó casi normales pero con persistencia de acidosis con cetonuria, provocando mayor tiempo de estancia en la UCI. La alternativa que proponemos es dar mayor aporte de insulina (de 5 a 10 Unidades/hora), de tal manera que un paciente recibirá de 120 a 240 unidades/día, y que esta dosis se mantendrá hasta eliminar la cetoacidosis. Con este tratamiento existe la necesidad de dar aporte de glucosa en algunos pacientes desde el momento del ingreso. Hemos observado que la corrección de este trastorno metabólico puede ser hasta en 12 horas, y en 36 horas podrá egresar el paciente de la UCI. Además, con este tratamiento en el que el objetivo es catabolizar lo más rápido posible los cuerpos cetónicos, podremos evaluar en poco tiempo que pacientes no responderán y serían catalogados con acidosis refractaria, con la necesidad de buscar rápidamente algún proceso que este originando la descompensación como pueden ser los

procesos sépticos severos, pancreatitis aguda, etc., y plantear la necesidad de tratamientos alternativos, como puede ser la diálisis.

También es un punto importante el aporte de glucosa a estos pacientes, en nuestros resultados fué de 76 ± 51.8 g/día en los pacientes que vivieron y de 86.7 ± 41.2 g/día en los que fallecieron (Tabla 4), no habiendo observado significancia estadística, pero quizá el mayor aporte de glucosa en pacientes que fallecieron fué porque en algún momento de la evolución los pacientes mostraron labilidad al manejo de insulina y presentaron algunos episodios de hipoglucemia con el consecuente mayor aporte de glucosa. En cuanto a la cantidad consideramos que fué realmente poca la cantidad aportada y que se deberá de tener la atención adecuada en el aporte de glucosa, por la razón expuesta anteriormente y quizá en estudios posteriores se pueda demostrar que mientras más cantidad de insulina y glucosa en pacientes con cetoacidosis diabética la evolución de los pacientes en la UCI se modificará en beneficio de los mismos, quizá en tiempo de cetoacidosis, estancia en la UCI, los días hospital, complicaciones, etc.

La reposición de volumen en forma adecuada también es una base en el manejo de la CAD, dado que en ellos existe diuresis osmótica originando depleción de volumen^{5, 11}. Se ha mencionado que administrar 1000 ml/hr durante las primeras 3 hrs. Es adecuado pues se ha demostrado disminución en la mortalidad, pero también puede ser administrado en base a la respuesta clínica y la diuresis de los pacientes, debiendo evitar un estado de hipercloremia^{39, 40}. La reposición de líquidos también disminuye la hiperglucemia mejorando el estado

bioquímico del paciente y elevando la acción de la insulina ^{21, 22}. No hay que olvidar que una reposición inadecuada de líquidos puede originar complicaciones como el edema agudo pulmonar ó alteraciones cerebrales, además de un estado hiperclorémico. Numerosos estudios han demostrado la seguridad y eficacia de iniciar la terapia de hidratación, antes de iniciar la terapia con insulina ^{40,42}, estos han demostrado que la administración de fluidos antes de la insulina no altera la severidad de la acidosis metabólica, pero si reduce significativamente el BUN la glucemia y la concentración de potasio en sangre.

En nuestros resultados no se logró determinar en todos los pacientes los requerimientos hídricos en forma adecuada durante los días de estancia en la UCI de los pacientes con CAD, pero se encontró que durante el primer día requirieron de 6 a 9 litros en promedio de líquido.

Algunos pacientes que tienen el potasio bajo al ingreso tienen un déficit profundo de este electrólito, por lo que se deberá de iniciar su corrección, una vez que se ha corroborado que orinan, ya que están en peligro de muerte por arritmias, paro cardiaco, parálisis respiratoria y generalizada, ya que una vez iniciado el tratamiento con insulina, sodio, líquidos y el aumento de la diuresis incrementarán esta hipokalemia con la consecuente kalocitopenia. Debido a la depleción corporal también de fósforo se recomienda que dos terceras partes de esta reposición sea KCl y un tercio con KPO_4 ⁴⁰. Se deberá monitorizar frecuentemente los niveles séricos los cuales se recomiendan en un rango de 4-5 mEq/L, así como un seguimiento electrocardiográfico. Se menciona que la

reposición debe de ser menor de 40 mEq/L por hora y la corrección con insulina, glucosa y líquidos implica un movimiento muy dinámico de agua y electrolitos en los diversos espacios corporales, disminuyendo las concentraciones de potasio sérico al infundir insulina, además de una pérdida exagerada por la poliuria existente, por lo que sugerimos que el aporte de potasio en esta situación deberá ser del orden de 10-20 mEq/Hr aún cuando el potasio sérico sea normal y no esperar a iniciar el aporte cuando exista hipokalemia.

En nuestra serie se encontró que el aporte de potasio desde su ingreso del paciente a la UCI fué en promedio de 116 ± 67.6 mEq/día en los pacientes que vivieron y de 89.9 ± 56.2 mEq/día (Tabla 4), y no se encontró significancia estadística, pero creemos que este resultado se debe a que en los pacientes que fallecieron están los que desarrollaron insuficiencia renal aguda con la consecuente hiperkalemia o bien que dentro de las alteraciones renales que desarrollaron están la diuresis osmótica con mayores pérdidas de este electrólito. La manera de aporte fué de acuerdo a los niveles estándares que se mencionaron anteriormente. La baja cantidad de aporte de potasio por día en este estudio, refleja también la menor cantidad de insulina administrada.

Virtualmente algunos investigadores exponen el efecto deletéreo de la acidosis en la función cardíaca y respiratoria y proponen la prevención del colapso circulatorio y respiratorio con el uso racional de bicarbonato intravenoso con un pH <7.1⁴⁴. Las desventajas potenciales del bicarbonato de sodio es la gran incidencia de hipokalemia, acidosis paradójica del líquido cefalorraquídeo

e hipoxia²⁹. Algunos estudios tienen falla al mostrar objetivamente el beneficio de usar bicarbonato en el tratamiento de pacientes con CAD. Se ha evidenciado que los efectos en la corrección de este defecto metabólico no sufre cambios o se retrasa en pacientes con pH arterial <7.1^{30,31}. Esto muestra que no hay una razón válida para recomendar el uso de bicarbonato de sodio en la terapia de primera línea en pacientes con CAD, y sólo se reservará a cierto tipo de pacientes con colapso circulatorio.

En nuestra revisión se tuvo en promedio un aporte de bicarbonato en los pacientes que vivieron de 152.7 ± 114.1 mEq/día y de 110 ± 35 mEq/día en los que fallecieron (tabla 4), no encontrando significancia estadística en estos grupos, y quizá la explicación a estos hallazgos sea el que los pacientes vivos llegaron con un nivel de pH menor que los pacientes que fallecieron y por eso hubo la necesidad de aporte de bicarbonato. La administración de bicarbonato refleja la enorme frecuencia con la que se ocupó este alcali en el manejo de la CAD. Es posible que en futuros estudios se pueda evidenciar la utilidad ó no de usar bicarbonato en episodios agudos de CAD en nuestra población modificando el protocolo de manejo como se ha mencionado anteriormente.

Pocos avances han habido en los últimos 15 años en cuanto al manejo de la CAD. Esta patología ha aumentado su incidencia, afecta a la población más diversa y continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Algunos problemas no han sido resueltos, por ejemplo la naturaleza, la importancia clínica del edema intracelular, con el edema cerebral como un solo componente, el tipo apropiado y la frecuencia de reposición de volumen, la importancia de la corrección electrolítica, incluyendo el magnesio y el fosfato, así como algunos métodos para prevenir problemas tromboembólicos, un manejo más efectivo de infecciones asociadas y las incidencia e importancia clínica de la cetoacidosis diabética en pacientes con Diabetes tipo II.

Aunque la cetoacidosis diabética tiene características clínicas diversas, y que varias de sus complicaciones son infrecuentes, y que es improbable que haya cambios significativos en el manejo clínico de la misma, es necesario estudios multicéntricos para poder dar respuesta a estas interrogantes lo que sería de un beneficio potencial y de suma importancia

CONCLUSION

Mediante la realización y análisis de este estudio que comprendió una muestra grande de pacientes con una de las complicaciones agudas más importantes de la Diabetes Mellitus como es la Cetoacidosis Diabética, se logró conocer que el porcentaje de mortalidad en nuestro grupo de enfermos no muestra una diferencia importante a lo que se ha publicado anteriormente a nivel mundial en países no desarrollados. Encontrándonos geográfica y económicamente dentro de los países considerados de el tercer mundo, el sexo masculino es el grupo más afectado por esta complicación, al igual que sucede en los países de el primer mundo.

El grupo de edad más afectado se encontró que fué en la 4ª. Década de la vida y los factores precipitantes de la descompensación metabólica se encontraron similares a lo reportado en estudios previos en la literatura mundial y tomando en cuenta el objetivo de nuestro estudio se logró conocer que la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos fué en promedio de 4-5 días, siendo mayor el tiempo en los pacientes que fallecieron.

Un punto importante fué determinar la puntuación APACHE II (fisiología aguda, edad, evaluación de la enfermedad crónica, etc.) y concluimos que es una herramienta útil para lograr un conocimiento mayor en el estado clínico inicial así como en el pronóstico de los enfermos con Cetoacidosis Diabética. Dado que los

niveles de glucosa sérica al momento de ingreso del paciente con Cetoacidosis Diabética a la Unidad de Cuidados Intensivos, no difiere a lo publicado ya anteriormente, se ha demostrado que el 6.7% de nuestros pacientes presentan una glucemia menor a 250 mg/dl, lo cual no complicó el manejo de dicho descontrol y concomitante no se encontró tampoco una osmolaridad elevada en los pacientes que no presentaron alteración neurológica. El aporte de líquidos en los pacientes con descontrol metabólico como es la Cetoacidosis Diabética es una herramienta básica, junto con la administración de insulina para el manejo de este padecimiento y se concluye al igual que en otros estudios, que la administración de líquidos (3-5 l/día) mejorará el estado clínico del paciente, además de lograr mejoría en el grado de acidosis y cetosis, aún y cuando en nuestra muestra el pH reportado fué ligeramente mayor en el momento de ingreso a la UCI, el manejo inicial consistió en administración inmediata de insulina y líquidos. En cuanto al bicarbonato observamos que el nivel sérico del mismo siempre se observó menor en los pacientes más complicados y que incluso fallecieron y no estuvo relacionado al manejo proporcionado, sino a la gravedad de presentación de cada caso.

Con toda la información obtenida da pauta a la realización de futuros estudios en donde en forma prospectiva se realicen mejores métodos de manejo en los pacientes con Cetoacidosis Diabética, tomando en cuenta las características socioeconómicas de nuestros pacientes, pues se ha demostrado que de acuerdo a las necesidades fisiológicas de cada enfermo se debe enfatizar

en la administración de una dosis adecuada de soluciones con glucosa a fin de permitir la libertad de utilizar mayores dosis de insulina para favorecer el metabolismo de los cuerpos cetónicos, impidiendo con ello la gluconeogénesis y lipólisis en los pacientes con Cetoacidosis Diabética.

Recomiendo a fin de disminuir las causas de acidosis hiperclorémica un mayor aporte de glucosa endovenosa, la cual se puede administrar cuando el nivel sérico de este carbohidrato es menor de 200 mg/dl, aunque también se debe tener presente que la administración de la misma puede ser desde su ingreso del paciente, lo cual acortará su estancia intrahospitalaria incluyendo su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Finalmente se hace hincapié en la administración de insulina a los enfermos con Cetoacidosis Diabética es otro punto cardinal de manejo, basándonos en que esta hormona es el sustrato necesario para metabolizar cuerpos cetónicos y transformarlos a bicarbonato, por lo que tomando en cuenta este estudio, podemos expresar que la utilización de dosis mayores de insulina compensará en forma rápida esta alteración metabólica y se deja un espacio abierto para llevar a cabo investigaciones posteriores en las cuales se pueda demostrar lo acentado previamente desde el momento del ingreso de los pacientes a un servicio de Urgencias.

El manejo que hasta el momento se ha establecido para la cetoacidosis diabética dentro de nuestra Institución, requiere cambios en relación a la administración de insulina, ya que es importante a fin lograr una rápida

disminución en el nivel sérico de los cuerpos cetónicos por lo que también, se debe enfatizar en la utilización de soluciones con glucosa desde el ingreso del paciente al servicio de urgencias, pretendiendo con esto disminuir el costo día/cama para el enfermo en una unidad de cuidados intensivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Harrison's. PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. 1995, 13A. Ed.: 2294-2296 .
2. O.Kohler. CLINICAL ENDOCRINOLOGY. 1986, 1a Ed: 623-629.
3. Harold E Lebovitz. DIABETIC KETOACIDOSIS. The Lancet. Vol.345.March 25,1995.
4. CLINICAS MEDICAS DE NORTEAMERICA.1988. Diabetes Sacarina 1681-1710.
5. CLINICAS DE MEDICINA DE URGENCIA. Urgencias endócrinas y Metabólicas. 1988, 1003-1026.
6. Wetherhall SF, Olson DR, De Stefano F,et al. TRENDS IN DIABETES AND DIABETIC COMPLICATIONS 1980-1987. Diabetes Care, 1992; 15:960-67.
7. EURODIAB STUDY GROUP. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM complications study. Diabetología. 1994;37:278-85.
8. Kreisberg RA: DIABETIC KETOACIDOSIS: NEW CONCEPTS AND TRENDS IN PATHOGENESIS AND TREATMENT. Ann Intern Med 1978;88:681-695.
9. Androuge HJ, Wilson H, Boyd AE III, et al:PLASMA ACID-BASE PATTERN IN DIABETIC KETOACIDOSIS.N Engl J Med 1982;307:1603-1610.
- 10.Clements RS, Courgant B: FATAL DIABETIC KETOACIDOSIS: MAJOR CAUSES AND APPROACHES TO THEIR PREVENTION. Diabetes Care 1978;1:314-325.
- 11.Keller U. DIABETIC KETOACIDOSIS:CURRENT VIEWS ON PATHOGENESIS AN TREATMENT. Diabetología.1986;29:71-77.
- 12.Bello FA, Sotus JF. CEREBRAL EDEMA IN DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN.Lancet 1990;336:54.
- 13.Duck SC, Wyatt DT. FACTOR ASSOCIATED WITH BRAIN HERNIATION IN THE TREATMENT OF DIABETIC KETOCIAODIS. J Pediatr 1988;113:10-14.
- 14.Rosenbloom AL. INTERCEREBRAL CRISES DURING TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. Diabetes Care 1990;336:6A.
- 15.Harris GD, Fiordalis,I, Harris WL, et al. MINIMIZING THE RISK OF BRAIN HERNIATION DURING TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDEMIA: A RETROSPECTIVE AND PROSPECTIVE STUDY. J. Pediatr 1990;117:22-31.
- 16.Thompson CJ; Commings F; Chalmers J; Newton RW.ABNORMAL INSULIN TREATMENT BEHAVIOUR: A MAJOR CAUSE OF KETOACIDOSIS IN THE YOUNG ADULT. Diabet Med.1995 May;12(5):429-432.
- 17.Malone ML; Gennis V; Goodwin JS. CHARACTERISTICS OF DIABETIC KETOACIDOSIS IN OLDER VERSUS YOUNGER ADULTS. J Am Geriatr Soc. 1992;40:1100-1104.
- 18.Foster DW; McGarry JD. THE METABOLIC DERANGEMENTS AND TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. N Engl J Med. 1983;309:159-169.

19. Muro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJP. EUGLYCAEMIC DIABETIC KETOACIDOSIS. *BMJ* 1973;2:578-580.
20. Kelley. *MEDICINA INTERNA*. 1992, 2A eD:2163,2334.
21. Fish LH. DIABETIC KETOACIDOSIS. TREATMENT STRATEGIES TO AVOID COMPLICATIONS. *Postgrad Med* 1994 Sep 1;96(3):75-78.
22. Adrogué HJ;Bancro J; Eknoyan G. SALUTARY EFFECTS OF MODEST FLUID REPLACEMENT IN THE TREATMENT OF ADULTS WITH DIABETIC KETOACIDOSIS. *JAMA* 1989;262:2108-2113.
23. Rother KI; Schwenk F. EFFECT OF REHYDRATION FLUID WITH 75 mmol/L OF SODIUM ON SERUM SODIUM CONCENTRATION AND SERUM OSMOLARITY IN YOUNG PATIENTS WITH DIABETIC KETOACIDOSIS. *Mayo Clinic Prog* 1994;69:1149-1153.
24. Alberti KGMM. LOW-DOSE INSULIN IN THE TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. *Arch Intern Med* 1977;137:1367-1376.
25. Kitabchi A, Ayyagari V, Guerra S. THE EFFICACY OF LOW DOSE VERSUS CONVENTIONAL THERAPY OF INSULIN FOR TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. *Ann Intern Med*. 1976;84:633-638.
26. Butkiewicz EK; Leibson CL; et al. INSULIN THERAPY FOR DIABETIC KETOACIDOSIS. BOLUS INSULIN INJECTION VERSUS CONTINUOUS INSULIN INFUSION. *Diabetes Care*. 1995. Aug 18(8):1187-1190.
27. Scheen AJ; Lefebvre PJ. IMPLEMENTATION OF TREATMENT PROTOCOLS IN THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL. *Diabetes Care* 1995 Mar 18 (3):361-376.
28. Hamanond P, Willis S. CEREBRAL OEDEMA IN DIABETIC KETOACIDOSIS. *BMJ* 1992;305:203-204.
29. Posner J, Plum F. SPINAL FLUID pH AND NEUROLOGICAL SYMPTOMS IN SYSTEMIC ACIDOSIS. *N Engl J Med* 1967; 277:605-613.
30. Morris LR; Murphy MB; Kitabchi AE. BICARBONATE THERAPY IN SEVERE DIABETIC KETOACIDOSIS. *Ann Intern Med*. 1986;105:836-840.
31. Hale PJ, Crase J, Natrass M. METABOLIC EFFECTS OF BICARBONATE IN THE TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. *BMJ* 1984;289:1035-1038.
32. Kitabchi AE; Wall BM. DIABETIC KETOACIDOSIS. *Med Clin North Am* 1995 Jan;79(1):9-37.
33. González Campoy JM; Robertson RP. DIABETIC KETOACIDOSIS AND HYPEROSMOLAR NONKETOTIC STATE: GAINING CONTROL OVER EXTREME HYPERGLYCAEMIC COMPLICATIONS. *Postgrad Med*. 1996 Jun; 99(6): 143-152.
34. Avogaro A; Crepaldi C; et al. THE HEMODYNAMIC ABNORMALITIES IN SHORT TERM INSULIN DEFICIENCY: THE ROLE OF PROSTAGLANDIN INHIBITION. *Diabetes*. 1996 May;45(5):602-609.

35. Jones TL. FROM DIABETIC KETOACIDOSIS TO HYPERGLYCAEMIC HIPEROSMOLAR NONKETOTIC SYNDROME: THE SPECTRUM OF UNCONTROLLED HYPERGLYCAEMIC IN DIABETES MELLITUS. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 1994 Dec; 6(4):703-721.
36. Fishbein HA: DIABETIC KETOACIDOSIS, HYPEROSMOLAR NONKETOTIC COMA, LACTIC ACIDOSIS AND HYPOGLYCEMIA. IN HARRIS MI, HAMMAN RF (EDS): DIABETES IN AMERICA (NATIONAL DIABETES GROUP), Washington, DC, Department of Health and Human Services, 1985;:1-22.
37. Snorgaard O, Eskildsen PC., et al. DIABETIC KETOACIDOSIS IN DENMARK: EPIDEMIOLOGY, INCIDENCE, RATES, PRECIPITATING FACTOR AND MORTALITY RATES. *J of Intern Med* 1989;226:223-228.
38. Westphal SA. THE OCCURRENCE OF DIABETIC KETOACIDOSIS IN NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES AND NEWLY DIAGNOSED DIABETIC ADULTS. *Am J Med.* 1996;101:19-24.
39. Foster DW. McGarry JD. THE METABOLIC DERANGEMENTS AND TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. *N Engl J Med* 1983;309 (21):159-169.
40. Kitabchi AE, Wall BM. DIABETIC KETOACIDOSIS. *Endocrine Emergencies.* 1996. 10-37.
41. Kreisberg RA. DIABETIC KETOACIDOSIS: AN UPDATE. *Critical Care Clinics* 1987 Oct;5(4):817-834.
42. Waldhaus W, Kleinberg G, Korn A, et al. SEVERE HYPERGLYCEMIA: EFFECTS OF REHYDRATION ON ENDOCRINE DERANGEMENTS AND BLOOD GLUCOSE CONCENTRATION. *Diabetes* 1979;28:577-584.
43. Beigelman PM. POTASSIUM IN SEVERE DIABETIC KETOACIDOSIS. *Am J of Med.* 1973(54)4:419-421.
44. Lebovitz HE. DIABETIC KETOACIDOSIS. *The Lancet.* 1995 345(25):767-772.
45. Hannaford MC, Leiter LA, Josse RG, et al. PROTEIN WASTING DUE TO ACIDOSIS OF PROLONGED FASTING. *Am J Physiol* 1982; 243:E251-E256.
46. Hood VL, Danforth E Jr, Horton ES, et al. IMPACT OF HYDROGEN ION ON FASTING.KETOGENESIS: FEEDBACK REGULATION OF ACID PRODUCTION. *Am J Physiol* 1982;242: F238-F245.
47. Kitabchi AE, Matteri R, Murphy MB: OPTIMAL INSULIN DELIVERY IN DIABETIC KETOACIDOSIS (DKA) AND HYPERGLYCAEMIC, HYPEROSMOLAR NONKETOTIC COMA (HHNC). *Diab Care* 1982;5:78-87.
48. Marshall SM, Alberti KGGM. DIABETIC KETOACIDOSIS. *Diabetes Ann* 1987;3:498-526.
49. Schadr DS, Eaton RP: THE CONTROVERSY CONCERNING CONTRARREGULATORY HORMONE SECRETION: A HYPOTHESIS FOR THE PREVENTION OF DIABETIC KETOACIDOSIS ?. *Diabetes* 1977;26:596-601.

50. Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB et al. DIABETIC KETOACIDOSIS AND HYPERGLYCEMIC HYPEROSMOLAR NON KETOTIC STATE. In Kahn CR, Weir G: Joslin's Diabetes Mellitus Textbook, de 13. Philadelphia, Lea Febiger, 1993, 753-760.
51. Kitabchi AE, Matteri R, Murphy MB. OPTIMAL INSULIN DELIVERY IN DIABETIC KETOACIDOSIS (DKA) AND HYPERGLYCEMIC HYPEROSMOLAR NONKETOTIC COMA (HHNC). Diabetes Care 1982;5:78-87.
52. King AJ, Cooke NJ, McCuish A, et al ACID-BASE CHANGES DURING TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. Lancet 1974;1:478-480.
53. Barrett EJ, DeFronzo RA, Bevilacqua S, et al. INSULIN RESISTANCE IN DIABETIC KETOACIDOSIS. Diabetes 1982;31:923-928.
54. Clements RS, Vourgauti B. FATAL DIABETIC KETOACIDOSIS: MAJOR CAUSES AND APPROACHES TO THEIR PREVENTION. Diabetes Care 1978;1:314-325.
55. DeFronzo RA, Lang R. HIPOPHOSPHATEMIA AND GLUCOSE INTOLERANCE: EVIDENCE FOR TISSUE INSENSIVITY TO INSULIN. N Engl J Med. 1980;303:1259-1263.
56. Van Putten JPM, Wieiring T, Krans HMJ. LOW pH AND KETOACIDOSIS INDUCE INSULIN RECEPTOR BINDING AND POSTBINDING ALTERATIONS IN CULTURED 3T3 ADIPOCYTES. Diabetes 1985;34:744-750.
57. Malone JI, Bronsky SJ. THE VALUE OF ELECTROCARDIOGRAM MONITORING IN DIABETIC KETOACIDOSIS. Diabetes Care 1980;3:543-547.
58. Soler NG, Dixon K, Bennett MA, et al. POTASSIUM BALANCE DURING TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. Lancet 1972;2:665-667.
59. Lever E, Jaspán JB. SODIUM BICARBONATE THERAPY IN SEVERE DIABETIC KETOACIDOSIS. Am J Med 1983;75:263-268.
60. Hannaford MC, Leiter LA, Josse RG, et al. PROTEIN WASTING DUE TO ACIDOSIS OF PROLONGED FASTING. Am J Physiol 1982;243:E251-E256.
61. Hood VL, Danforth E Jr, Hortors ES, et al. IMPACT OF HYDROGEN ION ON FASTING KETOGENESIS: FEEDBACK REGULATION OF ACID PRODUCTION. Am J Physiol 1982;242: F238-F243
62. Becker DJ, Brown DR, Steranka BH, et al. PHOSPHATE REPLACEMENT DURING TREATMENT OF DIABETIC KETOSIS. EFFECTS ON CALCIUM AND PHOSPHORUS HOMEOSTASIS. Am J Dis Child 1983;137:241-246.
63. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphorachai P. DYNAMIC CHANGES IN SERUM PHOSPHORUS LEVELS IN DIABETIC KETOACIDOSIS. Am J Med. 1985;79:571-576.
64. Knochel JP. THE PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF SEVERE HYPOPHOSPHATEMIA. Arch Intern Med 1977;137:203-220.