

11227
23
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

CETOACIDOSIS DIABETICA. REPORTE DE 24 CASOS MANEJADOS
EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.HOSPITAL GENERAL.

LIC.ADOLFO LOPEZ MATEOS.TOLUCA,MEX.



TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO INTERNISTA.

PRESENTA:

DR.CARLOS GARCIA GARCIA.

PROFESOR: DR.ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG.

TOLUCA,MEX. 1990.

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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

DIABETES MELLITUS.

GENERALIDADES.

Se considera a la diabetes mellitus, como un síndrome que tiene como característica fundamental a la hiperglucemia, la cual es debida a una deficiencia de insulina, que puede ser absoluta o relativa; o bien podria ser secundaria a una anormalidad en la actividad biológica de ésta hormona.

La diabetes es una enfermedad ancestral y como tal se han encontrado descripciones de ella en el papiro de Ebers, en Egipto, desde el año 1500 A.C.. A principios de la era cristiana, Areteo de Capadocia (70 años A.C.) le dio el nombre de " diabetes " que es una palabra griega que significa discurrir a través de e interpretandose como un padecimiento en el que la carne del cuerpo se consumiera y se eliminara en la orina, o bien que el organismo se vaciaba "pasando a través de un sifon abierto " o de un acueducto abierto.. Tanto Areteus como Celsus hicieron descripciones muy interesantes de esta enfermedad.

Otros hechos relevantes dentro de la historia de este padecimiento son:

Thomas Willis en el año de 1675 al detectar mediante el sabor dulce de la orina su contenido de azúcar, le agregó el adjetivo de " mellitus ", del latín miel, hallazgo que ya había sido descrito en la antigua literatura -- sánscrita.

Langerhans en 1869 descubrió en el páncreas los islótes que más tarde recibirían su nombre.

Von Mering y Minkowski en 1889 reprodujeron el cuadro clínico de la enfermedad al extirparle el páncreas a un perrero.

Fué hasta este siglo en el año de 1921, cuando en Canadá Banting y Best demostraron las propiedades hipoglucemiantes de los extractos pancreáticos administrados a perros con pancreatectomía total, y aislaron la insulina, contandose desde entonces con un importante recurso terapéutico para la enfermedad.

En el año de 1936 se introdujo la insulina de acción intermedia. En 1954, Loubatiers en Francia investiga e introduce al mercado las primeras sulfonilureas. A partir del -- año de 1960, Berson-Yallow pudieron cuantificar por radioinmunoanálisis la insulina plasmática, con lo que se confirmo que el paciente diabético realmente tiene insulina circulante, la cual puede ser baja, normal o incluso elevada.

Steiner y Oyer en 1968 demuestran que las células beta del páncreas sintetizan a la insulina en forma de una molécula precursora de cadena única llamada proinsulina.

EPIDEMIOLOGIA.

Por la incidencia tan alta, realmente se considera a la diabetes mellitus como un verdadero problema de salud pública a nivel mundial, dada su alta prevalencia y la gran morbi-mortalidad asociada con esta enfermedad. El promedio de casos oscila entre el 4 a 6 % de la población. En estudios efectuados por Zubirán y col. (1960) en México se encontró una incidencia de 2.3% en la población urbana y de 1.3% en la rural. En la ciudad de Monterrey en la década de los 80s, la frecuencia vario entre el 8 al 10%. En 1983, Fernández de Hoyos en la revista Salud Pública de México señala a esta enfermedad como la tercera causa de muerte en el Distrito Federal en el grupo de más de 50 años de edad.

Hasta el año de 1988 en los estados unidos de norte america se consideraba que había 6 millones de habitantes con la enfermedad; pero que 5 millones adicionales eran enfermos no diagnósticados. En éste país a la diabetes se le considera como la principal causa de ceguera en la población adulta y el trastorno contribuye con el 30 % de nuevos casos de enfermedad renal terminal.

De cualquier modo la diabetes es un padecimiento bastante frecuente cuya incidencia da la impresión de irse incrementandose en forma considerable.

FISIOLOGIA DEL PANCREAS ENDOCRINO.

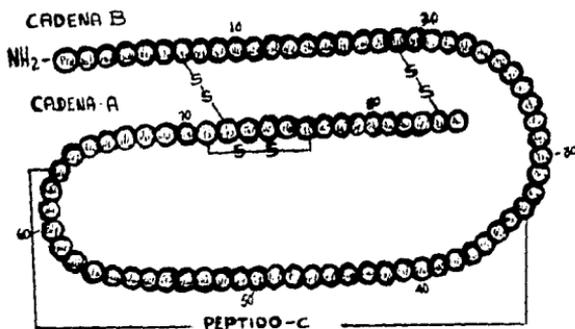
El conocimiento de la fisiología de los islotes pancreáticos en la actualidad es bastante profundo, brevemente se hará una revisión de los principales aspectos fisiológicos de este órgano: el páncreas forma parte del sistema endocrino gastroenteropancreático y la población de células en estos islotes se ha podido determinar en forma más o menos exacta. En la porción pancreática que se origina de la porción de la bolsa dorsal, que incluye a la cola, cuerpo y parte de la cabeza el porcentaje de los cuatro tipos celulares principales es: 65-70% células beta; 20-25% células alfa; 5-10% cél. D y aproximadamente el 1% cél. PP.. En contraste en la parte posterior de la cabeza del páncreas -- aproximadamente 70 a 80% de la población celular son células PP; con el porcentaje restante dado por células beta, delta y practicamente sin células alfa..

INSULINA.

Esta es una hormona sintetizada por las células beta, es un polipéptido con un peso molecular aproximado de 6000 - Es formada a partir de una molecula más grande la pre-proinsulina, la cual al perder un fragmento de su extremo amino - se transforma en pro-insulina (fig.1), la cual tiene 86 a.a.

Esta proinsulina por degradación enzimática se transforma en: a) insulina con 51 aminoácidos (21 en la cadena A y 30 en la cadena B que se encuentran unidas por dos puentes disulfuro).

b) Péptido de conjugación o péptido C compuesto por 33 aminoácidos; la degradación de la proinsulina se realiza en el aparato de Golgi, almacenandose en gránulos, para ser liberada cuando se requiere. La salida de la insulina es por un proceso llamado emiocitois, la cantidad de insulina liberada normalmente en un día es en promedio -- de 30 a 40 unidades.



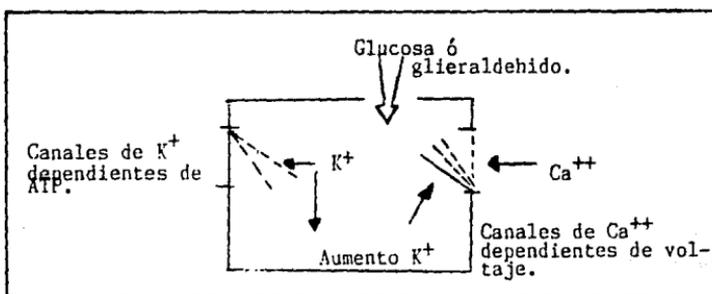
En orden de importancia los estímulos para que las células beta liberen insulina, parecen ser:

- 1) Glucosa en la sangre que baña a las células beta.
- 2) Péptido inhibidor gástrico.
- 3) Aminoácidos, como la leucina
- 4) Acidos grasos y estimulación beta simpática.

La secreción de insulina es inhibida por: ayuno, ejercicio, estímulo alfa adrenérgico, uso de betabloqueadores somatostatina y prostaglandina E2.

El mecanismo por el que la glucosa estimula a las células beta para que liberen insulina no es del todo conocido, sin embargo la teoría más viable es la siguiente:

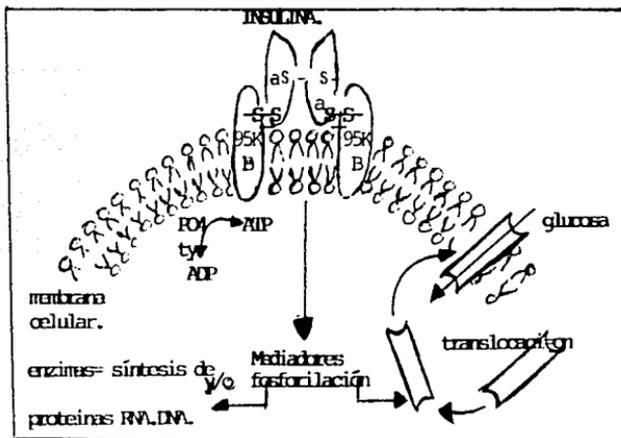
La glucosa condiciona un incremento rápido de la concentración de calcio libre en el citosol (Ca^{++}) de la célula beta; se cree que la glucosa rápidamente despolariza a la membrana de la célula, cerrando canales de potasio - que dependen de ATP; esto condiciona un incremento del K^+ intracelular, despolarizando la membrana y abre los canales de calcio que dependen de voltaje e incrementando el calcio en el citosol, secundariamente incrementando la secreción - de insulina (fig.2)



Después de una noche de ayuno, la concentración de insulina en no diabéticos es de 10 a 20 uU/ml. Una vez que se ingieren alimentos hay dos fases de liberación de la hormona: una primera fase que es más rápida y si la glucemia es elevada existe un nuevo incremento gradual de la insulina (2a fase), la cual persiste mientras exista el estímulo.

Para que exista un efecto insulínico adecuado se requiere de los siguientes pasos:

- a).-Célula beta capaz desde el punto de vista funcional: con buena respuesta a estímulos específicos, síntesis normal de insulina así como una liberación de la misma para mantener una cifra normal de glucosa.
- b).-Insulina de estructura normal con secreción normal en las dos fases (inmediata y tardía).
- c).-Circulación libre en sangre, no anticuerpos circulantes.
- d).-Ligarse a receptores de membrana específicos, en la actualidad se ha establecido la estructura de dichos receptores: 2 subunidades alfa, dos beta unidas por puentes disulfuro formando una estructura heterotetramérica. (fig.3).



- e).-Un efecto postreceptor adecuado, que en última instancia son los que regulan los procesos anabólicos mediados por la insulina. Los mecanismos post-receptor incluyen los siguientes pasos:

cerol que activa a la proteincinasa, esta contribuye a otros de los efectos de la insulina sobre el transporte de glucosa, iones y aminoácidos, síntesis de proteínas y expresión genética (síntesis de RNAm). (tabla 2). Combinados los mediadores de grupos polares y el diacilglicerol - proteincinasa como sistemas de señales postreceptor, explican la mayoría de los efectos de esta hormona.

TABLA 1

Grupos polares:

- Aumento de la glucogeno sintetasa.
- Aumento de la piruvato deshidrogenasa.
- A. fosfoliesterasa.
- A. Acetil CoA carboxilasa.
- A. Glicerol 3P aciltransferasa.
- ↓ adenilatociclasa.
- ↓ metiltransferasa fosfolipídica.

TABLA 2

DIACILGLICEROL + CINASA-C

- ↑ transporte de glucosa.
- ↑ piruvato-deshidrogenasa.
- ↑ 6 fosfofructo-1-cinasa.
- ↑ 6 fosfofructo-2-cinasa.
- ↓ fosfoenolpiruvato carboxykinasa.
- ↑ acetil-CoA carboxylasa.
- ↑ hidrólisis de fosfatidilcolina.
- ↑ intercambio Na⁺/H⁺.
- ↓ captación de calcio.
- ↑ captación de aminoácidos.
- ↑ expresión del gen C-105.
- ↑ expresión del gen P-33
- ↑ expresión del gen de la descarboxilasa de ornitina.

ACCIONES DE LA INSULINA.- ésta hormona es considerada como la -
 substancia anabólica por excelencia de nuestro organismo, ya
 que todos sus efectos estan encaminados a proporcionar ener-
 gía así como al almacenamiento de la misma. Estos efectos --
 los lleva a cabo en tres tejidos principalmente: hígado, gra-
 sa y músculo esquelético. Los efectos principales son:(tabla 3).

TABLA 3.

	Hígado.	Grasa.	Músculo.
Efectos anti-			
catabólicos:	↓glucogenólisis.	↓ lipólisis	↓ catabolismo
	↓gluconeogénesis.		de proteínas.
	↓ cetogénesis.		↓ salida de amino- ácidos.
Efectos anabólicos:			
	↑ síntesis de glucógeno.	↑ síntesis de glicerol.	↑ captación de aminoácidos.
	↑ síntesis de ac.grasos.	↑ síntesis de ac.grasos.	↑ síntesis de proteínas.
	↑ síntesis de TG.VLDL.		↑ síntesis de glucógeno.

GLUCAGON.- esta hormona polipéptica, esta formada por 29 aminoácidos y es sintetizado en las células alfa de los islotes pancreáticos. Algunos aminoácidos como la arginina y la alanina estimulan su liberación. Es el encargado de mantener los niveles de glucosa en períodos de ayuno, ya que estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática, lo mismo que la cetogénesis, por lo que juega un papel muy importante en la fisiopatología de la cetoacidosis diabética y será comentado en forma más amplia posteriormente.

SOMATOSTATIN.- Es un tetradecapéptido que se produce en las células D del sistema gastroenteropancreático así como en el hipotálamo. Literalmente a esta hormona se le conoce como un " veneno hormonal ", ya que todos sus efectos están encaminados a inhibir la secreción de otras hormonas. El primer sitio en donde se encontró fue en el hipotálamo en donde inhibe la secreción de hormona de crecimiento. En el páncreas probablemente por un efecto paracrino regula la secreción de las demás hormonas que se producen en los islotes de Langerhans, inhibiendo la secreción de insulina o del glucagon de acuerdo a las variaciones en las concentraciones de glucosa que se detectan por estas células D.

CLASIFICACION.

En el año de 1979, un grupo internacional de expertos patrocinados por el Instituto Nacional de diabetes en los EEUU. publicó una clasificación, así como los criterios para el diagnóstico, la cual ha sido aceptada en todo el mundo.

Esta clasificación incluye:

- 1) Diabetes mellitus. tipo I y II y la forma secundaria.
- 2) Intolerancia a la glucosa..
- 3) Diabetes gestacional.

DIABETES MELLITUS TIPO I.-generalmente afecta a niños, adolescentes y adulto jóvenes; todos presentan insulinope-
nia y propensión a la cetosis, comunmente son delgados y -
dependen de insulina exógena para su sobrevivida.Representan
entre el 10 y 20 % de todos los casos de diabetes.En su -
etiología se han mencionado factores genéticos,hereditarios
autoinmunes y virales.Los antígenos de histocompatibilidad
HLA B8,B15 tienen una asociación alta. Los HLA DR3 y DR4 -
se presentan hasta en el 95% de los pacientes, aunque su
valor predictivo es escaso. Hasta en el 80% de los pacien-
tes de este tipo al inicio de la enfermedad se han encon--
trado autoanticuerpos contra células de los islotes. Algu-
nos virus se han aislado en diabéticos de este tipo, como
el coxsackie B4, parotiditis, rubeola. La secuencia etio-
lógica podria ser: susceptibilidad genética-factor ambien-
tal-activación inmunológica-destrucción progresiva de cé--
lulas beta- anormalidad progresiva de la secreción de insu-
lina.

DIABETES MELLITUS TIPO II.-constituye aproximadamente
el 80 a 90 % de los casos de diabetes mellitus,habitualmen-
te se inicia después de los 40 años de edad y la mayoría es
o ha sido obeso, casi no desarrollan cetoacidosis, excepto
en condiciones de stress como infecciones, traumatismos,etc.

la patofisiología de la DM tipo II involucra anomalías al menos en tres sistemas orgánicos separados:

- aumento en la producción hepática de glucosa basal.
- varias anomalías en la secreción de insulina.
- resistencia periférica a la insulina.

DIABETES SECUNDARIA.-enfermedades del páncreas: hemocromatosis, fibrosis quística.

endocrinopatías: acromegalia, Cushing, glucagonoma. drogas: tiazidas, esteroides.

INTOLERANCIA A LA GLUCOSA.-son individuos cuya glucosa en plasma es mayor que la normal. Este grupo de pacientes tiene un 25% de riesgo de desarrollar diabetes franca así como un riesgo mayor de enfermedad aterosclerótica que la población general.

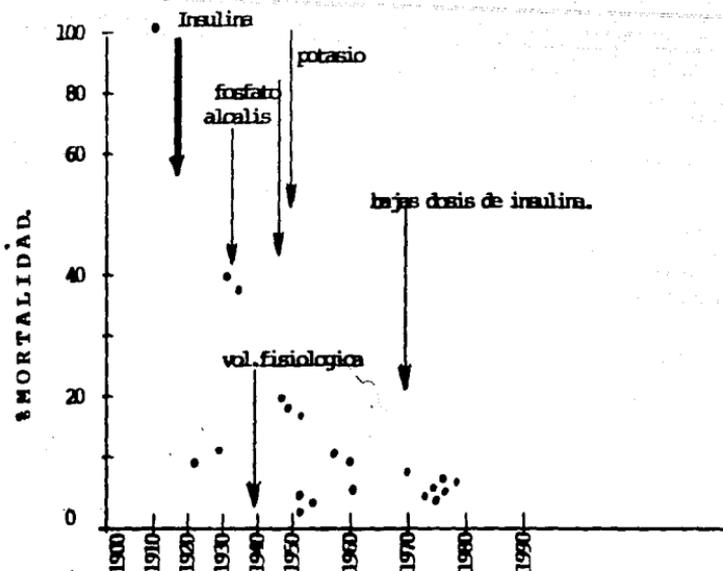
DIABETES GESTACIONAL.-hasta un 2% aproximadamente de las mujeres embarazadas la presentan. Aparece durante el periodo gestacional y habitualmente se resuelve con el parto, quedando como antecedente la intolerancia a los carbohidratos. El 30% tiene posibilidades de desarrollar la enfermedad en un plazo de 5 a 10 años.

CETOACIDOSIS DIABETICA.

La cetoacidosis diabética (CAD) es una de las más dramáticas alteraciones del metabolismo, y una gran reto terapéutico en la Medicina Interna. Si responde al tratamiento el paciente habitualmente retorna de una estado inicial de acidosis severa, deshidratación grave e hiperglucemia marcada a un estado eumetabólico, lo cual típicamente ocurre aproximadamente en 24 hrs. Esto es debido a un tratamiento adecuado, conjuntamente con una comprensión profunda de la patofisiología de este trastorno.

Desafortunadamente, la mortalidad de este padecimiento aun continua siendo elevada, siendo el promedio de 7% en el adulto y su morbilidad aun es mayor. (1). La prevalencia exacta es desconocida, pero algunas estimaciones han señalado 13 episodios por 1000 pacientes/ año en personas jóvenes con diabetes. (2). En niños menores de 10 años la CAD contribuye hasta el 70% de muertes relacionadas con la enfermedad (3).

Antes de 1922, el tratamiento de la CAD, consistia de: " reposo en cama, atención especial de enfermería, introducción de líquidos en el cuerpo, lavado del estómago, estimulantes cardiacos, y ante todo, exclusión de alcalis"(4). este régimen terapéutico resultaba en casi 100% de mortalidad para individuos con diabetes tipo I (5). El descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1921, trajo un cambio radical en el manejo de los individuos con CAD.



Conjuntamente con la compañía Eli-Lilly, la insulina - fué comercialmente disponible para su uso en 1924. Aunque - el primer paciente adecuadamente tratado por CAD con insuli - na fué un joven de 17 años de edad, en el año de 1922 en el Hospital General de Toronto, Canada (5). Aunque se han rea - lizado varios avances en el tratamiento desde esa época, -- ninguno ha tenido un impacto tan profundo en bajar la mor - talidad como lo hizo la insulina al inicio de la década de los años 20.

PATOFISIOLOGIA.

La alteración metabólica en pacientes con CAD resulta de un marcado desequilibrio en la relación Insulina/ gluca - gon (6-7). Específicamente una combinación de insulinope--

nia junto con un exceso de glucagon son necesarios para que exista hiperglucemia, así como una producción excesiva de cetonas en este trastorno.

De los muchos efectos de la diabetes no controlada, dos son de importancia prioritaria:

- (1). Alteración en la producción y utilización de glucosa, lo cual causa hiperglucemia, diuresis osmótica, deshidratación y depleción de volumen.
- (2). Cetogénesis acelerada, la cual causa acidosis metabólica. El glucagon induce cambios en el metabolismo hepático de glucosa y conduce también a una activación de la maquinaria cetogénica en este órgano.

En condiciones normales, la insulina tiene entre sus efectos principales:

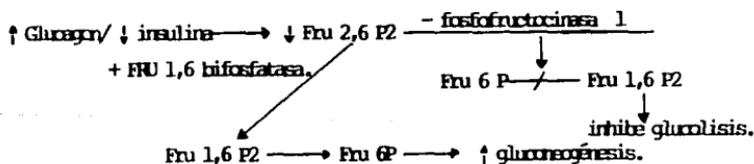
- Aumento de la utilización periférica de glucosa.
- Disminución en su producción hepática.
- Aumento del depósito de glucógeno hepático.
- Supresión de la lipólisis y de la proteólisis.
- Activación de la lipasa lipoproteica que depura quilomicrones y VLDL.

En ausencia de insulina, la producción de glucosa por el hígado incrementa rápidamente, dos horas después de disminuir la insulina, la producción de glucosa hepática se incrementó de 13.2 a 26 micromolas por Kg. por minuto (8). Durante las siguientes 8 horas, la producción de glucosa gradualmente disminuye, pero persiste mayor que en estado

basal. Sin embargo hay hiperglucemia progresiva en ausencia de producción de glucosa aumentada, y esto es debido a un impedimiento continuo en el uso de glucosa periféricamente.

Las catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento juegan una parte en la sobreproducción de glucosa (8,9,10). Sin embargo, los niveles de estas hormonas contrarreguladoras no se incrementan en sujetos no stresados, cuando la insulina es simplemente suspendida bajo observación. En la cetoacidosis completamente desarrollada, todas las hormonas contrarreguladoras se encuentran elevadas (10,11).

Los niveles hepáticos de fructuosa 2,6 P2 son bajos (fig.5) en diabetes experimental, debido a la relación insulina-glucagon alterada (12). Estos bajos niveles de Fructuosa 2,6-P2 condiciona la gluconeogénesis acelerada.



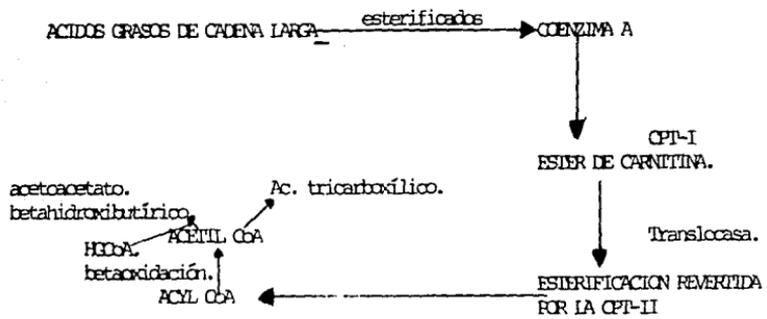
El glucagon simultáneamente activa la glicogenólisis (13). Todo esto condiciona aumento en la producción hepa-

tica de glucosa, lo que aunado a una disminución de su utilización periférica condiciona una hiperglucemia, con diuresis osmótica, pérdida de agua, sodio, potasio, cloro, fosfato, calcio y magnesio.

CETOGENESIS.- las concentraciones elevadas de ácido beta hidroxibutírico y acetoacetico en el plasma de pacientes con CAD son debidos a una síntesis acelerada de cuerpos cetónicos en el hígado y a una capacidad limitada de utilizar estos cuerpos cetónicos en los tejidos periféricos (8,14). En ausencia de insulina, se pierde la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo, produciendose un -- incremento de los ácidos grasos libres circulantes, los -- cuales se utilizan como substrato para formar cuerpos cetonicos, los cuales en lugar de ser reesterificados para formar trigliceridos que son transportados fuera del hígado como VLDL. En la CAD, las concentraciones de ácidos -- grasos libres son de 2 a 4 veces mayores de las encontradas en el ayuno normal, debido a la regulación fisiológica: cetonas-liberación de insulina- antilipolisis que opera en las personas no diabéticas (15).

El sitio de regulación primaria dela cetogénesis en el hígado es la enzima carnitina palmitoiltransferasa I - (CPT-I) la cual se localiza en la parte externa de la -- membrana mitocondrial (16). Cuando los ácidos grasos lle-

gan al hígado, ellos son inmediatamente esterificados para formar coenzima A (CoA), dado que el ester de CoA no cruza la membrana mitocondrial esta debe primero ser trans esterificada con carnitina por la CPT-I. El ester de car-- nitina pasa al interior dela mitocondria (pb. por una -- translocasa) en donde la esterificación es revertida por la CPT-II localizada intramitocondrialmente. El producto graso acyl-CoA entra en la via de la beta oxidación y entonces se forma acetil-CoA. Una pequeña porción de ella - va al ciclo del ácido tricarboxilico, pero la mayor parte es usada en la síntesis de acetoacetato (18%) y de beta-hidroxi-butírico (58%) por la hidroximetilglutaril CoA (17) fig.6).



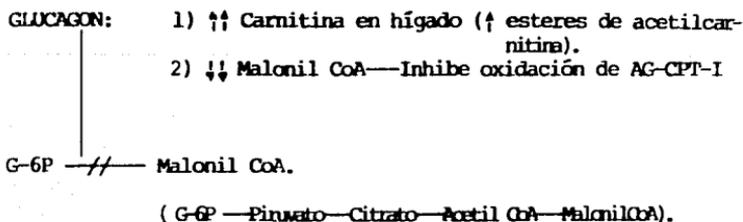
CPT= carnitin palmitoiltransferasa.

H3CoA=hidroximetilglutaril CoA.

El exceso de glucagon relativo o absoluto activa la cetogénesis por dos caminos: (fig.7)

- a) Incrementa el nivel hepático de carnitina, favoreciendo la formación de esteres grasos de acil-carnitina, por efecto de masa (18). Es muy factible que el glucagon incremente la captación hepática de carnitina.
- b) Disminuye la concentración hepática de malonil-CoA, que es un poderoso inhibidor de la oxidación de ácidos grasos, en el paso regulado por la CPT-I.

La disminución en la síntesis de malonil-CoA es principalmente debida a la interrupción que el glucagon tiene en los pasos involucrados en la transformación de glucosa 6-P a malonil-CoA. (glucosa-6-P--Piruvato-- Citrato -- Ace_til-CoA-- Malonil-CoA).(Fig. 8). El glucagon inhibe también directamente a la enzima acetil-CoA carboxilasa al promover su fosforilación. (17).

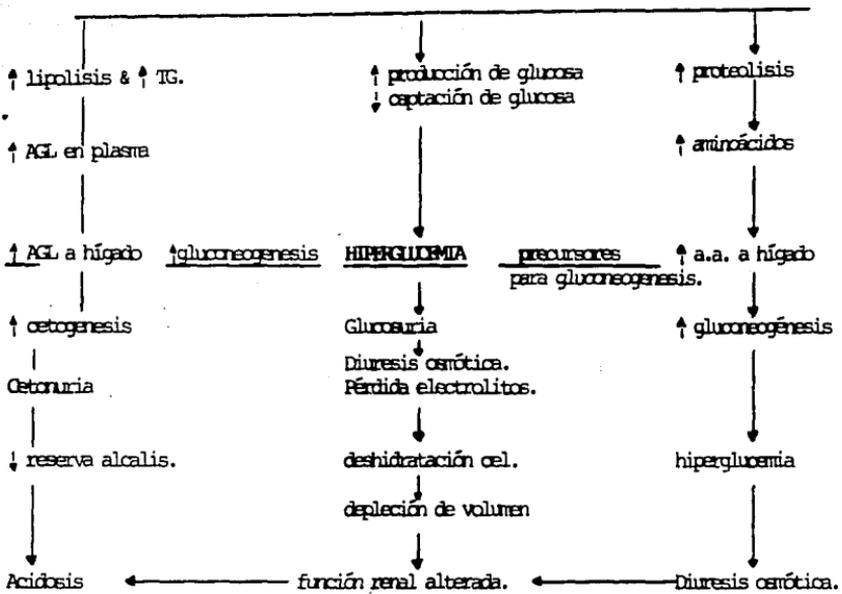


En resumen, la deficiencia absoluta o relativa de insulina, junto con el exceso absoluto o relativo de glucagon y usualmente con un incremento concomitante en los niveles de epinefrina, norepinefrina, cortisol y hormona de crecimiento, condicionan a nivel periférico un estado catabólico, con movilización de substratos que son usados por el hígado para la síntesis de glucosa y -- cuerpos cetónicos, mediante la activación de enzimas que realizan estos procesos activados simultaneamente.

El AMPc activa la glucogenofosforilaza, desdoblando glucógeno, al mismo tiempo la síntesis de glucogeno es inhibida. Muchos otros eventos son relacionados a la caída inducida por el glucagon de la fructuosa 2,6-P₂ lo cual incrementa la capacidad de gluconeogenesis hepática, a través de la desinhibición de la fructuosa bifosfatasa, la cual bloquea la glucolisis, con el impedimento subsecuente en la formación de malonil-CoA, activando la oxidación de ácidos grasos; el resultado final es hiperglucemia y cetoacidosis.

La acetona es producida por descarboxilación no enzimática del acetoacetato. La hiperglucemia es seguida de diuresis osmótica, deshidratación, azoemia pre-renal y en sus formas más severas choque y acidosis láctica. La lipólisis activada, resulta en la producción de acetyl CoA proporcionando al hígado precursores para la cetogénesis. Hay aumento en la proteólisis con desintegración de musculo y liberación de aminoácidos que son fuente de gluconeogénesis. (tabla 6).

TABLA 6



En la cetoacidosis la evolución es progresiva, con aumento de la deshidratación y disminución de la filtración glomerular, que agrava aun más la hipergluemia y la acidosis, lo que condiciona disminución de la presión arterial y altera el funcionamiento cerebral. En etapas avanzadas de deshidratación, la acidosis se incrementa porque se produce lactato en los tejidos hipóxicos y porque se disminuye la eliminación de ácidos orgánicos por la orina.

Al ingreso de los pacientes, el nivel promedio de insulina circulante es de 10 uU/ ml. (19), esto es semejante al nivel que se observa en ayunas en individuos normoglucémicos, lo que indica que la secreción esta muy disminuida y es inadecuada para los niveles de glucemia encontrados. Esta deficiencia de insulina es el factor principal en la fisiopatología de la CAD.

En la CAD hay elevación de hormonas contrareguladoras sobre todo glucagon, cortisol, y epinefrina, ésta última se ha encontrado elevada hasta en 4 veces su valor normal, y se ve así en pacientes muy deshidratados, participa impidiendo aun más la liberación de insulina por estímulo alfa adrenérgico del páncreas y al aumentar la lipólisis.

CUADRO CLINICO.

Los síntomas característicos son hipoorexia, náuseas, dolor abdominal, vómito, debilidad muscular, taquipnea y respiración de Kussmaul, visión borrosa, y grados variables de alteración del estado de alerta. Estas manifestaciones pueden ser precedidas por poliuria, polidipsia y pérdida de peso, por lo que el cuadro se reconoce facilmente. En el examen físico los pacientes estan taquicardicos, muchos tienen hipotensión, respiración de Kussmaul, pero en la acidosis severa la frecuencia respiratoria disminuye.

El término " coma diabético " es usado frecuentemente para describir el estado de CAD, sin embargo aproximadamente sólo el 10 % de casos estan inconcientes y muchos incluso no tienen alteración del estado de alerta.

LABORATORIO.

En forma convencional, el diagnóstico de CAD requiere de cifras de glucosa sanguínea mayores de 250 mg/dl. Bicarbonato menor de 15 mEq/ l, pH menor de 7.3 y prueba de acetona fuertemente positiva en orina. (tabla 7). La prueba de acetest detectan sólo ácido acetoacético y en la CAD el que predomina es el betahidroxibutírico, sin embargo, el primero se eleva lo suficiente para permitir su medición con el método señalado, sólo en casos extremadamente raros esta reacción puede ser negativa, sobretodo en suero diluido. La glucemia oscila entre 350 y 750 mg/dl., el pH de 6.9 a 7.22 y el bicarbonato de 3 a 10 mEq/ L. En promedio la cifra de potasio depletado en una CAD varía entre 3 y 5 mEq/litro, en casos excepcionales puede ser hasta de 10mEq/l.. En algunas series reportadas el potasio fué normal en 45%; bajo en 15% y alto en 40%.

TABLA 7

	Serie I n88	Serie II n123	Serie III n36
Glucosa (mg/dl)	476	606	524
Sodio (mEq/L)	132	135	135
Potasio (mEq/L)	4.8	5.7	5.0
Bicarbonato mEq/L)	10	6.3	4.1
BUN (mg/dl)	25	29	53
pH	—	7.1	6.9
Acetoacetato (mM)	4.8	3.1	—
Betahidroxibutirico (mM)	13.7	9.8	—
Lactato (mM)	4.6	2.5	—

Serie I: Foster. II: Kitabchi. III: INSZ.

Los valores de sodio se encuentran bajos en 70% de casos, mientras son normales en 25% y elevados en 5%. Es necesario siempre considerar las hiponatremias espurias, como la que se asocia a la hipertrigliceridemia y la que se produce por equilibrio osmótico, habitualmente se disminuye de 1.3 a 1.6 mEq por cada 100 mg de glucosa por arriba de lo normal.

La depleción de volumen usualmente es moderada con niveles de nitrogeno ureico de 25 a 30 mg/dl., el promedio del índice de filtración glomerular en un estudio (20) durante el ingreso fué de 82 ml por minuto con un promedio de diuresis de 5.2 ml por min.

La hipertrigliceridemia se reconoce por lipemia retinalis o a la inspección visual del plasma. Ocasionalmente el aumento en la creatinina sérica es mayor que el del nitrogeno de la urea sanguíneo. Este artefacto es debido a interferencia del acetoacetato en los autoanalizadores cuando ciertos métodos de laboratorio son utilizados (21). La amilase-mia que a veces se encuentra no necesariamente indica pancreatitis, dado que la isoenzima puede ser de origen salival más que pancreático.

FACTORES PRECIPITANTES:

A la vez que se establece el diagnóstico de CAD, es muy importante investigar e identificar si es que hay un factor

desencadenante de la descompensación. Los más frecuentes son:

- a) infecciones (25%) respiratorias, urinarias, tejidos blandos.
- b) manifestación inicial de la diabetes (25%).
- c) omisión o reducción de las dosis de insulina (20%).
- d) otros: pancreatitis 5%, IAM, uremia, resistencia a la insulina 5%. No identificado en 20%.

Dado que un factor precipitante puede ser identificado en más de la mitad de los casos, uno debe investigar intensamente la causa de la descompensación de la diabetes.

MORTALIDAD:

Aunque no se pueden negar los avances en el tratamiento de la CAD, la mortalidad continua presentandose. Estadísticas recientes han señalado una frecuencia de 7% (1). contribuyen en forma importante los procesos infecciosos y cardiovasculares. Los pacientes de mayor edad tiene un riesgo mayor de morir requiriendo este tipo de pacientes una mayor diligencia en el tratamiento, así como diligencia especial en el diagnóstico. (tabla 8).

TABLA 8

		-50a	+ 50a.
Fitzgerald	61	7%	21%
Beigelman	71	3	29
Soler	73	4	16
Keller	75	4	22
Gale	81	3	43
Sheppard	82	2	12
Carroll	83	4	26

TRATAMIENTO.

El objetivo fundamental del tratamiento de la CAD, idealmente debería ser el restaurar un estado metabólico normal -- con un mínimo de morbimortalidad.

El esquema básico de tratamiento incluye: soluciones endovenosas, insulina, electrolitos y en forma muy controvertida incluso en la actualidad el uso de bicarbonato. En esta -- sección se revisaran brevemente los principios básicos de -- manejo de este trastorno.

INSULINA.- La insulina continua siendo el componente más importante en el tratamiento de la CAD, ya que su administración revierte las alteraciones metabólicas, lo que disminuye la gluconeogénesis y cetogénesis e incrementa la utilización periférica de glucosa (1). En 1923, Willis Foster publicó - una serie de 15 casos de CAD tratados con insulina (22). Sus recomendaciones en esta época fueron las de administrar en - bolo 25 us de insulina regular, y dosis pequeñas cada hora - o cada dos. Este régimen inicial de " dosis bajas" fué reemplazado en la decada de los 40, por dosis muchos mayores (23). inicialmente se administraban 200 a 400 us. de insulina, se - guidas por 50 us. cada 30', hasta que la orina se negati-- zara para acetona. Estas recomendaciones se basaron en un es- tudios retrospectivo, comparativo entre dosis altas y bajas - de insulina (mortalidad de 6.6 y 28.7% respectivamente).

Una variedad de factores, incluyendo efectos colaterales como hipokalemia e hipoglucemia, llevaron a una pronta re-evaluación del tratamiento con dosis altas de insulina. En el año de 1970, Kitabchi y col. (24) realizaron un estudio prospectivo, comparando entre dosis altas y bajas de insulina. (tabla 9). Las dosis bajas consistían de .1 U/ Kg. en un bolo inicial y dosis subsecuentes de 5 us por hora - por vía endovenosa. Los parámetros de tratamiento incluyeron el tiempo necesario para bajar la glucosa a menos de 250 mg por dl., incrementar el pH a más de 7.3 y bajar la acetona sérica a una dilución menor de 1:2. En todas las comparaciones realizadas, no hubo diferencias entre ambos grupos; la única diferencia encontrada fué una mayor incidencia de hipoglucemia (25 vs 0%) e hipokalemia (29 vs 4%) entre ambos grupos.

TABLA 9

	Dosis altas.	Dosis bajas	P
No. de pacientes:	24	24	
Glucosa -250 mg Hrs.	4.5	6.7	NS
Bicarbonato +15mEq hrs.	11.6	11.1	NS
pH + 7.3 hrs.	6.9	8.3	NS
Acetona -1.2 hrs.	10.3	12	NS
Dosis total de insulina (Us)	263	46	.001
Líquidos primeras 6 hrs. L.	4.2	4.0	NS
Hipoglucemia (casos)	6	0	.001
Hipokalemia (casos)	7	0	.001

La glucólisis, gluconeogénesis, glucogenólisis y cetogénesis son inhibidos a una concentración de insulina de aproximadamente 100 uU/ ml y dado que los niveles de insulina aumentan por cada unidad de insulina aproximadamente 20 uU/ml, las 5 us. dan una concentración de 100 uU/ml. Consecuentemente, las recomendaciones recientes para el manejo de la CAD incluyen un goteo de 6U/ hora en infusión continua ó por bolo intravenoso a razón de .1 U/ Kg. Estas recomendaciones tiene sus excepciones y en caso necesario hay que incrementar la cantidad de la insulina, en particular si existe alguna evidencia de resistencia a la misma, sobretodo esta eventualidad puede estar presente en pacientes con sépsis o infarto agudo del miocardio, así como en diabeticos tipo I obesos. Si después de 2 hrs. de tratamiento, el pH sérico y bicarbonato no se incrementan, la dosis de insulina debería ser duplicada, vigilando más estrictamente la presencia de hipokalemia o hipoglucemia.

Se han mencionado dos tipos probables de resistencia a la insulina en la CAD. El tipo más raro llamado "resistencia prerreceptor-receptor" es causada por anticuerpos contra la insulina, elevadas concentraciones de hormonas contrarreguladoras, anormalidades en el receptor o bien una combinación de estos factores.

Guisber y Barrett (25.26) han descrito otro tipo de resistencia a la insulina, que tal vez sea más frecuente en la CAD "resistencia postreceptor", dado que muchos pacientes que requieren insulina tienen una fijación normal o aumentada de la insulina por su receptor, aun durante la cetoaci -

dosis (27). Debido a que la glucosa en sangre invariablemente cae antes de que se revierta la cetogénesis (28), en este momento es factible se requiera de la administración de -- glucosa, para evitar la hipoglucemia.

SOLUCIONES.

Las pérdidas de líquidos en una CAD se han calculado - en promedio entre 70 y 100 ml/ Kg de peso, aproximadamente entre 3 a 5 litros, la mayoría esta de acuerdo en reponer - este volumen, mediante solución al 0.9% como líquidos ini-- ciales (2,28,29,30,31). Aproximadamente y si no hay contra- indicaciones el índice de infusión es de un litro por hora - durante las 2 a 3 primeras horas de tratamiento, aunque Adro- gue y col. (32) reportaron una recuperación más rápida utili- zando inicialmente 500 ml por hora de salina normal, tratan- do de disminuir la incidencia de edema cerebral.

Si se demuestra hipernatremia (sodio mayor de 150 mEq) es necesario para la administración de este ion. Si duran- te el tratamiento se desarrolla hipercloremia, es indispen- sable cambiar a la administración de ringer lactado para mi- nimizsar la carga de cloro. Los líquidos condicionan aumento en la excreción de glucosa al incrementar el flujo renal y al condicionar una disminución de las hormonas contraregula- doras al mejorar la situación hemodinámica del paciente.

ELECTROLITOS

SODIO.- ha sido comentado que casi el 70% de los pacien

tes tienen cifras bajas de sodio y el deficit promedio es de 7 mEq/ Kg. de peso, hay que descartar como ha sido señalado las hiponatremias espurias. La reposición de este electrolito es mediante solución salina isotónica. También hay que señalar que un porcentaje elevado del sodio administrado se continua perdiendo por riñon, hasta que se van corrigiendo las alteraciones metabólicas. La hiponatremia real se ha identificado como el único factor de riesgo para el desarrollo de edema cerebral. No se debe administrar más sodio si este llega a 150 mEq/l.

POTASIO.

Otro de los electrolitos que debe vigilarse estrictamente es el potasio, el deficit de este ión en promedio es de 5 mEq/ Kg de peso, pero puede ser tan alto como 10 mEq/ Kg. y éste electrolito puede disminuir rápidamente dentro de las primeras 2 a 4 hrs. de iniciado el tratamiento. Esta disminución se explica por varios mecanismos como:

- Aldosteronismo secundario al trastorno hemodinámico.
- dilución al rehidratar al paciente.
- Entrada de potasio a la célula: corrección de acidosis, paso de glucosa mediado por insulina.
- pérdida del 20 al 50% del potasio administrado por la orina.

Los criterios generales para la administración de potasio son:

- Potasio 2 a 2.5 mEq/ L.deben administrarse hasta 60 mEq por hora en un litro de solución (33) bajo monitoreo elec-

trocardiográfico estricto, en este caso conforme aumenta la cifra de potasio y se corrigen los datos EKG se va disminuyendo la velocidad de administración de potasio.

- K⁺ sérico normal, al iniciar el resto del tratamiento se recomienda administrar alrededor de 20mEq por hora, pero si hay datos en el EKG de hipokalemia hasta 40 por hr.

- Si el EKG muestra datos de hiperkalemia no administrar este electrolito.

La hipokalemia sigue siendo una de las causas de muerte, sobretodo cuando se usan dosis altas de insulina ó bicarbonato, este trastorno puede condicionar arritmias, trastornos respiratorios e ileo paralítico con debilidad muscular extrema.

FOSFATO.

La disminución de fosfato en la CAD es severa y el déficit promedio es de 0.5 a 1.5 mEq/ Kg de peso, pero las pérdidas totales pueden ser mayores (320 mEq) (34). Como en el caso del potasio, los valores plasmáticos iniciales pueden ser bajos, normales o altos, debido a la movilización transmembrana de este ión. En la CAD hay depleción de fosfato y aunque sólo se encuentra hipofosfatemia al ingreso en el 11% de los pacientes, en todos los casos existe una caída rápida en las primeras horas de tratamiento. Cuando se alcanzan niveles menores de 0.5 existen repercusiones notables en el metabolismo tisular y en la función de ciertos organos.

Una de las consecuencias es la disminución del 2,3 DPG en eritrocitos, lo que condiciona mayor afinidad de la Hb. por el oxígeno, además la misma hiperglucemia al producir acumulación de polioles intraeritrocíticos, alterándose el estado redox con un aumento de la relación NADH/NAD, lo que disminuye aún más la síntesis de 2,3DPG. La acidosis compensa parcialmente la deficiencia de 2,3 DPG al modificar la curva de disociación de la oxihemoglobina, desviándola a la derecha, incrementando la liberación de O₂ a los tejidos. La corrección de la acidosis, si es súbita suprime este mecanismo.

A pesar de lo anterior la mayoría de los pacientes con CAD no tienen complicaciones importantes atribuidas a la hipofosfatemia, a excepción del pequeño grupo con niveles menores de 1 mg/dl. (35) que se ha asociado con insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, rhabdomiólisis y disfunción del SNC. El uso de fosfato de potasio acelera la recuperación del 2,3 DPG, sin embargo no parece haber diferencias significativas en la práctica en cuanto a oxigenación tisular, requerimientos de insulina, duración de la acidosis o corrección de las alteraciones metabólicas de los eritrocitos (36). por otra parte, las dosis altas de fosfato de potasio se han asociado, en casos poco frecuentes, con hipocalcemia (35,37). Algunos han abandonado su uso, pero es razonable su administración en casos de hipofosfatemia severa.

BICARBONATO DE SODIO.

Ningún aspecto del tratamiento de la CAD ha sido tan controvertido como lo es el uso de esta sustancia. Desde el punto de vista teórico hay argumentos en pro y en contra del uso de bicarbonato, los cuales son: (tabla 10)

TABLA 10.

Ventajas.	Desventajas.
Mejora función miocárdica. aumenta unbral de fibrilación aumenta sensibilidad a insulina. Disminuye trabajo excesivo de respiración. Disminuye el periodo de recuperación del coma. Evita vasodilatación de difícil control.	aumenta incidencia de hipokalemia. acidosis paradójica del ICR. Hipoxia: aumenta afinidad del O ₂ a la Hb. Aumenta la sensibilidad a la depresión de 2,3 DPG. Riesgo de alcalosis metabólica.

Las recomendaciones más recientes en relación a la administración de bicarbonato son:

- pH mayor de 7.1 no usarlo.
- pH entre 6.9 y 7.1 sólo requerido en CAD complicada.
- pH menor de 6.9 dar tratamiento con alcalinos. El bicarbonato debería administrarse diluyendo un amp. de 44 mEq en solución salina al 0.45% e infundirse en una hora (38). Las complicaciones señaladas que requieren bicarbonato son: hiperkalemia - grave, acidosis láctica asociada y choque con pobre respuesta - a expansión de volumen.

El tratamiento de la CAD requiere de parte del médico atención constante, buen juicio y sentido común. La insulina, líquidos endovenosos con sodio, potasio y glucosa una vez que ha descendido a menos de 250 mg son siempre requeridos. El bicarbonato de sodio y el fosfato de potasio son opcionales dependiendo de la situación clínica. Un cuidado estricto y la adherencia a los principios fisiológicos, deberían reducir -- substancialmente la morbimortalidad.

Dentro de las medidas auxiliares en el manejo de éstos - pacientes son los que se proporcionan a todo paciente gravemente enfermo y se mencionan algunas de ellas:

- Aspiración de estómago en caso de alteración del alerta.
- Sonda de foley, si no hay diuresis exponatanea.
- Cubrir con antimicrobianos ante la más minima evidencia de infección.
- Colocar cateter de PVC.
- Oxigeno por puntas nasales si hay descenso de la pO2.
- Heparina ? en ancianos si no existe contraindicación.
- Buscar profundamente el factor precipitante de descompensación.
- Usar sentido común.

Todo lo anterior ha traído una reducción en la mortalidad de estos pacientes y una mejoría en su pronóstico. La mortalidad se ha atribuido a muertes inevitables que desde el punto de vista médico es poco lo que se puede hacer dada la gravedad de la enfermedad subyacente. Debe de incidirse profundamente en las muertes evitables.

COMPLICACIONES.

ESTADO DE CHOQUE.- el colapso vascular en la CAD ordinariamente se debe a una depleción profunda de volumen y a las consecuencias deletereas de la acidosis. Si el reemplazo de volumen no da una respuesta hemodinámica adecuada, debe descartarse - sépsis por gram negativos o bien un infarto del miocardio silencioso. Durante el tratamiento si la glucosa es muy elevada y es reducida rápidamente se provoca paso de agua extracelular al interior de la célula, este cambio puede contribuir a la mayor disminución del volumen intravascular.

TROMBOSIS VASCULAR.- muchos factores predisponen al paciente con CAD a la trombosis: deshidratación, contracción del volumen intravascular, gasto cardiaco bajo, aumento de la viscosidad y la presencia frecuente de aterosclerosis (3), además se han descrito cambios en la hemostasis que favorecen el desarrollo de la trombosis:

- Aumento en la actividad del F-VIII coagulante.
- Disminución en el tiempo de tromboplastina parcial.
- Disminución de antitrombina III (39).
- Aumento en la adhesividad y agregabilidad de las plaquetas.

Las complicaciones de la trombosis ocurren horas o días -- después de iniciar el tratamiento, y se consideran resultado -- tanto de la CAD misma como del tratamiento. Se ha demostrado -- que la administración de insulina acelera la agregación plaquetaria(40) y puede tener papel directo en la CID que se observa en algunos pacientes durante el tratamiento.

La tromboplastina liberada por las lesiones tisulares, secundarias a la acidosis, puede también activar los mecanismos de coagulación.

EDEMA CEREBRAL.- desde la identificación en anatomopatología del edema cerebral por Dillon y col. (41) en 1936, este continúa siendo una causa de mortalidad pobremente comprendido en la CAD. Este ocurre típicamente 5 a 12 horas después de que fué iniciado el tratamiento, en el tiempo que hay mejoría metabólica, disminución de la glucosa y resolución parcial de la acidosis. Los índices de mortalidad con esta complicación excede el 90%. Aunque la mayoría ocurre en niños. En estudio de TAC realizados en niños 7 a 12 hrs. después de iniciar el tratamiento, Krane y col. (42) demuestran un estrechamiento del tercer ventrículo así como de los cuernos laterales. Hoffman y col. (43) extendiendo estos estudios con tomografías seriadas, ha podido determinar que el edema cerebral está presente aun antes del inicio del tratamiento, por lo que se ha supuesto que éste aumenta el edema cerebral preexistente.

Las teorías en relación a la patofisiología del edema cerebral son:

- Acumulación de osmoles idiogénicos.
- Activación del sistema de transporte ($\text{Na}^+\text{-H}^+$) crucial para el control del pH intracelular.
- Alteración de la barrera hematoencefálica.

Otros factores que probablemente influyen son: descenso acelerado de glucosa en sangre, hipoxia cerebral y acidosis paradójica del LCR.

El edema cerebral debe sospecharse cuando persistan las alteraciones en el estado de conciencia a pesar de mejoría metabólica o cuando se presenta deterioro neurológico después de mejoría inicial. Esta complicación en teoría podría prevenirse con una reducción menos drástica de la osmolaridad extracelular. Cuando se presenta hay que intentar medidas anti edema como uso de dexametasona o manitol.

Otras complicaciones evitables con el empleo cuidadoso de las medidas terapéuticas son: hipoglucemia, hipokalemia, hipernatremia, edema pulmonar agudo, arritmias cardiacas, neumonia por aspiración, tromboflebitis por infusión, muy raramente se ha descrito desarrollo de diabetes insípida como complicación de la cetoacidosis diabética.

HIPOTESIS.-

El tratamiento actual de la cetoacidosis diabética, permite una sobrevivida mayor de 90% de los pacientes, de acuerdo con los esquemas de tratamiento estandarizados y un conocimiento profundo de la patofisiología de este trastorno.

OBJETIVOS:

- a) Conocer la incidencia de CAD en nuestro hospital.
- b) Evaluar la influencia de tratamiento actual en la recuperación de pacientes afectados por CAD.
- c) Conocer las causas más frecuentes de descompensación en los pacientes diabéticos que ingresan a la unidad de cuidados intensivos del HG Lic. ALM en Toluca.
- d) Analizar las complicaciones que podrían atribuirse al tratamiento.
- e) Demostrar fehacientemente que las dosis bajas de insulina -- evitan la hipoglucemia e hipokalemia descrita con dosis elevadas de ésta hormona.
- f) Hacer una revisión de la patofisiología de la CAD.

MATERIAL Y METODOS:

El presente estudio se realizó en una forma prospectiva en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Lic. Adolfo López Mateos de la ciudad de Toluca y que depende del Instituto de Saluda del Estado de México. Fué realizado durante 18 meses (Enero de 1987 a Junio de 1988). Durante éste periodo hubo un total de 490 pacientes y 24 de ellos cursaron con cuadro de cetoacidosis diabética, tenían hiperglucemia, ácido-sis y cetonuria positiva. De ellos 13 fueron del sexo masculino y 11 del femenino, (tab.1) con una edad promedio de 34 años y un rango de 17 a 67 años. Se les realizaron exámenes de laboratorio, que incluyeron cuando menos: glucosa, sodio, potasio, creatinina, hematocrito, pH, bicarbonato y osmolaridad sérica, A todos se inicio con el siguiente esquema de tratamiento:

- Insulina.-dosis inicial de 0.1 U por Kg. de peso y esta misma cantidad cada hora hasta conseguir una glucosa de menos de - 250 mg/ dl.Tenian esquema de glucosurias + y ++= 0 us, +++ y ++++ = 8 y 12 us respectivamente. Al segundo día éste esquema de glucosurias fué cada 6 hrs y al tercer día por turno. Si al segundo día se pudo iniciar v.o. se aplicaron 20 us de insulina NPH.
- Solución salina, potasio y si se requirio una vez descendida la glucosa, sol: glucosada al 5%, también si fué necesario se administró bicarbonato de sodio. Se analizaron las variables de cada uno de los parámetros de tratamiento instituido.

Otro de los datos analizados fué el investigar la causa precipitante de la descompensación de la diabetes, así como el tiempo promedio de estabilización metabólica en los pacientes.

RESULTADOS:

Se estudiaron 24 pacientes, durante un periodo de 18 meses lo que corresponde a una incidencia de 4.8% del total de ingresos durante éste periodo, los cuales fueron 490 ingresos. (tabla 1) a la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Lic. Adolfo López Mateos en la Ciudad de Toluca, Estado de México. De los 24 pacientes, 13 casos son del sexo masculino y 11 del femenino, su rango de edad vario de 17 a 67 años, con un promedio de 34 años.

De los pacientes 15 fueron catalogados como diabéticos tipo I (10 hombres y 5 mujeres); en ellos la edad de inicio de su enfermedad oscilo entre los 13 y 23 años con una media de 18.8; en dos de ellos la CAD fué la manifestación inicial de la enfermedad y el promedio en que se desarrollo un cuadro de CAD fué de 0 a 5 años con un promedio de 2 años en estos casos.

Nueve pacientes fueron diabéticos tipo II, 3 hombres y 6 mujeres, la edad promedio de diagnóstico de la diabetes fué de 47.5 años (rango de 39 a 57 años) y el cuadro de CAD, se desarrollo entre 0 y 21 años de evolución de la enfermedad con una media de 5.5 años, en un paciente de éste grupo la CAD fué la manifestación inicial. (tablas 2 y 3).

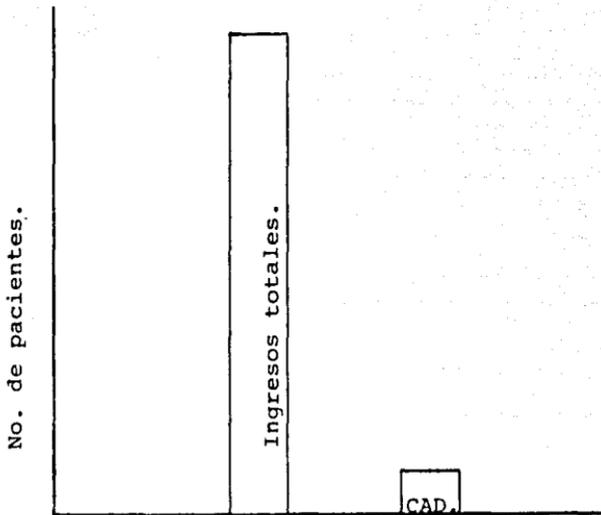


Tabla 1.- Fuente Archivo clínico H.G. Lic. A.L.M.

Unidad de Cuidados Intensivos.

Periodo 18 meses.

Ingresos totales 490 (100%).

CAD 24 (4.8%).

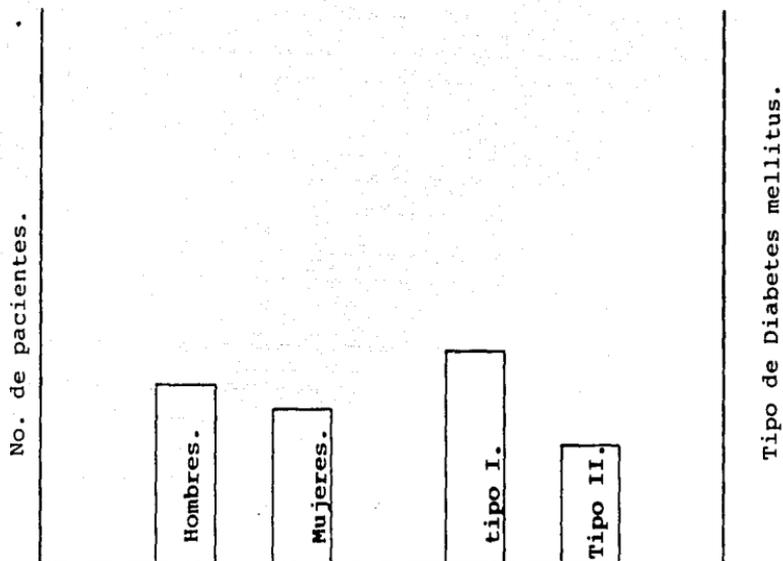


Tabla 2.-Fuente: Archivo del H.G. Lic. A.L.M.

Unidad de Cuidados Intensivos.

24 pacientes: 13 hombres. (54.16%).

11 mujeres. (45.83%).

15 Tipo I. (62.5%).

9 Tipo II. (37.5%).

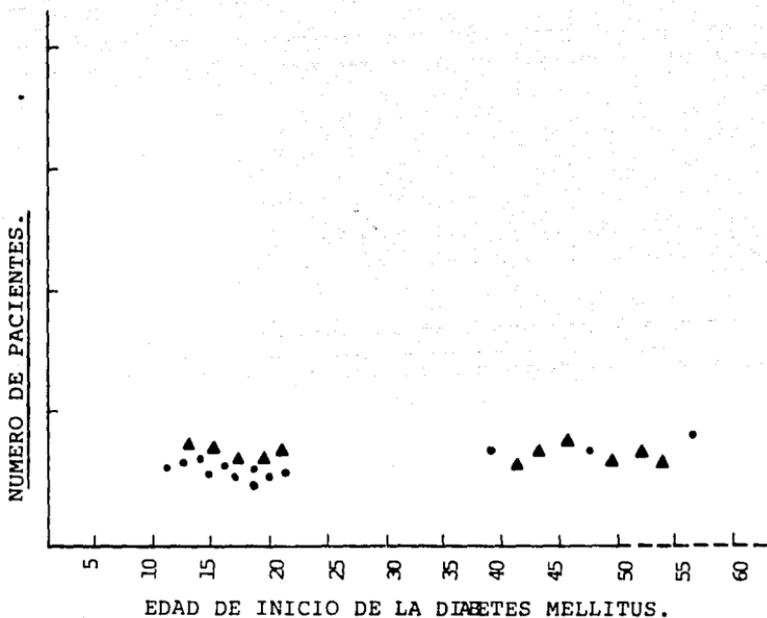


Tabla 3.- Fuente: Archivo del H.G. Lic. A.L.M.

Unidad de Cuidados Intensivos.

Periodo 18 meses.

Edad.- DM Tipo I. 13 a 23 años. \bar{x} 18.8a.

DM tipo II. 39 a 57 a. \bar{x} 47.5a.

. Hombres= 13 Mujeres= 11.

En todos los casos se pudo encontrar un factor precipitante de la CAD, predominando los procesos infecciosos, el abandono de tratamiento y la ingesta de bebidas alcoholicas.(cuadro 1)

CUADRO 1.

Causa:	No.	%
1) Infección	10	41.6
a) I.V.U	4	
b) Gastroenteritis a.	2	
c) Neumonia	2	
d) piosalpinx	1	
e) Meningitis fímica	1	
2) Abandono de tratamiento	5	20.8
3) Intoxicación alcoholica	3	12.5
4) Hemorragia GI alta.	2	8.3
5) Pancreatitis aguda	1	4.1
6) Hemorragia cerebral.	1	4.1
7) Colitis amibiana	1	4.1
8) Trombosis mesentérica	1	4.1

De éstas causas precipitantes, la mayoría fué controlada y permitieron una estabilización adecuada del cuadro de CAD, dos de los pacientes que fallecieron fueron los que tenían una hemorragia cerebral y el otro una trombosis mesentérica casi de todo el trayecto del intestino delgado.

En el siguiente cuadro se hace un análisis de los datos de laboratorio que se realizaron en los pacientes así como el promedio de los mismos y el rango en que se encontraron:

(cuadro 2), haciendo la observación que algunos no se realizaron en todos los pacientes, por problemas de apoyo del laboratorio (falta de personal, de reactivos, sobre todo en fin de semana).

CUADRO 2.

Exámen	No.pacientes.	Promedio	Rango
- Glucosa (mg%)	24/24	608	320-1566
- Sodio (mEq/L)	19/24	133	118-143
- Potasio (mEq/L)	19/24	4.4	2.2-5.7
- Creatinina(mg%)	24/24	2.9	1.0-5.8
- Hematocrito (%)	24/24	40.2	21.4-58.4
- pH	20/24	7.0	6.82-7.31
- HCO ₃ (mEq/L)	20/24	5.5	2.3-12.9
- Osmolaridad (mOsm/L)	19/24	313	276=384

El potasio sérico al ingreso fué:

Menor de 3.6	2 pacientes	10.6%
3.6 a 5.0	13	68.4%
Mayor 5.0	4	21.0%

El tratamiento durante las primeras 24 hrs se realizó de la siguiente manera: (cuadro 3).

CUADRO3.

TRATAMIENTO	PROMEDIO	RANGO.
Insulina (Us)	74	20-190
Salina 0.9% (L)	4.7	1.1-9.2
Glucosada al 5% (L)	2.9	1.0-7.3
Potasio (mEq)	122	0-320
Bicarbonato (mEq)	203	0-446
Soluciones IV (Lts.)	7.6	3.2-16.5

Dicho tratamiento practicamente es el estandarizado para el manejo de la CAD: insulina en bolo 0.1 U por Kg cada hora, hasta obtener una glucemia menor de 250 mg, solución salina al inicio de acuerdo a PVC,TA y gasto urinario, potasio de -- acuerdo al reporte de laboratorio o bien los datos de EKG. y bicarbonato, sobre todo si no habia una mejoria en las primeras horas de tratamiento o el pH era muy bajo de acuerdo a los siguientes datos: pH 7.10-7.19 en un paciente 60 mEq.

pH 7.00-6.99 en 2 pacientes 120 mEq.

pH 6.90-6.99 en 7 pacientes 240 mEq.

pH 6.80-6.89 en 4 pacientes 338 mEq.

En el cuadro siguiente Cuadro 4. se analizan las diferencias generales entre los pacientes que fallecieron y los que se recuperaron.

CUADRO 4

DATOS:	Defunciones.	Vivos
Número	2	22
Sexo:		
Masculino	0	13
Femenino	2	9
Edad promedio de inicio DM	48a.	28.5a
Edad promedio de Dx. de CAD	50a	32.3a
Datos de laboratorio promedio:		
pH	6.86	7.02
HCO ₃ (mEq)	3.2	5.8
Glucemia (mg)		
Ingreso	685	600
24 hrs.	530	160
Creatinina	3.3	2.7
Insulina (las. 24 hrs).	135	68

Como puede observarse las dos defunciones que ocurrieron en nuestro grupo fueron de 1 sexo femenino, una de ellas cursaba con una Trombosis mesenterica y la otra con una hemorragia cerebral, Su edad era mayor, la acidosis más severa y su glucemia practicamente no se modifico durante las primeras 24 hrs. Tenia una acidosis más severa y los requerimientos de insulina fueron mayores.

CONCLUSIONES.

El conocimiento de la fisiopatología de la CAD ha permitido establecer un régimen de tratamiento adecuado y que permite una sobrevida satisfactoria de los pacientes afectados por este trastorno. No existe duda que dosis pequeñas de insulina dadas de diversa manera (infusión continua, intramuscular o bien en bolo endovenoso) son efectivas en el tratamiento de la CAD, esta cantidad de insulina, es simple, segura, predecible y efectiva para revertir la hiperglucemia y la cetogénesis. Con esta cantidad de insulina las probabilidades de hipoglucemia e hipokalemia deberían no ser vistas con estas dosis de la hormona.

La resistencia a la insulina, mencionada con mucha frecuencia en series que apoyan las dosis elevadas de la misma, no ha sido un problema y en pacientes infectados podría incrementarse al doble la dosis e iniciar un régimen antimicrobiano adecuado.

En los pacientes tratados en nuestro hospital, que se caracteriza por ingreso de enfermos de un estrato sociocultural bajo, quienes llegan en muy malas condiciones generales, se ha podido estandarizar el esquema de manejo en la CAD. Durante los 18 meses de éste reporte, el trastorno metabólico contribuyó en un 4.8% del total de ingresos a la UCI y la mortalidad total fué de 8.2%, ambos pacientes que murieron tenían trastornos de base muy serios: hemorragia cerebral y trombosis mesentérica; el resto fue recuperable con una estabilización de sus estado en aproximadamente 96 hrs, tres de ellos fueron egresados directamente a su domicilio y el resto permanecio durante 6 a 8 días en hospitalización.

Aunque raramente presentado, el edema cerebral, es una complicación devastadora, y desde el punto de vista clínico ninguno de los pacientes que sobrevivieron cursaron con manifestaciones de esta complicación. Así mismo muchos de los parametros son comparables con otras series reportadas: datos clínicos, exámenes de laboratorio, factores precipitantes, requerimientos de tratamiento, en cuanto a soluciones, suplementos de potasio y uso de bicarbonato de sodio.

Una vez que se conoce mejor la fisiopatología es necesario ajustar totalmente los criterios de tratamiento. Bolos endovenosos de insulina, solución salina en menor cantidad ? tratando de prevenir el desarrollo de edema cerebral, potasio, sodio, cloro, fosfato?? y bicarbonato ?? estos dos últimos sólo en casos de -- que exista una indicación precisa para ser administrado, todo lo anterior para conseguir una mejoría más rápida, evitar complicaciones y un mejor pronóstico global de los pacientes que desarrollan CAD.

BIBLIOGRAFIA:

- (1) Schade DS, Diabetic coma: Ketoacidotic and hyperosmolar New México: University of New México Press, 1981.
- (2) Alberti. Diabetic Coma: a reappraisal after five years. Clin. Endocrinol. Metab. 1977; 6: 421-55.
- (3) Clements RS Jr. Fatal diabetic Ketoacidosis: major causes and approaches to their prevention. Diabetes Care 1978; 1:314-25.
- (4) Joslin EP. Diabetic coma and its treatment. Med. clin North Am. 1925.
- (5) Bliss M. The discovery of insulin. Chicago. 1982.
- (6) Foster: The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl. J. Med. 1983; 309: 159-69.
- (7) Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. In Williams textbook of Endocrinology. Philadelphia WB saunders Company, - 1985: 1018-1080.
- (8) Miles JM, Rizza RA. Effects of acute insulin deficiency on glucose and ketone body turnover in man: evidence for the primacy of overproduction of glucose and ketone bodies in the genesis of diabetic ketoacidosis. Diabetes 1980; 29: 926-30.
- (9) Alberti KGMM. Role of glucagon and other hormones in development of diabetic ketoacidosis. Lancet 1975, 1:1307-11.
- (10) Schade DS. The controversy concerning counterregulatory - hormone secretion; a hypothesis for prevention of diabetic Ketoacidosis? Diabetes 1977; 26:596-9.

- (11) Waldhäusl W. Severe Hyperglycemia effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes* 1980;29:284-91.
- (12) Neely P. Effect of diabetes, insulin, starvation, and refeeding on the level of rat hepatic fructose 2,6 bisphosphate. *Diabetes* 1981;30:1062-4
- (13) Exton JH. The effects of glucagon on hepatic glycogen metabolism and gluconeogenesis. In *Glucagon: physiology, pathophysiology, and morphology of the pancreatic A cell*. New York: Elsevier North Holland 1981.
- (14) Owen OE. Human splanchnic metabolism during diabetic ketoacidosis. *Metabolism* 1977;26:381-98.
- (15) McGarry JD. Hormonal control of ketogenesis, *Adv Exp Med Biol* 1979;111 79-96.
- (16) McGarry JD. Carnitine palmitoyltransferase I; the site of inhibition of hepatic fatty acid oxidation by malonyl-CoA *J Biol Chem* 1978;253:4128-36.
- (17) McGarry JD. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem* 1980;49:395-420.
- (18) McGarry JD. Role of carnitine in hepatic ketogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72:4285-8
- (19) Schade DS Pathogenesis of diabetic ketoacidosis a reappraisal *Diabetes Care*,2:296-1979.
- (20) Owen OE. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1981;30: 510-18.
- (21) Nanji AA. Falsely-elevated serum creatinine values in diabetic ketoacidosis -clinical implications. *Clin Biochem* 1981;14:91-3
- (22) Foster NB. The treatment of diabetic coma with insulin. *Am J Med Sci*.: 166:699-709.
- (23) Black AB. Diabetic ketosis: a comparison of results of orthodox and intensive methods of treatment based on 170 consecutive cases. *Lancet* 1949 56-9.

- (24) Kitabchi. The efficacy of low dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis *Ann Int Med*, 1976; 84: 633-38.
- (25) Ginsberg HN. Investigation of insulin resistance during diabetic ketoacidosis; role of counterregulatory substances and effect of insulin therapy. *Metabolism* 1977; 26: 1135-46.
- (26) Barret EJ. Insulin resistance in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1982; 31: 923-8.
- (27) Pedersen O. Insulin receptors on monocytes from patients with ketosis-prone diabetes mellitus. *Diabetes* 1978; 27: 1098-1104.
- (28) McGarry JD, Foster DW. Regulation of ketogenesis and clinical aspects of the ketotic state. *Metabolism* 1972; 21: 471-89.
- (29) Kitabchi AE. Diabetic Ketoacidosis: reappraisal of therapeutic approach; *Annu Rev Med* 1979; 30: 339-57.
- (30) Kreisberg RA. Diabetic Ketoacidosis; new concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1978; 88: 681-95.
- (31) Levine SN. Treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med*. 1981; 141: 713-15.
- (32) Adroque HJ. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Kidney Int*. 1989; 35: 214
- (33) Kreisberg RA: diabetic ketoacidosis, alcoholic ketosis, lactic acidosis in "diabetes mellitus" theory and practice. Ellenberg M Rifkin H (eds) Examination Publishing Co 1983 p-621.
- (34) Wilson HK. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1982; 142: 517-20.
- (35) Knochel JP: The clinical status of hypophosphatemia. *NEngJ Med*. 313: 447, 1985.
- (36) Kitabchi A. Optimal insulin delivery in diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic coma. *Diabetes Care*, 5: 385, 1979.

- (37) Lavis VR. Treatment of diabetic ketoacidosis (letter) *Diabetes Care* 2,385, 1979.
- (38) Alberti KC-Hockaday TD: diabetic coma a reappraisal after five years *Clin in Endocr. and Metabolis*, 6: 421, 1977.
- (39) Paton RC. Haemostatic changes in diabetic coma. *Diabetologia* 1981: 21:172-77.
- (40) Clements RS-Vourganty B: fatal diabetic ketoacidosis. Major causes and approaches to their prevention. *Diabetes Care*, 1:314, 1978.
- (41) Dillon ES: cerebral lesions in uncomplicated fatal diabetic acidosis *Am J. Med Sci.* 1936;192:836-40.
- (42) Krane EJ. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis *N Engl J Med.* 1985; 312: 1147-1151.
- (43) Hoffman. Cranial CT in children and adolescents with diabetic ketoacidosis *AJNR* 1988: 9:733-39.