

11227

183



**Universidad Nacional Autónoma
de México**

**División de Estudios Superiores
Facultad de Medicina
Hospital Español**



**CETOACIDOSIS DIABETICA Y COMA HIPEROSMOLAR
HIPERGLICEMICO NO CETOTICO**

Tesis Profesional

ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

DR. ISAAC RAFFOUL COHEN

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002



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.

ES A LAS POSIBILIDADES DEL HOMBRE
A LO QUE DEBEMOS NUESTRA LEALTAD
ENTERA.

BERTRAND RUSSELL

A MIS PADRES CARLOS Y ADELA
POR SU ESTIMULO, EJEMPLO,
DEDICACION Y CARIÑO.

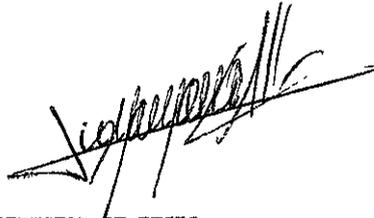
A MI ESPOSA MIRIAM
A MIS HIJOS ADELA Y CARLOS
POR SU COMPRESION, CONFIANZA,
MOTIVACION Y AMOR.

A MIS HERMANAS
SARA, ROSA, SUSI Y VICKY
POR SU APOYO Y AMISTAD.

A MIS MAESTROS,
POR SU PACIENCIA Y ENSEÑANZAS.

A TODOS ELLOS GRACIAS...
POR SER LO QUE YO SOY

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



DIRECTOR DE TESIS
Y AUTORIZADA POR:

DR. FRANCISCO MANZANO ALBA.
Jefe del Servicio y del
Curso de Especializacion
de Medicina Interna .
Hospital Espanol.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I. C E T O A C I D O S I S D I A B E T I C A .

I:1 DEFINICION: Diabetes mellitus descompensada que reune las siguientes características:

- A. Hiperglicemia.
- B. Acidosis metabólica con pH menor de 7.30.
- C. Aniones no identificados elevados.
- D. Elevación de cuerpos cetónicos en PLASMA.
 - 1. Betahidroxibutírico (NO DA ACETEST POSITIVO).
 - 2. Acetoacetato (DA ACETEST POSITIVO).
 - 3. Olor acetónico en la respiración.
- E. Bicarbonato sérico menor de 12 mEq/lt.

I:2 CASOS ESTUDIADOS: Se revisarán los casos tratados en la U.T.I. que reunieron las características mencionadas en la definición excepto el inciso D, ya que solamente en 2 casos se hizo esta determinación. Diez pacientes reunieron estas características. Un paciente tuvo 3 ataques de cetoacidosis.

La edad de los pacientes fue de 15 a 73 años con una media de 43 - años, 6 pacientes del sexo masculino y 4 del sexo femenino. La duración de la diabetes previo al brote de cetoacidosis fué de reciente instalación (motivo de su ingreso, secundario a pancreatitis) - hasta 12 años, con una media de 6.2 años.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2)

TABLA No. 1

FACTORES PRECIPITANTES DE LA CETOACIDOSIS

I. INFECCIOSOS:		4
A. Vías respiratorias altas	1	
B. Infección urinaria y/o pielonefritis	2	
C. Gastroenteritis	1	
II. TRATAMIENTO INADECUADO:		7
A. Suspendió insulina	3	
B. Mal control con hipoglicemiantes orales	1	
C. Mal manejo de resistencia a la insulina	3	
III. PANCREATITIS:		1
	TOTAL	12

En la Tabla No. 1 se indican las causas que se considerarán como factores precipitantes de la cetoacidosis. Es de hacer notar que la causa principal fue un defecto en el tratamiento, como es el suspender la insulina o por falta de reconocimiento de resistencia a la insulina en un paciente que tuvo 3 ingresos al hospital en el lapso de 2 meses por cetoacidosis. Las infecciones ocuparon el segundo lugar. La otra causa fue una pancreatitis aguda.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA No. 2

PROMEDIO DE PARAMETROS EN ADMISION A U.T.I.

Glicemia (mg%)	729.4
Osmolaridad medida (mOsm/l)	355.1
Osmolaridad calculada (mOsm/l)	337.7
pH arterial	7.07
pCO2 (mmHg)	13.3
Bicarbonato (mEq/l)	4.37
Diferencia de aniones (mEq/l)	21.5

La glicemia varió de 465 mg% hasta 1104 mg% con un promedio de 729.4 mg%. La osmolaridad medida promedio fue de 355.1 mOsm/l comparada a 337.7 mOsm/l de la calculada, quizá porque se habían ya iniciado tratamientos antes de su admisión con la presencia de osmoles "Iatrogénicos". La osmolaridad medida varió de 310 hasta 392 y la calculada de 312 a 355 mOsm/l. El pH arterial promedio fue de 7.07 (de 6.80 a 7.30) con un pCO2 de 13.3 mmHg (de 6 a 41 mmHg); el bicarbonato promedio de 4.37 mEq/l (de 0 a 13 mEq/l); la diferencia de aniones promedio fue de 21.5 mEq/l (de 11 a 36 mEq/l). Todo ello indica que se trataba de acidosis metabólicas severas con aniones indeterminados aumentados excepto en 3 casos en que al calcularlo tomando como base el bicarbonato medido en el laboratorio se encontraban normales pero usando el bicarbonato calculado de acuerdo a pH y a pCO2 se encontraba elevado. Asumamos que todos ellos no tenían otro tipo de acidosis metabólica de aniones elevados ya que solo en un caso se midió acetona en plasma a diferentes diluciones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA No. 3

VALORES PROMEDIO EN ADMISION A U.T.I.

HEMATOCRITO	43.8
LEUCOCITOS por mm ³	17,461
NITROGENO UREA mg%	99.3
CREATININA mg%	3.47
RELACION N.U./CREAT.	28

Es muy frecuente encontrar leucocitosis en pacientes con cetoacidosis; el promedio de leucocitos fue de 17,461 por mm³. Solamente un paciente tuvo 8,600 y el resto de ellos varió entre 11,000 y 26,000 por mm³. Un buen número de ellos se normalizó al ceder la cetoacidosis y en los que permanecieron elevados se encontró un padecimiento asociado que fue el causante de dicha elevación. La mayoría de los pacientes tuvieron creatinina y nitrógeno urea elevados con una diferencia de N.U./Creatinina elevada a - 28.6.

TABLA No. 4

RESUMEN DE TRATAMIENTO EN LAS PRIMERAS 24 HRS.

INSULINA ADMINISTRADA (unidades)	513
BICARBONATO ADMINISTRADO (mEq)	231
LIQUIDOS ADMINISTRADOS (ml)	6,533
KCL ADMINISTRADO (mEq/l)	105.8

En la Tabla No. 4 se indican los valores promedio globales de administración de medicamentos durante las primeras 24 horas. La cantidad de insulina promedio fue de 513 U., con variaciones de 42 a 1,750 U. La -

7 TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cantidad promedio de bicarbonato administrado fue de 231 mEq con variaciones de 0 a 570 mEq. Los líquidos parenterales promedio administrados fue de 6,533 c.c. con variaciones de 4,400 c.c. hasta 9,350 c.c. La cantidad promedio de KCl administrado fue de 105.8 mEq con variaciones de 10 mEq hasta 200 mEq.

TABLA No. 5

COMPLICACIONES DURANTE LAS PRIMERAS 24 HORAS DE TRATAMIENTO.

HIPOKALEMIA	91.6%
K SERICO ENTRE 3.3 y 3.5 mEq/l	18%
K SERICO MENOR DE 3.3 mEq/l	82%
TOTAL	100%
HIPOGLICEMIA (GLICEMIA de 65% o menor)	33.0%

La mayoría de los pacientes presentaron complicaciones, de ellas la más severa fue hipokalemia en 91.6% de casos, de los cuales el 82% fue con cifras de 3.2 mEq/l o menores. La tercera parte de los pacientes presentaron hipoglicemia en el curso de las primeras 24 horas del tratamiento.

PUNTOS DE IMPORTANCIA EN EL TRATAMIENTO PARA CETOACIDOSIS DIABETICA:

1. DETERMINACION DE GLICEMIA, pH Y ANIONES INDETERMINADOS.
2. DETERMINACION DE ACETONA EN PLASMA A DIFERENTES DILUCIONES:
 - A. Sin diluir (concentración del 100%)
 - B. Diluido a la mitad (concentración del 50%)

- C. Diluido a la cuarta parte (concentración del 25%)
- D. Diluido a la octava parte (concentración al 12.5%)
- 3. LIQUIDOS de preferencia solución salina.
- 4. POTASIO se administra tempranamente sobretodo cuándo se utiliza tam-
bién bicarbonato.
- 5. BICARBONATO solamente cuándo el pH arterial es menor de 7.20.
- 6. INSULINA administrarla según acetona en plasma o bien vía intramuscu-
lar cada hora. Deberá utilizarse insulina de acción rápida (simple o
cristalina).

II. C O M A H I P E R O S M O L A R H I P E R G L I C E M I C O N O
C E T O T I C O .

II:1 DEFINICION: Diabetes mellitus descompensada que reúne las siguien-
tes características:

- A. Hiperglicemia muy marcada
- B. pH arterial por arriba de 7.30
- C. Hiperosmolaridad plasmática (mayor de 340 mOsm)
- D. Mínima acetona en plasma (1 o 2 cruces en plasma sin diluir)
- E. Estado de somnolencia, estupor o coma
- F. Na sérico normal o elevado
- G. Deshidratación extrema

II:2 CASOS ESTUDIADOS:

Se revisarán 10 casos que reunían las siguientes características:

- A. Estado de conciencia alterado (somnolencia → coma)

9

<p>TESIS CON FALLA DE ORIGEN</p>

- B. Glicemia de 700 mg% o mayor
- C. pH arterial de 7.30 o mayor
- D. Mínima acetonuria (menor de 3 +)
- E. Osmolaridad plasmática por arriba de 330 mOsm/l
- F. Solamente 5 casos tenían Na sérico de 136 mEq/l o más, el resto por abajo de 135 mEq/l

TABLA No. 6

CARACTERISTICAS CLINICAS

EDAD	64 años
SEXO	4 femenino 6 masculino
DURACION DE DIABETES MELLITUS	8 años
ESTADO DE CONCIENCIA:	
Somnolencia	6
Estupor	3
Coma	1

TABLA No. 7

FACTORES PRECIPITANTES DEL COMA HIPEROSMOLAR

TRATAMIENTO IRREGULAR	6
(incluye 2 de reciente instalación)	
GASTROENTERITIS	1

SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO	1
PANCREATECTOMIA TOTAL	1
PANCREATECTOMIA PARCIAL (60%)	1

A diferencia de los casos de cetoacidosis, la mayoría de los pacientes con coma hiperosmolar hiperglicémico no cetótico son pacientes con diabetes mellitus de tipo adulto, con un control irregular por tiempo prolongado sin desarrollar cetoacidosis.

TABLA No. 8

PROMEDIO DE PARAMETROS EN ADMISION A U.T.I.

Glicemia (mg%)	949
Osmolaridad medida (mOsm/l)	352
Osmolaridad calculada (mOsm/l)	357
pH arterial	7.41
pCO ₂ arterial (mmHg)	28.6
Bicarbonato (mEq/l)	19.32
Diferencia de aniones (mEq/l)	13.58
Na sérico (mEq/l)	129.8

Las cifras de glicemia son elevadas con un promedio de 949 con variación de 700 a 1,572 mg%; osmolaridades elevadas, el promedio fue 352 - medida y 357 calculada, con variaciones de 306 a 422 mOsm/l; ausencia de cetoacidosis con pH arterial promedio de 7.41 y variaciones de 7.30 a 7.52 y promedio de bicarbonato de 19.32 mEq/l con variaciones de 12 -

11 TESIS CON FALLA DE ORIGEN

a 28.4 mEq/l. Diferencia de aniones promedio de 13.58 con variaciones de 3.9 a 24.5 mEq/l. El sodio sérico promedio fué de 129.8 con variaciones de 104 a 140 mEq/l.

TABLA No. 9

VALORES PROMEDIO EN ADMISION A U.T.I.

Hematócrito (mm)	40.5
Leucocitos (por mm ³)	16,766
N. de urea (mg%)	120.19
Creatinina (mg%)	4.26
Relación N.U./Creat.	28

Como en cetoacidosis diabética, en coma hiperosmolar hiperglicémico no cetótico también se encuentra leucocitosis y elevación desproporcionada de nitrógeno de urea en relación a creatinina secundaria a deshidratación.

TABLA No. 10

RESUMEN DE TRATAMIENTO EN LAS PRIMERAS 24 HRS.

Insulina (unidades)	280
KCl (mEq)	63.5
Líquidos (ml)	4,726
Bicarbonato (mEq)	4.4

12

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

La insulina administrada promedio fué de 208 unidades con variaciones de 45 a 846 unidades. La cantidad de bicarbonato promedio administrado fué de 4.4 mEq, ya que solo un paciente fué quien lo recibió, teniendo un pH a su admisión de 7.30, administrándole 44 mEq. El promedio de líquidos administrado fué de 4,726 lt, con variaciones de 2,975 a 13,600 ml.

TABLA No. 11

COMPLICACIONES DURANTE LAS PRIMERAS 24 HORAS DE TRATAMIENTO

HIPOKALEMIA	50%
K sérico entre 3.3 y 3.5 mEq/l	20%
K sérico menor de 3.3 mEq/l	80%
TOTAL	100%
HIPOGLICEMIA	80%
(glicemia menor de 65 mg%)	

La mortalidad fue de 30% de los casos.

PUNTOS DE IMPORTANCIA EN EL TRATAMIENTO DE COMA HIPOSMOLAR HIPERGLICEMICO NO CETOICO:

1. Distinguir entre:
 - A. Hiperglicemia severa sin cetoacidosis y sin coma.
 - B. Coma hiperglicémico hiperosmolar no cetoico.
2. El punto más importante en el tratamiento es la administración de líquidos de preferencia hipotónicos cuando el Na sérico de ingreso es mayor de 140 mEq/l. La administración de líquidos hipotónicos cuando

- el Na sérico sea normal (135-140 mEq/l) no es recomendable.
3. La administración de KCl tempranamente es tan importante como en el - tratamiento de cetoacidosis para evitar hipokalemia que comprometa la vida.
 4. La dosis de insulina tiende a ser menor que en cetoacidosis diabética teniendo presente que o se dan dosis suficientes tempranamente o bien por vía intramuscular dosis bajas cada hora. No es recomendable es- tar repitiendo dosis altas a intervalos de 1 a 3 horas porque se indu ce hipoglicemia severa.
 5. El coma hiperosmolar hiperglicémico no cetótico tiene una mortalidad cercana al 50%.
 6. Algunos estudios incluyen hiperglicemias severas sin coma y por ello la mortalidad en esas series aparece menor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REVISIÓN DE LA LITERATURA

DIABETES MELLITUS

GENERALIDADES:

Es conocida la importancia de la diabetes mellitus dada su alta prevalencia. Se ha estimado que hay 200 millones de diabéticos en el mundo. Después de la obesidad y los desordenes tiroideos, es el tercer más común desorden metabólico.

La diabetes mellitus consiste en un componente metabólico y vascular, los cuales están probablemente interrelacionados. El síndrome metabólico está caracterizado por una elevación inapropiada del nivel de glucosa sanguínea asociada con alteraciones en el metabolismo de lípidos y proteínas, por la cual una carencia relativa o absoluta de insulina es responsable. Su más severa manifestación es la cetoacidosis diabética. El síndrome vascular consiste en una acelerada aterosclerosis inespecífica y una más específica microangiopatía particularmente afectando los ojos y el riñón. Entonces, gangrena en los pies, enfermedad cardíaca aterosclerótica, ceguera y uremia son las más frecuentes manifestaciones del síndrome vascular. Por esta razón, el pronóstico a largo plazo de la diabetes severa no es brillante, principalmente si es del tipo juvenil. Estadísticamente la diabetes no solo afronta una disminución en la expectativa de vida sino también la siempre presente posibilidad de complicaciones incapacitantes. No obstante, algunos pacientes con diabetes están muy bien por muchas décadas.

Entonces, podemos definir a la diabetes mellitus como un trastorno crónico del metabolismo de los carbohidratos caracterizado por hiperglicemia. La glucosuria resultante, así como las alteraciones, probabemen

15 TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

te secundarias, del metabolismo de las proteínas y grasas, conducen a - poliuria y en los casos graves a cetoacidosis, deshidratación, coma y - muerte. Se admite, en general, que este trastorno metabólico resulta de una deficiencia relativa o absoluta de insulina. La predisposición a la enfermedad es hereditaria, si bien aún se desconoce la naturaleza misma del trastorno genético.

En vista de que la diabetes mellitus, es considerada como un padeci- miento hereditario, crónico, con alteraciones metabólicas de los hidra- tos de carbono, lípidos y proteínas, o sea, la diabetes es una condición crónica del metabolismo intermedio que comprende a los carbohidratos, - proteínas y grasas con activación de los mecanismos compensadores que in- volucran a otras glándulas de secreción interna, con lo que se completa el desajuste de todas las fases del metabolismo debidas, fundamentalmen- te, a una deficiencia relativa o absoluta de la acción de la insulina. Cumple por lo tanto, con los factores productores de la aterosclerosis. Es posible que desde las etapas iniciales de la diabetes, la ateroscle- rosis se inicie de manera paulatina y, a largo plazo, se convierta en la causa más frecuente de muerte en este tipo de pacientes. La aparición - de las complicaciones vasculares de la diabetes son constantes y podrían ser secundarias a:

- 1) hiperglicemia y deficiente control de la diabetes
- 2) hipersecreción de hormona de crecimiento
- 3) alteraciones en el metabolismo de los lípidos o de los mucopolisacá- ridos.

HISTORIA:

La diabetes es conocida desde la antigüedad. Los chinos en el si-

16



glo VII mencionaban un síndrome de polifagia, polidipsia y poliuria. Arateus la describió y le dió su nombre, que en griego significa "correr a través de un sifón". (70 a.c.).

En el siglo XVI, Paracelsus notó al estudiar la química de la orina del diabético que dejaba un abundante sedimento, pero confundió el azúcar con la sal. En el siglo XVII, Thomas Willis hizo mención del carácter dulce de la orina del diabético "como si estuviera impregnada de miel o de azúcar" (mellitus), esto condujo 29 años más tarde a enfocar una dieta racional, introducida por Rollo. Además en este siglo Helmont observó la presencia de lipemia en un diabético.

En 1686, Morton notó el carácter hereditario de la diabetes, y en 1859, Claude Bernard demostró claramente el elevado contenido de glucosa de la sangre del diabético y consideró la hiperglicemia como el signo cardinal del padecimiento.

En 1869, Langerhaus, aún estudiante de medicina, describió en el páncreas las formaciones celulares en islote que ahora llevan su nombre. En 1874, Kussmaul caracterizó el hambre de aire y el trabajo respiratorio del paciente en coma respiratorio.

La cuidadosa labor de clínicos tales como Rouchardt, Kussmaul, Von Noorden, Naunyn, Allen y Joslin, permitió valorar el éxito terapéutico de la dieta. Von Mering y Minkowski llevaron a cabo en 1889 sus clásicos experimentos en los que demostraron que la extirpación del páncreas en el perro producía diabetes mellitus. Sin embargo, tomó más de 30 años, para que en 1921, Banting, Best y Macleod prepararan de perros, a quienes previamente se les había ligado el conducto pancreático, un extracto pancreático capaz de producir un descenso del nivel de glucosa en sangre.

17

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Collip, trabajando con este grupo, logró la eliminación de las sustancias tóxicas y la concentración del principio activo, la insulina. Hagedorn, en 1939, hizo el descubrimiento de que la acción de la insulina podía prolongarse mediante su combinación con protámina, facilitándose enormemente el manejo de los enfermos diabéticos. En 1953, Sanger de terminó la estructura química de la insulina en el buey. En 1960, Nicol y Smith describieron la estructura química de la insulina humana, la unidad básica conteniendo dos cadenas polipeptídicas unidas por un puente - disulfuro.

En 1964, Katsoyannis en Estados Unidos y Zahn en Alemania, completarón las síntesis de ambas, las cadenas A y B de insulina y han sido combinadas ambas cadenas dentro del material activo biológicamente. En — 1967, Steiner describió una larga molecula "proinsulina" la cuál mostraba solamente pequeña actividad biológica. Es convertida por acción enzimática dentro de la más pequeña insulina activa biologicamente. Los traabajos experimentales de Laubatières en Francia y el descubrimiento accidental de la acción hipoglicemiante de la carbutamida por Frank y Fuchs en Alemania, en 1955, iniciaron el uso de agentes hipoglicemiantes orales del tipo de la sulfonilurea.

Recientemente, la vida media segura de estos agentes orales ha sido puesto en duda.

CLASIFICACION:

Es útil clasificar a los pacientes diabéticos no sólo de acuerdo al tipo de diabetes, sino también de acuerdo a la etapa presente de descom-

18



pensación de carbohidratos. La última implica si la progresión o regresión de una etapa a la siguiente ocurre, la cual puede ser muy rápida, - lenta o nunca tener lugar.

Las siguientes etapas de diabetes son casi universalmente aceptadas:

- a) Diabetes clínica: Esta es una diabetes franca ya sea del tipo propenso a la cetosis (juvenil) o del tipo resistente a la cetosis (adulto). Los niveles de glucosa en ayunas y al azar están definitivamente elevados; los síntomas relacionados con hipoglicemia y glucosuria usualmente pueden estar presentes.
- b) Diabetes química o asintomática: Los niveles de glicemia en ayunas - usualmente son normales, pero el nivel post-prandial esta frecuentemente elevado. El resultado de la curva de tolerancia a la glucosa, oral o intravenosa, en ausencia de stress, es claramente anormal. No hay síntomas francos de diabetes. Si es observado en niños esta etapa es usualmente de corta duración, progresando rápidamente a diabetes clínica. Hay sin embargo, un pequeño grupo de asintomáticos, jóvenes, niños diabéticos no obesos, en los cuales esta condición parece permanecer estacionaria por años, y algunos pacientes nunca progresan más allá. A pesar de esto, la angiopatía diabética puede estar presente.
- c) Diabetes latente o tensional: Presente en personas que actualmente - tienen una curva de tolerancia a la glucosa normal, pero que es conocido, que han sido diabéticos en algún tiempo previo (durante embarazo, durante infección, cuando estaban obesos o bajo tensión como en accidente vascular cerebral, infarto del miocardio, quemaduras extensas o endocrinopatías). La etapa del paciente con tal intolerancia -

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

a carbohidratos temporal debe ser observada estrechamente, particularmente cuándo hay una historia familiar de diabetes.

- d) Diabetes potencial o prediabetes: Es un termino conceptual, un diagnóstico retrospectivo, aplicado al período de tiempo que precede cualquier intolerancia a la glucosa. Por definición este estado no puede ser diagnosticado con seguridad en la etapa común de nuestros conocimientos. El término ha sido usado en referencia a gemelos idénticos no diabéticos de un paciente diabético y en el vástago de dos padres diabéticos.

Para los tipos de diabetes, la siguiente clasificación etiológica puede ser usada:

- a) Diabetes genética (hereditaria, idiopática, primaria, esencial), subdividida de acuerdo a la edad de presentación y/o severidad en diabetes tipo juvenil y del adulto.
- b) Diabetes pancreática, en la cual la intolerancia a carbohidratos puede ser atribuida directamente a destrucción de los islotes pancreáticos por inflamación crónica, carcinoma, hemocromatosis o extracción quirúrgica.
- c) Diabetes endócrina, en la cual la diabetes esta asociada con endocrinopatías tales como hiperpituitarismo (acromegalia, basofilismo), hipertiroidismo, hiperadrenalismo (síndrome de Cushing, aldosteronismo primario, feocromocitoma), y tumor de las células del islote pancreático del tipo de células A. Bajo esta categoría puede también estar incluido diabetes gestacional y varios tipos de diabetes tensional.
- d) Diabetes iatrogénica, precipitada por la administración de corticoesteroides, ciertos diuréticos del tipo de las benzotiadiazinas, y posi

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

blemente también por combinación de estrogenos-progesterona, etc.

Ahora bien, los tipos de diabetes según la patofisiología pueden resurirse de la siguiente manera:

- La insulina falta absolutamente en esas formas de diabetes secundaria en las cuales la destrucción o extracción del páncreas ha tenido lugar. Similarmen- te la presentación de la diabetes clínica juvenil se caracteriza por deficiencia de insulina. Uno encuentra esencialmen- te insulina pancreática no extractable, no responde a hipoglicemian- tes orales del tipo de las sulfonilureas, una marcada tendencia a la cetoacidosis y por lo tanto dependencia de insulina exógena para so- brevivir. Se asume que la diabetes en el niño empieza cuando la pro- ducción pancreática de insulina declina. Sin embargo, esto no siem- pre es irreversible, por lo menos un tercio de todos los diabéticos juveniles desarrollarán una fase de remisión, usualmente en 3 meses después de la presentación aguda de la enfermedad. Si se presenta, - la remisión puede tardar de muchos días a muchos meses, raramente ex- cede un año. A menudo durante tal remisión el tratamiento con insuli- na no es necesario y el resultado de la curva de tolerancia a la glu- cosa puede ser normal. No obstante, después de esta remisión el dia- bético juvenil progresa rápidamente a un estado de deficiencia total de insulina.
- El paciente con diabetes de presentación en la madurez desarrolla su enfermedad considerablemente más lenta. En etapa temprana, puede no presentar síntomas y el diagnóstico es sospechado al descubrir glice- mias elevadas uno o dos horas post-prandiales. La medición de insuli- na sérica puede indicar cercanía a niveles normales en ayunas; sin em

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

bargo, la respuesta de la insulina o la administración de glucosa es anormal en que es tardada. Esta es responsable de la elevación de la glicemia una a dos horas post-prandiales. Como la insulina liberada aumenta con la elevación de glucosa sanguínea, la glucosa sanguínea declina; con una liberación de cantidades excesivas de insulina, los niveles de glucosa sanguínea pueden caer precipitadamente, provocando los síntomas de hipoglicemia reactiva entre la tercera y la quinta hora post-prandial. Como la enfermedad progresa ulteriormente, la insulina liberada llega a ser menos pronunciada y los episodios de hipoglicemia reactiva tienden a desaparecer; finalmente la cantidad de insulina circulante es insuficiente para retornar la glucosa sanguínea a niveles normales entre comidas. En la presentación de la diabetes del adulto la reserva de insulina pancreática está disminuida pero raramente totalmente ausente. Entonces la incidencia de cetoacidosis diabéticas es poco común.

CONCEPTOS SOBRE LA INSULINA:

La insulina es una hormona anabólica que se sintetiza en las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas, y de peso molecular aproximadamente 6,000. Cuando se administra por vía oral es destruida por la tripsina y la quimotripsina a nivel intestinal, por lo que únicamente se debe aplicar por vía parenteral.

La insulina se encuentra constituida por dos cadenas de aminoácidos; la cadena A o glicina (posee el aminoácido glicina en un extremo) y la cadena B o fenilalanina (posee el aminoácido fenilalanina en un extremo),

con 30 y 21 aminoácidos respectivamente. La insulina tiene tres puentes de disulfuro, dos intermoleculares entre ambas cadenas y uno intermolecular en la cadena B. Los puentes de azufre son esenciales, porque la ruptura de dicho enlace por reducción suprime la actividad de la hormona.

Dentro del organismo se encuentran tres formas de insulina; insulina de reserva, dentro de las células beta del páncreas en forma inactiva; la insulina libre sérica, que es activa; y la insulina unida a las proteínas plasmáticas, inactiva.

En los diabéticos la formación de glucosa en el hígado y en los músculos como el consumo de la glucosa por los tejidos y su conversión en grasas está disminuida, por lo que su formación será a partir de proteínas o "gluconeogénesis". La insulina facilita la utilización de la glucosa y su transformación en grasas, "acción lipogénica", e inhibe la degradación de las proteínas.

Al restablecerse el metabolismo hidrocarbonado, se detiene la movilización de las grasas y con ello la formación de cuerpos cetónicos. La insulina tiene la capacidad para mantener en ciertos límites la glucosa en el plasma, hace disminuir la cetonemia, desaparece la cetonuria, con ello la acidosis y la reserva alcalina alcanzan sus valores normales.

Más del 95% de los diabéticos tienen dos tipos de anormalidades en el metabolismo de los carbohidratos caracterizados por la falta de liberación de insulina en cantidades suficientes y ausencia de inhibición en la liberación de glucagón. Ambos trastornos tienden a producir hiperglicemia y crear un estado catabólico general. Este trastorno metabólico no puede ser restablecido rápidamente a la normalidad mediante la administración de insulina a pesar de que ésta puede prevenir la cetoacido-

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

sis y prolongar la vida.

En el diabético hay formación excesiva de glucosa a partir de aminoácidos, por aumento del catabólismo proteico, lo que conduce a un balance nitrogenado negativo que se traduce clínicamente en pérdida de peso corporal.

En pacientes pancreatomizados, la diabetes se controla con pequeñas dosis de insulina, que varían de 30 a 40 UI en 24 horas, administradas por vía subcutánea. Pero en la diabetes de otra etiología, se requieren dosis altas o en ocasiones masivas de insulina para tener un control de la glicemia.

Los estudios de Borson y Yalow anotaron la presencia de hiperinsulinemia en adultos obesos, pero posteriormente se comprobó que era más aparente que real, si se consideran el peso y el nivel de glicemia equivalente. La obesidad siempre va precedida de insulinismo (mas del 80%) y de una marcada resistencia de esta hormona en los tejidos efectores, como hígado, músculos y tejido adiposo. Por esto se considera a la obesidad como un factor diabetógeno, debido a la resistencia de la insulina, lo que ocasiona hipertrofia y finalmente atrofia de las células beta de los islotes de Langerhans.

La insulina administrada por vía oral se destruye en el tracto gastrointestinal por acción enzimática, que impide totalmente su absorción. Administrada por vía parenteral se capta adecuadamente, pero la velocidad de absorción depende de la solubilidad de la insulina utilizada. La insulina aplicada por vía subcutánea al absorberse pasa al torrente circulatorio, y al igual que la insulina endógena, se encuentra en dos formas: a) forma libre y b) combinada con las globulinas beta y gamma del plasma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Parte de la insulina sérica pasa a los tejidos, para fijarse en los músculos, hígado, riñón y tejido adiposo. La insulina es destruida casi en su totalidad por enzimas proteolíticas, denominadas insulinasas, las cuales se localizan preferentemente en el hígado y el riñón. Toda la insulina endógena o exógena que no se destruye en estos órganos se excreta por la orina.

INTOXICACION:

Los trastornos alérgicos como la urticaria, el edema, la rubefacción local, el edema angioneurótico y los accesos asmáticos, son relativamente frecuentes cuando se administra insulina exógena. Se producen estos trastornos alérgicos debido a los materiales proteínicos de la insulina de acción prolongada generalmente, siendo poco frecuente su presentación cuando se aplica insulina simple. La aplicación de insulina en el mismo sitio puede producir reacción en el tejido celular graso, como hipertrofia (lipomatosis) o atrofia (lipodistrofia). El edema insulínico se hace manifiesto en la cara y en los miembros, pero tienden a desaparecer espontáneamente a las dos o tres semanas de iniciado el tratamiento y su origen es desconocido en la actualidad. La presbicia insulínica (pérdida de la acomodación ocular) dura hasta varias semanas y su causa también es desconocida. La insulina se considera como un arma de dos filos, sea cual sea el cuidado con el cual se prescribe y depende de la dosis administrada, de la dieta y de la actividad físico-mental del enfermo. Su empleo siempre lleva el riesgo de producir hipoglicemia, siendo más frecuente y grave en los ancianos. Durante el descenso de azúcar en el plasma se produce una descarga simpática, que se caracteriza por vaso—

constricción taquicardia y tendencia a las taquiarritmias ectópicas. Los trastornos hemodinámicos sobre el corazón pueden ocasionar isquemia del miocardio, incluso infartos y muerte repentina. Todas estas alteraciones ocasionan aporte deficiente de glucosa al cerebro, por lo que se puede producir isquemia focal y reducción del umbral para las convulsiones.

En los ancianos con síndrome mental orgánico mínimo o moderado, pueden olvidar la ingestión de alimentos o no ingerirlos a un horario determinado y producirse hipoglicemia que puede ser mortal.

GLUCAGON:

El glucagon es un componente polipeptido, constituido por una cadena de aminoácidos parecida a la insulina y se sintetiza en las células alfa de los islotes pancreáticos.

La concentración de glucagon aumenta durante el ayuno y alcanza su máximo nivel al tercer día, para después permanecer en cifras estables. El glucagon produce alza de la glucosa sérica, favorece la glucogenólisis, estimula la gluconeogénesis o conserva la utilización de glucosa. El glucagon activa la fosforilación hepática, que inicia la glucogenólisis, pero este efecto tiene poco valor, porque una vez que se han agotado las reservas de glucógeno no actuaría. De ahí que se piense que el mecanismo más importante del glucagon consiste en que la utilización de glucosa disminuye, como resultado del aumento de la generación de un combustible alternativo. Hay datos que demuestran que el glucagon fomenta la formación de cetonas. Tal efecto ocurre con concentraciones fisiológicas de glucagon y podría ser el factor más importante para la conservación -

tar la disponibilidad y la utilización de combustible derivado de las -
grasas.

SOMATOSTATINA:

Es un tetradecapeptido encontrado primeramente en el hipotálamo y -
que inhibe la hormona del crecimiento. Posteriormente se demostró su -
presencia en diversas áreas del sistema nervioso central, en las células
D del páncreas, estómago y la zona proximal del intestino delgado. La -
somatostatina inhibe la secreción de insulina, glucagon, tirotrópina, -
pancreocimina, secretina, motilina, gastrina y modificaciones de las fun-
ciones exócrinas y otras funciones menos específicas de origen gastroin-
testinal. La somatostatina inhibe la producción de glucagon e insulina
por actuar directamente sobre las células A y B del páncreas. Se encuen-
tra reducida la producción basal de insulina y la respuesta a todos los
secretágoros conocidos. La somatostatina interfiere en la captación de
calcio por parte de los islotes y aumenta el calcio y el potasio extra-
celular. Por lo que se considera a esta hormona como mediadora en la se-
creción de glucagon inducida por la glucosa, dado que la glucosa estimu-
la la secreción de somatostatina.

INDICACIONES DE LA INSULINA:

La insulina exógena esta indicada en la diabetes tipo 1 o insulino-
dependiente; cetoacidosis; coma hiperosmolar hiperglicémico; diabetes ti-
po 2 o adulta en individuos delgados con hiperglicemia de más de 300 mg%
y glucosurias masivas; diabetes tipo 2 en las que han fracasado las dro-

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

gas orales hipoglicemiantes; y situaciones en que la diabetes se complica con infecciones, cirugía y/o embarazo.

En las situaciones de stress, trauma o infecciones, se acentúan los trastornos metabólicos de los hidratos de carbono en los diabéticos, por lo que se suspenderán los hipoglicemiantes orales e insulina de acción intermedia y se reemplazará por insulina simple.

En individuos intervenidos quirúrgicamente con anestesia general, se aumentan los requerimientos de insulina simple el día de la intervención. Durante el acto quirúrgico se puede administrar 100 gramos de glucosa por vía venosa en una solución de glucosa al 5 o 10% y se pasará lentamente. Los requerimientos ulteriores de glucosa e insulina dependerán de las concentraciones séricas de la glucosa. Durante el postoperatorio se continuará el tratamiento a base de insulina simple, hasta que el paciente este en condiciones de seguir su tratamiento con insulina de acción intermedia o hipoglicemiantes.

TIPOS DE INSULINA:

En el mercado existen dos tipos de insulina, la simple y la de acción intermedia o prolongada. La insulina simple es una solución transparente y homogénea. Las demás presentaciones de la insulina son suspensiones lechosas y se precipitan al dejar el frasco en reposo. Para aplicar la insulina es preciso agitar suavemente el recipiente por unos segundos, hasta que tenga la suspensión un aspecto homogéneo para que cada partícula que se extraiga contenga la proporción adecuada de material activo. No se debe hacer la agitación violenta para evitar la formación de espuma y la cantidad extraída sea menor.

Si el precipitado tiene conglomerados granulares que no se difunden en la suspensión fácilmente o si se encuentran depósitos sólidos de cristales en las paredes del envase, no se deben emplear y se desechará la suspensión. Tampoco se administrará si hubiera expirado la fecha de caducidad del fármaco.

TIPOS MAS FRECUENTES DE INSULINA

TIPOS	ASPECTO	ACCION	DURACION DE EFECTOS	EFECTO MAXIMO	PROTEINAS
Simple	Claro	Rápida	5-7 horas	4 horas	No tiene
Lenta	Turbio	Intermedia	24-48 "	14 "	No tiene
NPH	Turbio	Intermedia	24-48 "	14 "	Protamina
Protamina (zinc)	Turbio	Prolongada	38 "	18 "	Protamina

Después de varios meses de insulino-terapia en todos los enfermos se demuestran anticuerpos para la insulina, pero estos no dificultan la regulación metabólica aunque pueden fomentar inestabilidad al actuar como reservorio de insulina y la que en un momento determinado pueda actuar ocasionando cuadros de hipoglucemia. Se presenta resistencia verdadera cuando las necesidades de insulina exceden de 2 UI/kg/día o más de 200 UI en adultos y en estas situaciones se tendrá que emplear corticosteroides por tiempo variable hasta que desaparezca esta resistencia. Los anticuerpos que causan alergia son de la clase IgE, en cambio, los IgA e IgM pueden causar resistencia. La resistencia verdadera a la insulina que exige la administración de dosis masivas en los niños es muy rara.

A continuación se señala un conjunto de reglas para la aplicación adecuada de insulina en enfermos diabéticos:

- Las escalas de las jeringas deben de ser fácilmente comprensibles para cualquier enfermo evitándose así errores en su dosificación.
- La única insulina que se emplea por vía venosa es la simple o cristalina. Los demás tipos solo se administran por vía subcutánea en las siguientes regiones: deltoidea, paredes laterales del abdomen, cara anterior de los muslos y regiones glúteas, o bien, por vía intramuscular.
- No inyectar insulina siempre en la misma región, porque se puede producir lipomatosis o lipodistrofia.
- La insulina no se adhiere al vidrio ni a los tubos de drenaje y se puede aplicar sin emplear albúmina o gelatina añadidas a la botella de la inyección. Para evitar algún problema de precipitación de la insulina, esta se deberá aplicar en una vena distinta de la usada para la administración de líquidos y electrolitos.
- Evitar que el enfermo se inyecte su propia insulina si tiene problemas visuales, músculo-esqueléticos o presente trastornos de la memoria, — por el peligro de reacción hipoglicemia.

La reacción de hipoglicemia ocurre en minutos a diferencia de la cetoadicidosis diabética que se desarrolla en horas o días. La secreción de catecolaminas produce temblor, sacudimiento, sudación, aprehensión y taquicardia. La glucopenia cerebral causa hambre, somnolencia, cambios bruscos en el estado de ánimo y de la personalidad, confusión mental, — convulsiones y coma. Si no se conoce que estos enfermos son diabéticos pueden ser fácilmente confundidos con enfermos histéricos, epilépticos o psicóticos.

Las causas que pueden desencadenar hipoglicemia en este tipo de enfermos son múltiples, pero las más frecuentes son las siguientes: error en la dosis de insulina, ingreso calórico inadecuado de alimento, ejerci

cio violento sin incremento del ingreso calórico, y durante la etapa de luna de miel en los diabéticos tipo 1 o insulino-dependientes.

CONTROL DEL DIABÉTICO:

Ante este imperativo y hasta que no se disponga de nuevas terapéuticas (tal vez utópicas y que, además, no resolverán todos los problemas: páncreas artificial, trasplante de islotes, etc, hay que procurar a toda costa que el diabético no presente variaciones importantes de su glucemia, en uno u otro sentido, utilizando los medios terapéuticos que tenemos a nuestro alcance. En efecto, muchas de estas descompensaciones se pueden evitar o al menos prevenir.

El carácter insulino-dependiente de la diabetes expone al enfermo tratado con insulina a variaciones en sus cifras de glucemia más importantes que en el caso del paciente no insulino-dependiente. Las causas de desequilibrio son sumamente variables y debemos considerar que, si bien la hiperglicemia es, sin lugar a dudas, perjudicial, la hipoglicemia tampoco es nada conveniente. En la práctica, las alteraciones de la glucemia pueden clasificarse en dos grandes grupos:

- 1) Secundarias a errores dietético-terapéuticos.
- 2) Secundarias a otras causas, como enfermedad o tratamiento intercurrentes.

I. ERRORES DIETÉTICOS Y TERAPÉUTICOS:

La glucemia de un diabético sometido a un tratamiento estricto puede experimentar un descenso si realiza una actividad física importante,

o un aumento si es mayor el aporte alimenticio.

Pero, en primer lugar, se impone definir cuáles son los criterios de vigilancia y de equilibrio.

I:1 CRITERIOS DE VIGILANCIA:

Todos los pacientes deben medirse las glucosurias fraccionadas. El control se lleva a cabo con la ayuda de comprimidos o tiras reactivas, - más prácticas pero menos fiables en caso de cetonuria intensa. La detección de acetona sólo es útil en caso de glucosuria alta.

La glicemia en ayunas, y la glicemia posprandial se controlan periódicamente. De vez en cuando, el propio enfermo puede realizar este control con una tira reactiva impregnada durante un minuto con una gota de sangre extraída del pulpejo de un dedo. El resultado es fiable, con un margen de hasta 200 mg/100 ml.

Este control alcanza su máximo valor en caso de sospecha de hipoglucemia o para controlar mejor y más finamente una base de descompensación poco explicable. Estudios recientes efectuados en grandes series de pacientes ponen de manifiesto que este tipo de control podría sustituir al basado principalmente en el estudio de la orina, habitual hasta ahora.

- A) - En primer lugar, el peso: un aumento excesivo de peso significa exceso de calorías y de hipoglicemiantes. Una pérdida de peso no deseada significa falta de insulina en el caso de diabetes insulino-dependiente o enfermedad intercurrente en enfermos diabéticos en general.
- Todos los signos funcionales, sobre todo si traducen el comienzo de alguna complicación, constituyen una señal indirecta de descompensación.
 - Los signos de hipoglicemia son variados (sudores, palpitaciones, taquicardia, alteraciones neurológicas diversas), pero suelen ser reite-

rativos en el mismo enfermo, por lo que deben ser bien estudiados para facilitar su reconocimiento. Hay que desconfiar de las hipoglicemias nocturnas subclínicas, porque dan lugar a una hiperglicemia espontánea de rebote, que se traducirá por una glucosuria engañosa en la siguiente fracción de orina.

B) - Estos criterios, recomendados en función del estado actual de nuestros conocimientos, no son válidos en enfermos que rechazan cualquier tipo de vigilancia, a causa, principalmente, de problemas psicológicos. En estos casos habrá que contentarse con un mínimo vital: reconocer las hipoglicemias, tratarlas y practicar los análisis pertinentes cuando "la cosa va mal".

- Una información exhaustiva sobre la enfermedad y su control y tratamiento debe ser facilitada al enfermo en el hospital o en su domicilio por su médico de cabecera. El enfermo es, con mucho, el principal responsable, en el mejor sentido de la palabra, de su estado de salud en el curso de esta enfermedad crónica, por lo que es indispensable que pueda disponer del máximo de información. Las asociaciones de diabéticos cumplen un gran cometido en este sentido.

I:2 CRITERIOS DE COMPENSACION:

Son fáciles de enunciar en teoría, dado que estan perfectamente definidos los objetivos ideales del tratamiento moderno de la diabetes: glucosuria negativa, glicemias en ayunas y posprandial normales, peso ideal estable, estado clínico normal y ausencia de crisis de hipoglicemia. En la práctica, resulta difícil no sólo cumplir estos objetivos con los medios con que disponemos actualmente, sino, sobretodo, valorar la compensación y admitirla como buena, en particular cuando se comparan unos enfermos con otros, incluso si la vigilancia ha sido rigurosa. La respues

te a este problema tal vez venga dada en el futuro por la determinación de la fracción de hemoglobina ligada a la glucosa.

I:3 PRINCIPALES ERRORES:

Algunos de ellos son más específicos de la diabetes insulino-dependiente.

- El enfermo debe comprender perfectamente que si no toma una comida o si la vómita, su glicemia se va a alzar, independientemente de que se inyecte o no su dosis de insulina (no existe prácticamente ningún caso en que esté justificada la supresión de la inyección), ya que es propio de la enfermedad el que pueda haber un aumento de la glicemia aún cuando el enfermo no haya ingerido alimento alguno.
- El hecho de que un diabético coma más, aumente su dosis de insulina y engorde no significa forzosamente que se encuentre mejor. El aumento sistemático de la dosis de insulina (y de las calorías), sin ir paulatinamente estableciendo estados compensados, es una de las causas más frecuentes de la diabetes denominada "inestable".
- Todo cambio de insulina a otro tipo, diferente en cuanto a su duración o a su mecanismo de acción, requiere una observación minuciosa y una serie de controles de difícil realización fuera del medio hospitalario, a no ser que el enfermo esté perfectamente informado. Hay que desconfiar igualmente de la insulina de distinta procedencia o adquirida, por ejemplo, durante un viaje, incluso en los casos en que se trate de una insulina teóricamente similar.
- Cambio en las condiciones de vida: si se ha conseguido un control satisfactorio en el hospital, al volver el enfermo a su domicilio y a sus actividades normales, se recomienda reducir la posología anterior, con objeto de evitar que se produzca hipoglicemia. Cualquier esfuerzo fi-

sico previsible debe conducir a la misma actitud, mientras que un esfuerzo no previsto justifica el aumento de ingesta de hidratos de carbono. A la inversa, en caso de una actividad fortuita y prolongada, es de rigor que se produzca hiperglicemia.

- Lipodistrofias: en estos pacientes, la velocidad de reabsorción de la insulina en las zonas afectadas es irregular. También es variable, en el sentido de estar acelerada, en el grupo muscular cercano al punto de inyección, cuando dicho grupo trabaja mucho durante las horas siguientes: la reabsorción es muy rápida, por ejemplo, cuando, después de la inyección en el tejido subcutáneo del muslo, se realiza un esfuerzo prolongado de marcha.

Diabetes no insulino dependiente:

- En este caso predominan los errores dietéticos: no existe ningún método, ni siquiera los que tienen en cuenta incluso los problemas psicosociales y económicos o la "reeducación" alimenticia del enfermo y de su entorno familiar, que permita conseguir un porcentaje de éxitos superior al 10 por 100.
 - Los errores terapéuticos no deberían de existir, ya que el diabético con exceso de peso no necesita ninguna medicación antidiabética. Sin embargo, si el enfermo sigue tratamiento con hipoglicemiantes orales del tipo de la sulfonilurea y aumenta la dosis al aumentar la ingesta (lo cual no es lógico), acabará de modo inevitable, ganando peso.
- En lo que se refiere a las biguanidas, muchas veces inútiles también, su utilización puede provocar acidosis láctica, cuyos signos premonitores son: fatigabilidad y aparición de dolores musculares difusos, del tipo de calambres, a nivel de los miembros inferiores. Toda insuficiencia renal o riesgo de que se presente, cualquiera que sea su causa,

contraindico formalmente la administración de biguanidas.

II. CAUSAS INTERCURRENTES:

A) Enfermedades:

1. Stross: Cuando un diabético tiene problemas, es fácil que su glicemia aumente. No ofrece ninguna duda el hecho de que la ansiedad, por ejemplo, induce a secretar sustancias hiperglicemiantes como el cortisol - inductor de la neoglucogénesis - y las catecolaminas, que aceleran la glucogenolisis.

Al igual que la mayoría de los trastornos psíquicos, la ansiedad tiene tendencia a facilitar los errores dietéticos, a partir, sobre todo, de una cierta bulimia, siendo entonces la hiperglicemia la consecuencia más habitual. Cabe también la posibilidad, aunque es menos frecuente, - que el diabético se automedique en exceso, con el consiguiente riesgo de hipoglicemia. El médico de cabecera deberá estar atento para ayudar a - su paciente en cuanto sospeche dificultades de este tipo.

2. Enfermedades intercurrentes: No tienen porqué provocar accidentes graves en el control de la diabetes, dado que tanto el médico como el paciente pueden prevenir sus efectos.

- Enfermedades infecciosas, microbianas o víricas, que afectan al aparato respiratorio, el árbol urinario o a la piel, y, en general, todas - las causas de fiebre.
- Enfermedades que aumentan la secreción de sustancias hiperglicemiantes:
 - Embarazo y síndrome premenstrual.
 - Hipertiroidismo.
 - Síndrome de Cushing (más raro).
- Enfermedades que destruyen el páncreas: cáncer de páncreas, que puede sospecharse en presencia de una hiperglicemia brutal de causa descono-

cida y pancreatitis aguda, causa rara de diabetes aguda.

- Enfermedades que disminuyen la glicemia:

. Insuficiencia renal crónica, que constituye una de las más graves complicaciones de la diabetes y puede disminuir la glicemia por dos mecanismos: provocando un déficit de insulina de origen renal y un aumento de la vida media de los medicamentos antidiabéticos administrados.

- Enfermedades que reducen la secreción de hiperglicemiantes:

. Panhipopituitarismo, que no es excepcional en pacientes de edad avanzada, con la consiguiente carencia, sobre todo, de cortisol y de hormona del crecimiento.

. Insuficiencia suprarrenal aislada.

. Citemos, por último, otras enfermedades responsables de una hipoglicemia orgánica:

. Tumores extrapancreáticos, insuficiencia hepatocelular grave y el raro insulinoma asociado a una diabetes.

B) Medicamentos:

1. Antagonistas, cuya administración puede descompensar o revelar una diabetes.

. Corticoesteroides:

Son a priori, peligrosos para todos los diabéticos, incluso en forma de inyecciones intraarticulares. En ocasiones, su utilización en forma de pomadas, cremas o colirios puede provocar alteraciones. Ahora — bien, hay ocasiones en que los corticoides pueden ser indispensables, admitiéndose entonces que pueden producir alteraciones a partir de ciertas dosis. Se impone, pues, prever un aumento circunstancial de las dosis de insulina y, en los casos de diabetes insulino-dependientes, considerar incluso la posibilidad de una insulino-terapia transitoria.

• Diuréticos tiazídicos:

Obstaculizan la acción de la insulina, probablemente por provocar depleción de potasio, siendo ello particularmente problemático, habida cuenta de la frecuencia con que coinciden hipertensión y diabetes. Los diuréticos que ahorran potasio no presentan este inconveniente.

• Estroprogestágenos:

Están clásicamente contraindicados en la mujer diabética, pero pueden no modificar la glucorregulación, en cuyo caso están autorizados — siempre que la diabetes esté bien compensada y que no exista ninguna otra contraindicación de fondo, fundamentalmente alteraciones en el metabolismo lipídico.

2. Administración o ingestión de hipoglicemiantes. También presentan inconvenientes:

• Alcohol:

Es, con mucho, el hipoglicemiante más peligroso: Al perturbar el aporte calórico bloquea la neoglucogénesis y es el máximo responsable, sobre todo en los pacientes bajo tratamiento hipoglicemiante, de los casos más graves, incluso mortales. El alcohol debe proscribirse, pues, al diabético, más aún que a cualquier otra persona.

• Betabloqueantes:

Se utilizan ampliamente, tanto en la hipertensión arterial como en el angor, enfermedades ambas que se dan con frecuencia en este tipo de enfermos. Aún no siendo directamente hipoglicemiantes, los betabloqueantes pueden prolongar un estado de hipoglicemia como consecuencia del papel que desempeña la adrenalina en el comienzo de la glucogenolisis. No se trata, ni mucho menos, de una contraindicación absoluta, pero es un efecto que debe ser conocido. Los betabloqueantes cardiosselectivos, no

poseen, al parecer, este efecto.

. Perhexilina:

Aparte de sus efectos secundarios más conocidos, la perhexilina sólo en contadísimos casos es responsable de una hipoglicemia.

. Aspirina:

Puede ser responsable de una hipoglicemia, pero sólo en caso de sobre dosificación o de insuficiencia renal que provoque una salicilemia anormalmente alta. La hipoglicemia se presenta entonces, en la mayoría de los casos, en un segundo plano, detrás de las alteraciones acidobásicas.

. Existen otros medicamentos que de forma excepcional (casi anecdótica) -- pueden producir hipoglicemia.

3. Interacciones farmacocinéticas: La introducción de un nuevo medicamento puede modificar el efecto del medicamento hipoglicemiante administrado con anterioridad, interviniendo en una etapa cualquiera del metabolismo de éste: bien en su fijación a las proteínas, bien a través de inducciones o inhibiciones enzimáticas, en general a nivel hepático, bien, por último a nivel de la eliminación renal. Las interacciones del primer tipo son -- las más frecuentes en el diabético: aumento del efecto hipoglicemiante de una sulfonilurea como consecuencia del desplazamiento producido por un nor molipemiente.

CONCLUSIONES:

La regulación de la glicemia es un fenómeno complejo que, en el sujeto normal, permite mantenerla dentro de unos límites comprendidos entre 0.60 y 1.60 g.

A la luz de los estudios que se han realizado en amplísimas series -- de observaciones clínicas y experimentales, el hecho de sobrepasar a menudo y durante mucho tiempo el citado límite superior constituye la cau--

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

sa principal de las complicaciones de la diabetes. El diabético, pues, debe estar compensado lo mejor posible, lo cual requiere una vigilancia diaria que sólo él puede garantizar plenamente.

La información del diabético se sobrentiende que ofrecida por su médico, constituye, pues, un imperativo absoluto. Ahora bien, al margen de esta observación, no hay que olvidar que podrían muy bien evitarse la mayoría de las diabetes grasas del adulto (las más frecuentes) y que este hecho concierne - y concernirá - a varios millones de personas. En este sentido, pues, la educación sanitaria y dietética, principalmente, debería iniciarse ya desde la escuela primaria.

COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

C E T O A C I D O S I S D I A B E T I C A

Antes de la utilización de la insulina, la cetoacidosis diabética - era una catástrofe fatal. En los 50 años en que el tratamiento con insulina ha sido usado, un progresivo decline en la mortalidad ha sido logrado a niveles comunes del 3-10%. A pesar de la notable mejoría en proporciones exitosas, todavía existen considerables controversias sobre el modo óptimo de tratamiento. Existen diferentes recomendaciones acerca del uso de "grandes" contra "pequeñas" dosis de insulina, el uso de soluciones salinas isotónicas mejor que soluciones hipotónicas, y la necesidad de administrar bicarbonato. Dos principios básicos son aplicables para cualquier enfoque terapéutico: 1) el éxito del tratamiento depende en gran medida de individualizar la terapia en lugar de una rígida adhesión

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

sa principal de las complicaciones de la diabetes. El diabético, pues, debe estar compensado lo mejor posible, lo cual requiere una vigilancia diaria que sólo él puede garantizar plenamente.

La información del diabético se sobrentiende que ofrecida por su médico, constituye, pues, un imperativo absoluto. Ahora bien, al margen de esta observación, no hay que olvidar que podrían muy bien evitarse la mayoría de las diabetes grasas del adulto (las más frecuentes) y que este hecho concierne - y concernirá - a varios millones de personas. En este sentido, pues, la educación sanitaria y dietética, principalmente, debería iniciarse ya desde la escuela primaria.

COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

C E T O A C I D O S I S D I A B E T I C A

Antes de la utilización de la insulina, la cetoacidosis diabética era una catástrofe fatal. En los 50 años en que el tratamiento con insulina ha sido usado, un progresivo decline en la mortalidad ha sido logrado a niveles comunes del 3-10%. A pesar de la notable mejoría en proporciones exitosas, todavía existen considerables controversias sobre el modo óptimo de tratamiento. Existen diferentes recomendaciones acerca del uso de "grandes" contra "pequeñas" dosis de insulina, el uso de soluciones salinas isotónicas mejor que soluciones hipotónicas, y la necesidad de administrar bicarbonato. Dos principios básicos son aplicables para cualquier enfoque terapéutico: 1) el éxito del tratamiento depende en gran medida de individualizar la terapia en lugar de una rígida adhesión

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

a un regimen predeterminado, y 2) diferencias entre los regimenes terapéuticos son probablemente menos importantes en determinar éxitos que el monitoreo cuidadoso y continuo de los datos clínicos y de laboratorio.

La cetoacidosis diabética es definida como una condición caracterizada por una deficiencia absoluta o relativa de insulina en la cual los ácidos cetónicos acumulados en sangre (generalmente niveles mayores de 7 mmoles/lit) tanto que causan una caída en el pH arterial a menos de 7.25 o una disminución en el bicarbonato sérico a menos de 10 mEq/lit, o ambos.

Entonces podemos decir, que la falta de insulina es la causa de la cetoacidosis diabética. El paciente puede tener: 1) diabetes no diagnosticada, 2) diabetes conocida pero falla para aumentar su dosis de insulina a pesar de pruebas urinarias pobres, o 3) diabetes conocida y sufrir de náusea y vómito por razonar que el no necesita su insulina diaria porque él no come. La omisión de la insulina probablemente constituye la causa singular más grande de la cetoacidosis diabética. Otras causas comunes son infección o infarto del miocardio.

FISIOPATOLOGIA:

El síndrome diabético esta caracterizado por una falta absoluta o relativa de insulina circulante. Se desarrolla como una consocuencia de un imbalance entre la producción de insulina y su liberación por un lado, y factores hormonales y tisulares, por otro lado.

El éxito que acompaña a la mayor parte de los tratamientos por insulina, o sus sustitutos, independientemente de la causa o tipo de diabetes,

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

indica el importante papel que desempeña la deficiencia absoluta o relativa de dicha hormona en la patogenia de la enfermedad. Cada vez hay mayores pruebas que apoyan la idea de una disfunción primaria en la excreción de insulina (Yalow y Berson), o de una baja en la eficiencia de la insulina (Bornstein, Taylor, Steinko y Cole.), que para la teoría de que el trastorno primario es una insuficiencia en la síntesis de la insulina.

Sin tomar en cuenta el tipo de diabetes, por definición, el signo cardinal es la hiperglicemia, frecuentemente asociada con glucosuria. La hiperglicemia tiene dos componentes: sobreproducción hepática y menor utilización periférica. El origen de la liberación de glucosa hepática y gluconeogénesis de aminoácidos y glicérol. La menor utilización de glucosa en los tejidos periféricos toma lugar principalmente en el tejido adiposo y músculo, ambos son insulino-sensitivos, y es atribuible a la falta de insulina circulante. El deterioro en la toma de glucosa por el músculo lleva a pérdida de glucógeno muscular y liberación de aminoácidos para la gluconeogénesis. El deterioro en la toma de glucosa por el tejido adiposo causa deterioro en la síntesis de triglicéridos. En adición, con la falta de insulina, ácidos grasos libres son liberados del tejido adiposo dentro del torrente sanguíneo. En el hígado, parte de los ácidos grasos son metabolizados a cuerpos cetónicos. Aunque, al último pueden ser utilizados por ciertos tejidos tales como músculo, ellos son formados en exceso en el diabético. Ellos se acumulan en la sangre y se derraman sobre el interior de la orina. Como ellos son ácidos fuertes, es necesario para el riñón excretar bases fijas con ellos, conduciendo a perder sodio y potasio. Por lo tanto, el organismo diabético pierde glucosa, agua, cuerpos cetónicos y bases.

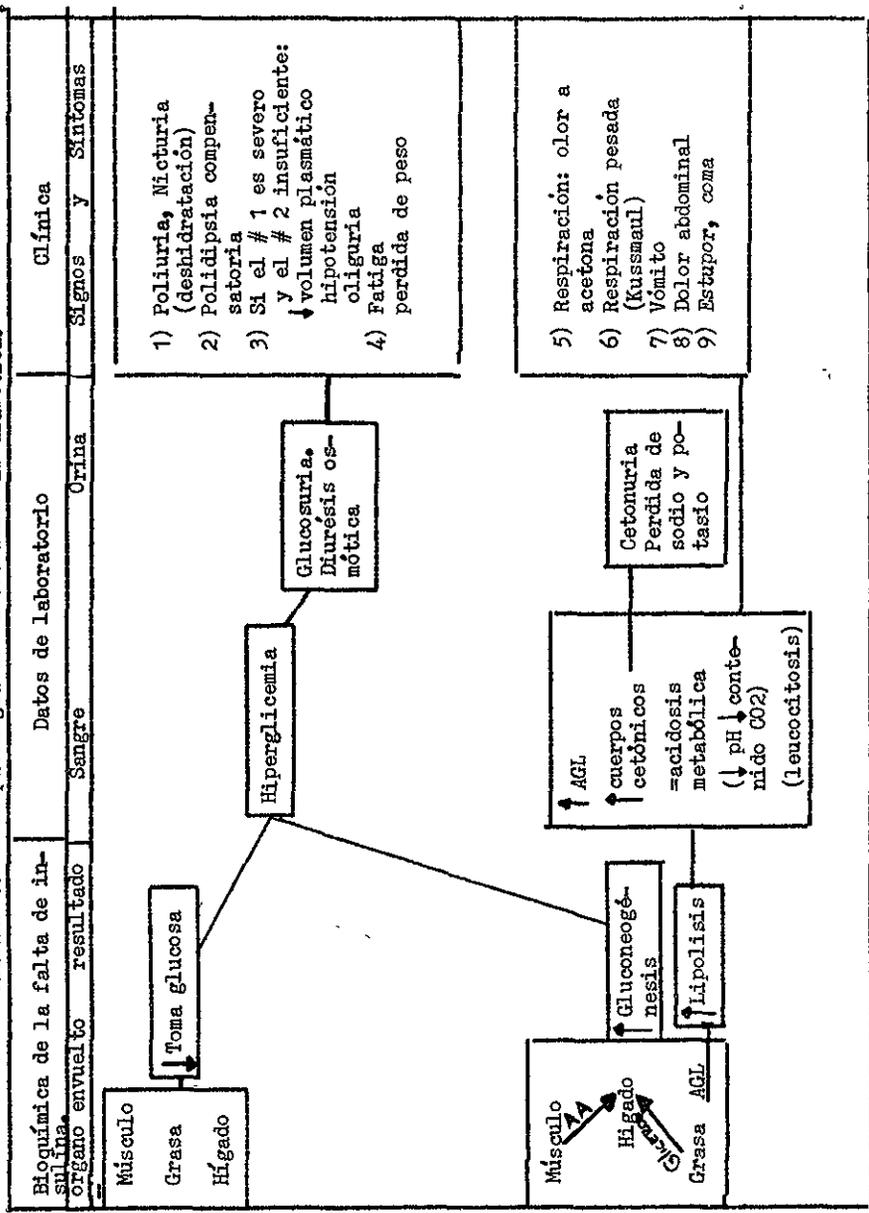
La deshidratación y la acidosis originadas por la pérdida de bases

fijas y de agua impiden la utilización de la glucosa y aumentan los requerimientos de insulina, agravando así la ya de por sí grave deficiencia de insulina. En la sangre aparecen transitoriamente antagonistas de la insulina que inactivan la hormona. Con el aumento de la cetosis y la deshidratación puede sobrevenir el coma. Como no se cree que la insulina ejerza un efecto directo sobre la utilización de carbohidratos por el sistema nervioso, es muy probable que el coma sea debido a un efecto directo de la acidosis, la cetosis y la deshidratación sobre el sistema nervioso central.

Por lo tanto, esto resultará en deshidratación, cetoacidosis y pérdida de peso y casos extremos puede proceder a coma diabético y muerte (figura 1).

En otras palabras, podemos decir que en ausencia de adecuada insulina, anomalías en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas demanda que en sus formas más severas una actitud amenazante a la supervivencia como una consecuencia de la acidosis metabólica y deshidratación. La acidosis metabólica es resultado de la acumulación de ácido beta hidroxibutírico y ácido acetoacético, el cual esta generalmente presente en un ratio de 3:1. Estos ácidos rápidamente disociados se liberan del hígado dentro del torrente sanguíneo, con eso causan un aumento en la concentración de iones hidrógeno arteriales y una caída en el bicarbonato sérico. La formación de acetona por descarboxilación no enzimática del ácido acetoacético también circula en grandes cantidades (arriba de 12 mmol/l), y aunque es responsable del olor frutal en el aliento del paciente no contribuye a disminuir el pH sanguíneo. La excesiva formación de cuerpos cetónicos es una consecuencia de la pérdida de la acción normal de la insulina sobre las células grasas, hígado y posiblemente

FIGURA: 1. Fisiopatología de la cetoacidosis diabética.



AUMENTANDO SEVERAMENTE

músculo. Los ácidos grasos son movilizados del téjido adiposo en grandes cantidades, proporcionando un incremento en el sustrato en la forma de acetil coenzima A para la cetogénesis hepática. La actividad aumentada del camino de la beta-oxidación en el hígado también contribuye a la sobreproducción de acetil coenzima A por la síntesis de ácidos grasos o actividad del ciclo de Krebs resulta en acelerar el curso de estos dos carbonos precursores a lo largo del camino cetogénico. Contribuyendo además al desequilibrio entre producción y utilización de cetonas esta una disminución en la proporción de toma muscular de cetonas en estado de deficiencia de insulina. Simultáneamente con los cambios en el metabolismo de las cetonas, la acumulación de glucosa en el líquido extracelular como una consecuencia de ambas, utilización menor y sobreproducción por el hígado (gluconeogénesis). La marcada hiperglicemia causa una diuresis osmótica, con su consecuente pérdida de agua y electrólitos. La deshidratación intracelular es particularmente severa como cambio de agua de la célula (la cual es impermeable a la glucosa en ausencia de insulina) al espacio extracelular como para mantener la isotonicidad. Esta redistribución del agua corporal puede resultar en hiponatremia a pesar de la presencia de deshidratación e hiperosmolaridad. Además hay pérdida de agua y electrólitos como consecuencia de repetidos vómitos. El resultado neto es una deshidratación, obnubilación, hiperventilación, acidosis y fuerte olor de acetona en el aliento. La figura 2, resume los principales trastornos metabólicos que se han encontrado en los téjidos diabéticos. Los téjidos periféricos en este caso incluyen sobre todo al muscular (comprendiendo al corazón) y al adiposo. Recientemente se ha hecho evidente la importancia del téjido adiposo como un téjido metabólicamente activo y de gran sensibilidad a la acción hormonal. Los -

sitios del metabolismo anormalmente lento (barras) y acelerado (flechas gruesas) se indican por la superposición de los símbolos apropiados a los esquemas de operación. El metabolismo diabético se caracteriza principalmente por: 1) menor utilización de la glucosa por los tejidos periféricos e hígado, 2) menor incorporación de acetil coenzima A en los ácidos grasos, 3) aumento en la liberación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo, 4) mayor catabolismo de las proteínas (a aminoácidos) y de las grasas a (cuerpos cetónicos) y 5) aumento de la liberación de glucosa en el hígado como resultado de una aceleración tanto de la glicólisis como de la gluconeogénesis a partir del piruvato, el lactato y los aminoácidos. Es importante hacer notar que todas estas alteraciones metabólicas pueden corregirse por la administración de insulina, aunque algunas de ellas se controlan escasos minutos después de la iniciación del tratamiento insulínico, mientras otras no se corrigen por completo sino 24 horas después.

El mecanismo exacto por el cual actúa la insulina permanece desconocido. Sin embargo, está bien establecido que los tejidos varían ampliamente en sensibilidad y respuesta a la insulina. Por ejemplo, en músculo y tejido adiposo, la insulina actúa probablemente sobre la permeabilidad de la membrana celular y así facilita la entrada de glucosa dentro de la célula. De otra manera, las células hepáticas no exhiben una barrera permeable demostrable a la glucosa. El efecto de la insulina sobre el hígado parece ser sobre la síntesis de glicógeno y sobre el mecanismo de fosforilación de la glucosa: hexoquinasa y glucoquinasa. La hexoquinasa es insulino-independiente y la glucoquinasa es insulino-dependiente. El efecto de insulina sobre ácidos grasos ha sido mencionado en párrafos anteriores. Es notable que esta acción antilipolítica requiere

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

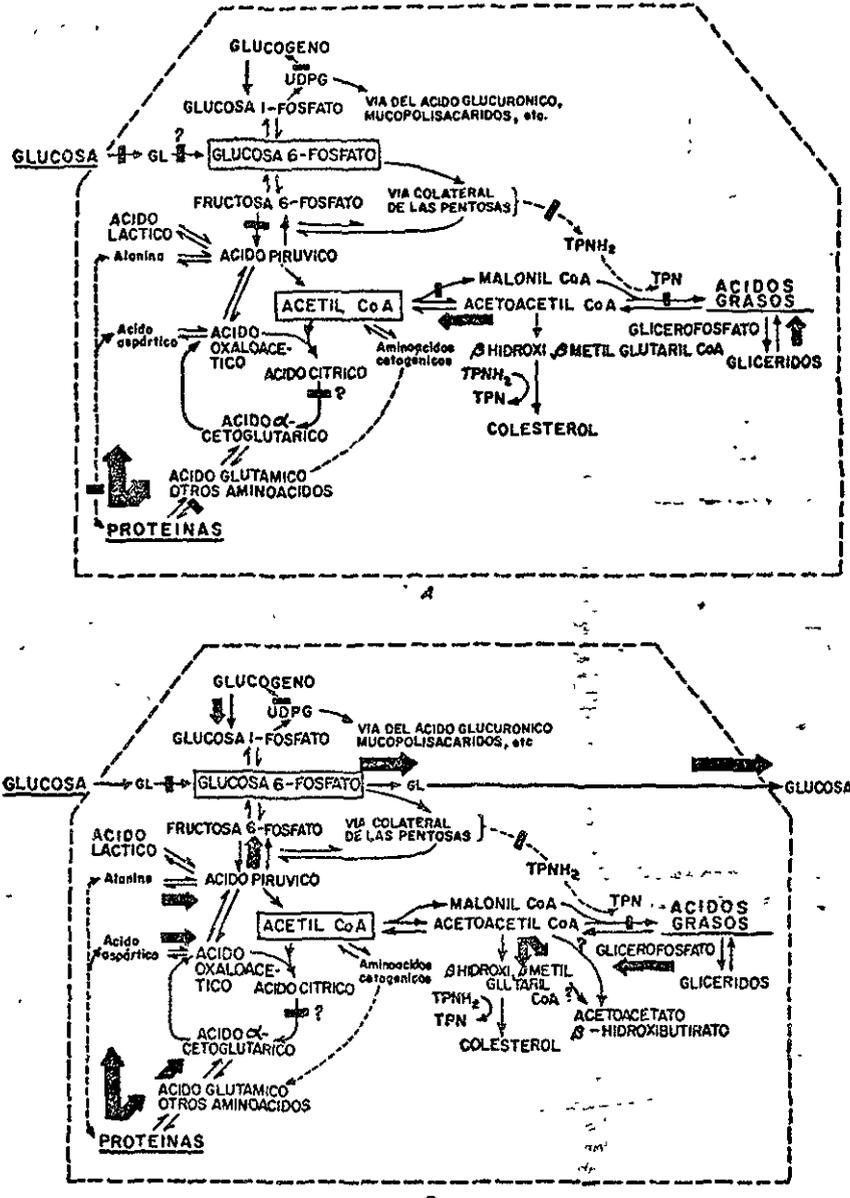


Fig. 2. Errores del metabolismo en la diabetes. Los puntos en que el metabolismo está disminuido se han marcado con flechas que señalan aquellos en que está aumentado, con flechas gruesas. A. Tejido adiposo y musculo. Además, el tejido adiposo acumula ácidos grasos libres a partir de los glicéridos, los cuales luego pone en libertad, el músculo acumula y libera aminoácidos a partir de las proteínas. B. Hígado. Además, existe un aumento en la cantidad disponible de ácidos grasos libres y aminoácidos para el metabolismo hepático, provenientes del tejido adiposo y muscular.

un nivel más bajo de insulina que para la toma de glucosa. Por lo tanto, una deficiencia absoluta de insulina circulante, como en la diabetes mellitus juvenil, conducirá a hiperglicemia, con marcada lipólisis, resultando en cetosis, mientras que solamente una moderada disminución de insulina circulante, como en la diabetes mellitus del adulto, conduciría a hiperglicemia sin cetosis.

En los diabéticos el defecto primario heredado responsable de la caída en la producción de insulina permanece desconocido. El descubrimiento de la proinsulina puede ser un paso adelante, la cual es una molécula más grande que la insulina pero que exhibe considerable menor actividad biológica; es convertida en insulina. La teoría postula que en algunos pacientes diabéticos hay una falla para activar la proinsulina. Como una gran cantidad de proinsulina podría ser requerida para encontrar la demanda de insulina corporal, esta falla podría eventualmente conducir a un páncreas exhausto y franca diabetes. Sin embargo, a pesar de una cuidadosa búsqueda, este mecanismo no ha sido encontrado que tome lugar en la diabetes humana.

El sorbitol ha recibido mucha atención; como es formado por la glucosa podría estar implicado directamente en algunas de las complicaciones diabéticas. Un nuevo camino de la glucosa ha sido descubierto, por el cual no es fosforilada, pero más bien es directamente reducida por la aldolasa reductasa a sorbitol en la presencia de un alto ratio de NADPH/NADP. La acumulación de sorbitol en las células equipadas para manejar tales en un proceso enzimático conducirá a una "hinchazón" osmótica. Esta reacción parece ser favorecida por una alta concentración de glucosa sanguínea y es comunmente aceptada como explicación bioquímica de la incidencia de cataratas y neuropatía en diabetes pobremente controladas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por otra parte, el papel del glucagon en la homeostasis de los carbohidratos en sujetos normales y diabéticos ha recibido aumentada atención en años recientes, grandemente debido a la evidencia de que los niveles plasmáticos de glucagon pancreático esta disminuido por la ingestión de glucosa en sujetos normales, que en diabéticos se caracteriza — por hiperglucagonemia absoluta o relativa, que la hiperglicemia que acompaña la retirada de insulina este asociada a hiperglucagonemia, y que — una reducción en el glucagon plasmático inducido por la somatostatina resulta en disminución de la hiperglicemia en el diabético. Unos hallazgos indican que el glucagon no es por si mismo diabetogénico; la acción fisiopatológica de esta hormona depende de la coexistencia de una deficiencia de insulina.

Entonces podemos decir que en el hombre a dosis farmacológicas, el glucagon tiene acción lipolítica y cetogénica y en un estudio realizado recientemente por Cerich y Cols., se observó que en la cetoacidosis diabética existen niveles elevados de glucagon y que al bloquear su acción con somatostatina los pacientes no desarrollaban cetoacidosis diabética llegando a la conclusión que la deficiencia de insulina por si misma no produce cetoacidosis diabética y que el exceso de glucagon parece ser un factor esencial en su producción.

También debe de mencionarse que a pesar de las catecolaminas no — disminuyen los niveles de insulina en sujetos normales, parece probable que la liberación de estas hormonas en presencia de "stress", infección o hipovolemia inhiban la secreción adecuada de la insulina, produciendo de esta manera cetoacidosis.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DIAGNOSTICO:

De los conceptos generales de fisiopatología de la cetoacidosis diabética anteriormente mencionados, podemos deducir el cuadro clínico. Generalmente se trata de un paciente diabético descontrolado que no ha recibido información respecto a su enfermedad, que incurra en errores dietéticos, o se aplica dosis insuficientes de insulina, o bien, que usa inadecuadamente las drogas hipoglicemiantes. Puede hallarse sometido a choques emocionales o padecer alguna enfermedad intercurrente con pérdida de agua y electrolitos o bien por la aparición de infecciones. El paciente comienza con poliuria, polifagia, polidipsia y baja de peso corporal, manifestaciones que al agravarse se combinan con la aparición de deshidratación, poliuria, respiración de Kussmaul, confusión mental, aliento cetónico, estupor e inconciencia. En el laboratorio se encontrará hiperglicemia, glucosuria, cetonemia, cetonuria, hiponatremia e hipokalemia, así como elevación de los lípidos circulantes. La reserva alcalina estará disminuida y el pH bajo. Los datos anteriores son claros y suficientes para hacer el diagnóstico; debemos tener presente que en el 100% de los pacientes encontramos astenia y deshidratación de la piel y las mucosas; en el 67% hay somnolencia o coma; náusea y vómito en el 72%, dolor abdominal en el 27% e hiperreflexia en el 31% de los casos.

Con lo anteriormente mencionado, podemos decir que entre signos clínicos y síntomas, el vómito está presente en aproximadamente dos tercios de los pacientes con acidosis. El dolor abdominal puede estar relacionado a la náusea y vómito o depleción de sodio y puede ser tan severo como para imitar una emergencia abdominal ("pseudopendicitis" de la acidosis diabética). El hambre de aire y trabajo respiratorio pesado como la deglución de Kussmaul son expresiones de la acidosis y correlacionado con la -

reducción del contenido de CO₂ sérico. Hay deshidratación evidenciada por globos oculares blandos, piel seca, gasto urinario pobre e hipotensión. Los hallazgos de laboratorio incluyen los siguientes: la orina contiene usualmente cantidades masivas de glucosa y acetona; frecuentemente hay también albuminuria transitoria. El diagnóstico de cetoacidosis diabética es hecho, sin embargo, por encontrar hiperglicemia (usualmente entre 300 a 600 mg/100 ml), cetonemia y reducción del contenido de CO₂ sérico (debajo de 9 mEq/lit). La acidosis es metabólica y es causada por acumulación de cuerpos cetónicos asociado con pérdida de sodio y potasio. La azotemia es debida parte a la deshidratación y parte al derrumbamiento proteico tisular. Los lípidos séricos están generalmente aumentados. El alza en el hematócrito indica deshidratación. Usualmente hay leucocitosis.

En resumen podemos concluir que tan pronto como el diagnóstico de acidosis diabética es sospechado, en adición al urianálisis, sangre venosa debe ser tomada para conteo sanguíneo completo, glucosa, nitrógeno de urca, electrolitos y estimación sérica de "cetonas". Una muestra arterial también debe obtenerse para medición del pH y presiones de bióxido, de carbono y oxígeno. Una determinación semicuantitativa de cetonas podría ser hecha inmediatamente en suero (o plasma) con el uso de tabletas (acetest) o tiras reactivas (ketostix).

Una de las formas más simples para determinar acetona plasmática es el método de Duncan modificado posteriormente por Bradley y se realiza en la siguiente forma: Una vez obtenida la muestra de sangre, debe centrifugarse hasta separarla del plasma; se toma 1 ml. de plasma y se coloca en un tubo de ensaye constituyendo el plasma sin diluir; en un segundo tubo se toma $\frac{1}{2}$ ml. del primero y se agrega $\frac{1}{2}$ de solución salina,

constituyendo la primera dilución (50%); de esta segunda muestra se toma $\frac{1}{2}$ ml y se diluye con $\frac{1}{2}$ ml de solución salina, obteniéndose así la segunda dilución (25%) y la tercera dilución se hace a partir de esta última en la misma forma (12.5%), el siguiente paso es triturar perfectamente una tableta de nitroprusiato (acetest) hasta obtener un polvo uniforme sobre el cual se colocan tres gotas de cada uno de los tubos, haciendo la lectura exactamente a los 30 segundos.

Una reacción fuertemente positiva de cetonas en suero no diluido en un paciente con un pH arterial de 7.25 o menos y 4 cruces de glucosuria es evidencia suficiente para permitir instituir la terapia en minutos, así evitamos tardanza innecesaria mientras aguardamos el reporte del laboratorio de las concentraciones de glucosa sanguínea y electrólitos. Debería notarse que la reacción en las tabletas permite la estimación del ácido acetoacético y acetona, pero no detecta beta-hidroxibutírico. En situaciones en las cuales la cetoacidosis diabética es acompañada por acidosis láctica, una reacción positiva débil puede no reflejar la magnitud de la cetonemia si la alteración en el estado de reducción favorece la conversión de acetoacetato a beta-hidroxibutírate. De otra manera, una acumulación de ácidos cetónicos suficientes para causar acidosis metabólica puede ser vista en ausencia de diabetes, en pacientes alcohólicos pobremente alimentados con repetidos vómitos. En tales casos de cetoacidosis alcohólica (en que el tratamiento con insulina no es requerido), los niveles sanguíneos de glucosa están abajo de 250 mg/100ml, y el exámen de orina no muestra glucosuria de 4 cruces.

El exámen físico inicial debería enfocarse sobre la evaluación del estado de hidratación, alcance al sistema nervioso central y particularmente, una búsqueda cuidadosa de infección como evento precipitante.

Es necesario hospitalizar a estos pacientes.

Sobre fundamentos clínicos solos, es algunas veces difícil distin-

guir entre acidosis diabética y una reacción insulínica. Si existe cualquier duda, debe sacarse sangre para pruebas de laboratorio o inyectarse por vía intravenosa 50 ml. de glucosado al 50%. Si el coma es debido a reacción insulínica, el paciente despertará inmediatamente; si el paciente esta en coma diabético, ningún daño es hecho. Entre los diagnósticos a ser considerados están: intoxicación por salicilatos, acidosis láctica, coma hiperglicémico hiperosmolar no cetótico e insuficiencia renal muy - avanzada. Todas estas condiciones pueden ocurrir en un paciente diabético.

TRATAMIENTO:

Entendiendo adecuadamente la fisiopatogenia de la cetoacidosis diabética, así como la interacción hormonal durante el desequilibrio metabólico, es comprensible que la terapéutica esté encaminada, además de las medidas generales, a corregir la deficiencia de la insulina, bloquear al mecanismo de cetogénesis hepática, modificar los sucesos de la acidosis metabólica y corregir el desequilibrio hidroelectrolítico.

Entonces podemos decir que los principales requerimientos en el tratamiento de la cetoacidosis diabética son: 1) rehidratación con restauración de un adecuado volumen intravascular y circulatorio, 2) corrección del desequilibrio electrolítico, 3) reversión estable de los disturbios del metabolismo intermedio.

En resumen, las metas terapéuticas inmediatas y a largo plazo son: provisión adecuada de insulina tanto como para normalizar el metabolismo intermedio, restauración de las pérdidas de líquidos y electrolitos e identificación (cuando sea posible) de los factores precipitantes (infec

ción, errores en la medicación, stress psicosocial, etc) tanto como para prevenir recurrencia de la acidosis y facilitar la respuesta al manejo. Coincidiendo con la iniciación del tratamiento, un diabético descontrolado es checado en tanto en sus signos vitales, estado clínico, así como - deben registrarse también sus datos de laboratorio.

El tratamiento variara grandemente de paciente a paciente; sin embargo, los principios generales son los siguientes:

1.- MEDIDAS GENERALES: Obtener sangre para pruebas de laboratorio (glicemia, nitrógeno de urea, sodio, potasio, cloro, CO₂, contenido de CO₂, pH, hematócrito, fórmula blanca y acetona plasmática), y mantener la vena -- abierta con una infusión de solución salina normal. El razonamiento para apoyar esta, es sobre la observación que los pacientes en coma diabético pueden descompensarse rápidamente, y puede perderse tiempo precioso en encontrar una vena. Como en otras emergencias agudas, siempre debe - tenerse adecuada ventilación y circulación. Debe tomarse un ECG para descartar un infarto del miocardio y para checar cambios en el potasio sérico. Si el paciente esta comatoso o anúrico la cateterización de la vejiga es valiosa para evaluar el volumen urinario, glucosuria y cetonas. El lavado gástrico y succión podría ser requerido (usando salina caliente), especialmente en casos severos (paciente obnubilado con repetidos - vómitos o evidencia de dilatación gástrica). Los signos vitales deben - monitorizarse frecuentemente hasta que haya una mejoría definitiva clínica y metabólica.

2.- INSULINA: Todos los pacientes en cetoacidosis diabética, requieren - aplicación inmediata de insulina; solo insulina de acción rápida debe de usarse.

Diferentes regimenes de administración de insulina han sido evocados

en el manejo de la cetoacidosis diabética, pero ninguno ha sido generalmente aceptado. Algunos autores fuerzan la importancia de la cetonemia para decidir la dosis inicial de insulina y otros se guían por los niveles de glucosa sanguínea.

No obstante la necesidad de insulina, la ruta, frecuencia y cantidad de su administración, esta sujeta a variables recomendaciones y juicios individuales. En general, es raro para cualquiera recomendar un régimen terapéutico por más de un grupo de autores. El tratamiento de la cetoacidosis diabética es oscuro por una confusión de dosis de insulina y vías de administración. Los regímenes no están basados sobre cualquier muestra bioquímica relacionando entre el criterio usado y la sensibilidad a la insulina del paciente.

La terapia convencional de la cetoacidosis diabética, en adición a líquidos y electrolitos, es "grandes" cantidades de insulina cristalina, usualmente administrada por vía intravenosa y subcutánea.

Por muchos años la política estándar para tratar la cetoacidosis diabética ha sido administrando "grandes" y frecuentes dosis de insulina - (Hudson 1960, Krall 1963, Cohen 1960, Smith y Martin 1954, Soler 1973) y estudios retrospectivos (Soler 1973, Black y Malins 1949, Root 1945) han mostrado que tales tratamientos son efectivos.

Ha sido un artículo de crédito que la cetoacidosis diabética y la asociación de elevación de cortisol, glucagon y hormona de crecimiento producen "resistencia a la insulina" que podrá solamente ser superada por cantidades "grandes" (farmacológicas) de insulina exógena.

Por otro lado la resistencia a la insulina se dice que existe en estas condiciones como resultado de la inhibición de la utilización de la glucosa por las cetonas (Williamson y Krebs, 1961; Randle, 1965) y lo

acidosis (Walker, 1963) y como resultado de anticuerpos obligatorios de insulina (Valov y Berson, 1961); por lo que grandes cantidades de insulina han sido recomendadas en un intento por superar la resistencia a la insulina.

Además hay una impresión común, que entre más severa es la acidosis mayor la cantidad de insulina necesitada (Phear, 1963).

Recientemente, numerosos autores indican que no hay evidencia válida de que "grandes" cantidades de insulina sean necesitadas, y ello puede acarrear riesgos, en particular hipoglicemia, hipocalcemia e hiperlactascemia.

Debido a los estudios efectuados para conocer los efectos biológicos de insulina en relación a los niveles circulantes, ha sido posible entender mejor la utilidad de la dosis fisiológica de insulina. Concentraciones de insulina de 5 a 20 uU/ml son suficientes para evitar en la lipólisis la proteólisis muscular pero no son suficientes para disminuir la producción de glucosa a partir de substratos que ocasionan oxidación de ácidos grasos y producen precursores de glucosa. A estos niveles de insulina circulante se ha calculado una producción de glucosa por el hígado de 2mg/kg/min. Por otra parte, concentraciones de 10 uU/ml producen una muy pequeña estimulación para la captación de glucosa por el músculo. Niveles periféricos de insulina plasmática mayores de 60 a 100 uU/ml, niveles que corresponden o se alcanzan con 5 unidades por hora como se esquematiza en la figura 3, tienen una actividad biológica para contrarrestar en forma potente la lipólisis y la proteólisis, así como, para estimular la captación de glucosa por el músculo. Niveles periféricos de insulina en concentraciones biológicas entre 100 y 200 uU/ml, se obtienen al administrar entre 5 y 10 unidades por hora, estimulando meca

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

nismos homeostáticos que ocasionan en conjunto: disminución notoria de la lipólisis y de la proteólisis, detención de la cetogénesis hepática, inhibición de la glucoólisis, así como también de la gluconeogénesis.

En sujetos normales la actividad sérica hipoglucémica se obtiene con niveles sanguíneos de insulina en el rango de 20-200 $\mu\text{U/ml}$ (Christensen, 1968); Sönksen en 1972 también mostró que la frecuencia en la caída de glucosa sanguínea en diabetes no controlada es uniformemente rápida con concentraciones sanguíneas de insulina en este rango, y que esas concentraciones pueden ser obtenidas con infusión de insulina a una frecuencia de 2-12 UI/hr por vía intravenosa. Alberti en 1973 usó pequeñas dosis horarias de insulina administrada por vía intramuscular obteniendo concentraciones sanguíneas en este rango y que era efectivo en pacientes con cetoacidosis.

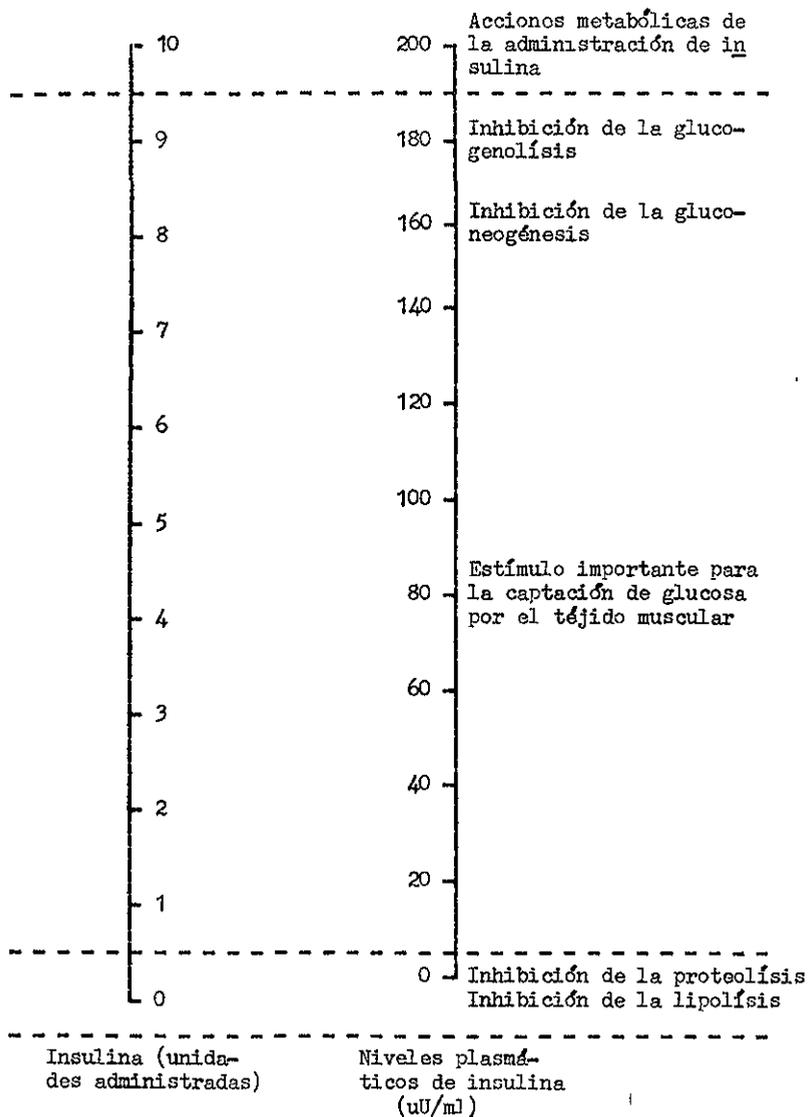
La técnica de infusión intravenosa en coma diabético fue descrita primeramente en 1960 por Rorsler y Cols., y Volins y Cols., y posteriormente Froesch y Cols. en 1966 usando dosis iniciales de 100 UI/min; Gonnuth en 1973 usando 50 UI/min. La infusión a "bajas" dosis (fisiológicas) fue descrita primeramente por Sönksen y Cols. en 1972, usando de 5-10 UI/hr y posteriormente por Alberti y Cols. en 1973 usando de 2-7 UI/hr. Las ventajas que se encuentran con este método son las siguientes: A) La acción de la insulina empieza enseguida y se mantienen adecuadas concentraciones sanguíneas de insulina; en forma estable y en rangos efectivos y puede ser alterado o terminado casi instantaneamente, ya que la vida media de la insulina en sangre es de 3-4 minutos (Turner 1971, Sönksen 1973); diversos estudios sugieren que el mantenimiento de una concentración variable de insulina en el líquido extracelular por infusión continua podría ser una eficiente y salvadora manera de revertir

nismos homeostáticos que ocurren en conjunto: disminución notoria de la lipólisis y de la proteólisis, detención de la cetogénesis hepática, inhibición de la glucogénesis así como también de la gluconeogénesis.

En sujetos normales la actividad máxima hipoglucémica se obtiene con niveles sanguíneos de insulina en el rango de 20-200 $\mu\text{U/ml}$ (Christensen, 1968); Sönksen en 1972 también mostró que la frecuencia en la caída de glucosa sanguínea en diabetes no controlada es uniformemente rápida con concentraciones sanguíneas de insulina en este rango, y que esas contracciones pueden ser obtenidas con infusión de insulina a una frecuencia de 2-12 UI/hr por vía intravenosa. Alberti en 1973 usó pequeñas dosis horarias de insulina administrada por vía intramuscular obteniendo concentraciones sanguíneas en este rango y que era efectivo en pacientes con cetoacidosis.

La técnica de infusión intravenosa en coma diabético fue descrita primeramente en 1960 por Rossier y Cols., y Vollenc y Cols., y posteriormente Proesch y Cols. en 1966 usando dosis iniciales de 100 UI/min; Gonnath en 1973 usando 50 UI/min. La infusión a "bajas" dosis (fisiológicas) fue descrita primeramente por Sönksen y Cols. en 1972, usando de 5-10 UI/hr y posteriormente por Alberti y Cols. en 1973 usando de 2-7 UI/hr. Las ventajas que se encuentran con este método son las siguientes: A) La acción de la insulina empieza enseguida y se mantienen adecuadas concentraciones sanguíneas de insulina; en forma estable y en rangos efectivos y puede ser alterado o terminado casi instantáneamente, ya que la vida media de la insulina en sangre es de 3-4 minutos (Turner 1971, Sönksen 1972); diversos estudios sugieren que el mantenimiento de una concentración variable de insulina en el líquido extracelular por infusión continua podría ser una eficiente y salvadora manera de revertir

FIGURA 3. Actividad biológica de la insulina de acuerdo a la dosis administrada.



Las consecuencias metabólicas de una severa deficiencia de insulina, -
B) Altas dosis de insulina previamente se han usado para anticipar la -
"resistencia" a la insulina, pensando que es un riesgo en algunos pacien-
tes con acidosis severa, infección o un exceso de anticuerpos de insulina;
con dosis bajas no se ha observado y una manera simple de cuantificar -
la concentración de insulina circulante si la respuesta metabólica es -
inadecuada es aumentando la proporción de la infusión, C) Se piensa que
la aparente "resistencia" es debida a 4 factores: 1) bolos intravenosos
de grandes cantidades de insulina pronto resulta en muy altas concentra-
ciones de insulina hepática y renal, tanto que la insulina es sacada de
la circulación, 2) grandes concentraciones de insulina después de bolos
intravenosos de grandes dosis de insulina tienen más problemas que efec-
tos beneficios; Lavis y Williams en 1973 mostraron que por medio de adre-
nalina se induce lipólisis en células gracias siendo inhibida por altas
concentraciones de insulina, 3) la concentración sérica de insulina es -
probablemente negligible 25 minutos después del bolo intravenoso, así -
que una "recaída" metabólica puede ocurrir a pesar de una mejoría inicial,
4) la absorción de insulina cristalina del sitio inyectado subcutáneo es
sujeto a marcadas variaciones en gente normal y diabéticos nuevos sin de-
terioro de la perfusión periférica (Ginsberg, 1971); también puede haber
variaciones en la absorción subcutánea en pacientes deshidratados, hiper-
glicemia y cetoacidosis, D) El riesgo de hipoglicemia es difícil ya que
los niveles son sostenidos y predecibles y cesan al parar la infusión, -
E) El peligro de hipokalemia se disminuye usando pequeñas cantidades de
insulina; grandes cantidades de insulina parecen llevar a una rápida -
caída del potasio sérico probablemente debido a un aumento en la toma de
los tejidos periféricos; es posible que las concentraciones de insulina

que se logran así con efectivas en inhibir la gluconogénesis hepática - sin estimular la toma periférica de glucosa y así permitir la caída de los niveles de glucosa sanguínea sin una marcada toma de potasio por los tejidos periféricos, F) La suave caída del lactato sanguíneo sugiere una más nivelada restauración del metabolismo intermedio, G) Raramente se necesita administrar bicarbonato, H) El método es sencillo y no implica - calculos complicados de dosis de insulina de acuerdo al estado clínico o hallazgos bioquímicos, y además se eliminan confusiones entre ordenes - verbales y escritas y omisión o tardanza en dosis inyectadas. Es importante que llegó a desalentarse su uso, ya que la absorción de la insulina varía en vidrio y plástico, pero esto puede abolirse usando pequeñas cantidades de albúmina humana en la solución de insulina, mostrando que la absorción de insulina de soluciones sin proteínas puede acercarse al 30-40% dependiendo de su concentración, el tiempo en contacto con una - superficie absorbente y la proporción de flujo y que la absorción es inhibida por la presencia de cargas proteicas negativas tales como la albúmina sérica humana; aunque se ha demostrado que las concentraciones de - insulina sérica y la respuesta de la glucosa plasmática es similar en pacientes tratados con y sin albúmina y su adición parece innecesaria, quitandose riesgos como el de hepatitis. En cuanto a las desventajas que - se le han encontrado a este método son la necesidad de usar una bomba de perfusión continua, y contar con una vigilancia muy estrecha a cargo de personal especializado.

Otras rutas de administracion se han intentado, como en la vía subcutánea. La insulina subcutánea tiene una vida media de alrededor de 4 horas (Binder, 1969) y puede ser absorbida lenta (tardanza en el inicio de acción) y erráticamente en pacientes con cetoacidosis diabética; el -

deposito tisular se puede acumular y predisponer a hipoglicemia en el estado tardio del tratamiento. Sin embargo, Mohnike y Colz. han seguido usando frecuentes inyecciones subcutáneas de 4-20 UI de insulina combinadas con pequeños bolos de insulina intravenosa.

La insulina por vía intramuscular es intermedia entre la subcutánea y la intravenosa en su duración de acción, con una vida media en el músculo de aproximadamente 2 horas. Alberti y Colz. en 1973, trataron a pacientes con cetoacidosis diabética con dosis repetidas de insulina aplicada por vía intramuscular horaria (5-10 UI), observando que la absorción de la insulina a partir del músculo parece verse menos afectada que la absorción del sitio subcutáneo en presencia de deshidratación y shock; encontrando además una progresiva caída del lactato sérico, en contraste a las observaciones con el método convencional en donde se encontró un alza; también notaron mantenimiento de los niveles plasmáticos de potasio.

Con todo lo anteriormente mencionado, se concluye que no todos los estudios han encontrado una respuesta metabólica igual o mejor en sus pacientes. Así, hasta la llegada de estudios adicionales ulteriores, es probablemente mejor usar el regimen standar antiguo.

3.- LIQUIDOS: La cetoacidosis diabética representa un cuadro en el que existe profundos cambios hidroelectrolíticos. El paciente presenta intensa deshidratación intracelular y extracelular, con deficiencia intravascular de sodio, potasio, cloro, fosfato, bicarbonato, magnesio y nitrógeno. Dentro de la célula se encuentra el sodio en concentraciones elevadas por falla en la acción de la insulina. Este hecho, debe ser tomado considerablemente en cuenta principalmente, cuando se inicie el aboraje terapéutico, ya que al administrar insulina introduce una gran canti

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

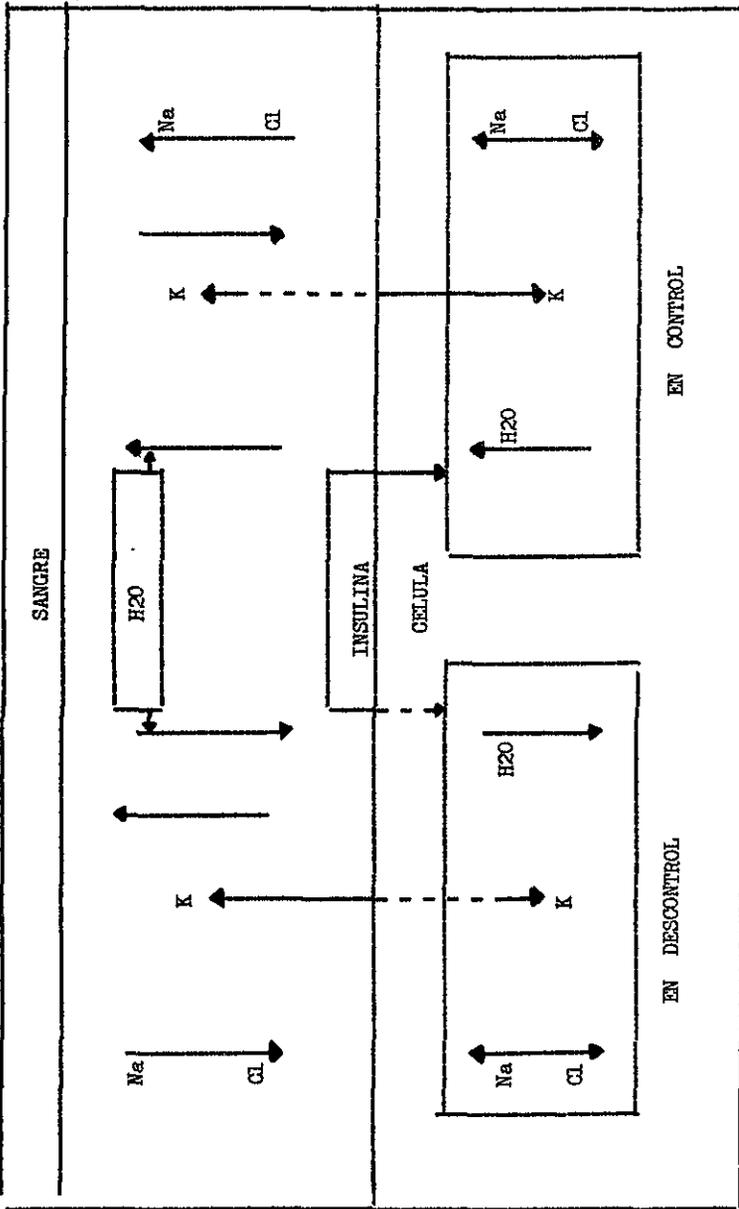
dad de potasio dentro de la célula, con la consiguiente salida de sodio al espacio intravascular. Los diferentes esquemas terapéuticos recomiendan la utilización de solución salina normal al 0.9%, y conviene que esta reconstitución se realice bajo vigilancia de los cambios electrolíticos, con el fin de no sobrecargar al organismo de sodio y provocar un cuadro de hiperosmolaridad por hipernatremia. Por tal motivo, en ocasiones se ha aconsejado la utilización de combinaciones predominando la utilización de soluciones que contengan solución salina isotónica y solución glucosada al 5% (figura 4).

La cantidad de solución que se debe administrar esta supeditada a los requerimientos propios de cada paciente en particular, siempre con una vigilancia estrecha para evitar sobrehidratación. Se recomienda teniendo en cuenta parámetros tales como: presión venosa central, presión arterial, diuresis y estado de despierto, la administración de un litro de solución salina de 0.9% durante los primeros 30 minutos. De acuerdo a los parámetros anteriores se continua con un litro de la misma solución al 0.45% durante las siguientes 2 horas, y continuar la hidratación con una solución combinada de salina al 0.9% y glucosa al 5% en cantidad de acuerdo a los requerimientos de cada paciente. En el caso de que se incremente el sodio en plasma se recomienda suspender la solución salina y continuar con solución glucosada al 5% o al 2.5%.

Entonces podemos decir que todo paciente en acidosis diabética esta severamente deshidratado y depletado de sodio y potasio; ellos requeriran grandes cantidades de líquidos, usualmente un total de 4-8 litros durante las primeras 24 horas.

Por otro lado la importancia de la administración de la glucosa no es solo para prevenir la hipoglicemia sino también para reducir la proba

FIGURA 4. Cambios hidroelectrónicos en la cetoacidosis.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

bilidad de edema cerebral, la cual puede acompañar rápidamente, al inducir la insulina reducciones en la glicemia a niveles por abajo de 250 mg/100 ml.

Existen otros esquemas en el reemplazo de líquidos, recomendando en algunos casos si la presión arterial no mejora, dextrán o plasma, o bien solución de Ringer. Sin embargo de acuerdo al esquema anterior los resultados han sido satisfactorios.

No se recomienda las soluciones que tengan lactato ya que podemos favorecer más aún la acidosis. Por otra parte, aunque existe deficiencia de cloro, debemos tener cuidado al administrar solución salina ya que ésta, contiene gran cantidad de este ión, el cual puede contribuir a acidosis hiperclorémica, disminuyendo aún más el pH.

4.- BICARBONATO: Aunque hasta el momento en la literatura hay estudios controlados en donde se valora a un grupo numeroso de pacientes que reciben bicarbonato de sodio, en general se está de acuerdo que en el manejo adecuado de la cetoacidosis diabética, no es necesario la utilización de este tipo de soluciones.

Ya que el acetoacetato y el beta-hidroxi-butarato son aniones metabolizables, la restauración de la concentración de bicarbonato sérico a la normalidad seguirá a la administración de insulina en ausencia de tratamiento con soluciones que contengan alcalis. Consecuentemente, la infusión de bicarbonato en cantidades suficientes para restaurar solo el 50% del déficit calculado (estimado sobre la base de la reducción en el bicarbonato sérico y 50% del peso corporal) a menudo resulta en una leve alcalosis metabólica.

Se ha podido demostrar que en pacientes que reciben bicarbonato, el estado de despierto se recupera más tardamente, se ha podido confirmar

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

un incremento en la hipoxia tisular, ya que el bicarbonato de sodio reduce en forma significativa el 2-3 difosforo-glicerato, y con esto se dificulta la oxigenación tisular de hemoglobina. En otras palabras, como la acidosis sistémica es corregida puede desenmascarar una baja en los niveles de 2-3 difosfoglicerato en los globulos rojos; mientras la acidosis cambia la curva de disociación de la hemoglobina-oxígeno a la derecha, los niveles reducidos de 2-3 difosfoglicerato cambian la curva, resultando en una compensación; cuando la acidosis sola es corregida el cambio a la izquierda de la curva debido a niveles bajos de 2-3 difosfoglicerato pueden producir hipoxia tisular. Por otra parte, el bicarbonato de sodio es una solución eminentemente hipokalémica, con lo cual aumenta el riesgo de complicaciones cardíacas y respiratorias.

Algunos autores han podido demostrar que durante la administración de soluciones alcalinizantes, en particular de bicarbonato de sodio, el pH del suero no guarda una relación directa con el pH del líquido cefalorraquídeo, ya que si bien este tipo de soluciones favorecen un incremento de la reserva alcalina plasmática, esto no sucede a nivel cerebral en donde los cambios bioquímicos se suceden más lentamente. El CO₂ por el contrario difunde con mayor libertad. Estas observaciones han sido confirmadas en base a la determinación del grado de acidosis por medio del estudio de líquido cefalorraquídeo tanto a nivel lumbar como a nivel de la cisterna magna, comparandolo con los cambios de pH en suero. Esta falta de recuperación en el pH del líquido cefalorraquídeo puede ocasionar además, a nivel cerebral cambios hidroelectrolíticos, modificaciones de la osmolaridad y otras alteraciones bioquímicas que pueden complicar la evolución clínica de los pacientes con cetoacidosis diabética que son manejados.

La frecuencia de asociación con alcalosis con el uso del bicarbonato de sodio, puede ser en ocasiones mucho más grave que la propia acidosis.

Por todo lo anterior, se considera que la utilización del bicarbonato no debe ser incluida como rutina dentro del manejo de la cetoacidosis diabética. Existen, sin embargo, algunos sucesos dentro de la cetoacidosis diabética, que por su gravedad requieren de la administración de bicarbonato.

Dentro de las indicaciones formales para la utilización del bicarbonato algunos autores han mencionado las siguientes: A) Estados de coma profundo en que se sospecha que la acidosis es la responsable, y con pH menores a 7.1, o si el bicarbonato sérico esta excepcionalmente disminuido (5 mM/lt o menor); B) Cetoacidosis diabética en la cual, a pesar de haber iniciado una terapia correcta, el pH continua disminuyendo y el estado de despierto deprimiendose; C) Depresión profunda del centro respiratorio a una acidemia importante; D) En caso en que por las condiciones generales del paciente, el estado de hipovolemia, la persistente hipotensión arterial y la hipoxia, pueda desarrollarse acidosis láctica; E) Quizá otra indicación sería el caso de la hipotensión arterial de difícil control, aunada a hiperkalemia.

Teniendo en cuenta lo anterior y si se decide la administración de bicarbonato, se aconsejan bolos intravenosos de 50 mEq administrados durante periodos de 10-15 minutos, observando la evolución clínica y los datos de acidemia, bajo un estricto control y vigilancia. Algunos autores consideran que cuándo mucho se deben de utilizar 200 mEq de bicarbonato de sodio.

Se recomienda en estos casos que la concentración de solución salina

na se disminuya de 0.9% a 0.45% con lo cual se evita estados de hiperosmolaridad por hipernatremia. Por último no hay que olvidar que la utilización de bicarbonato aumenta los requerimientos de potasio.

5.- POTASIO: Como una consecuencia de la acidosis, diuresis y vómitos - frecuentes, el almacen de potasio corporal es depletado sobre 5-10 mEq/-lt de peso corporal. Sin embargo, la concentración de potasio sérico es ta generalmente normal o elevado porque el cambio en el potasio del líquido intracelular al extracelular se acompaña de un aumento en la concentración de iones hidrógeno. Entre la corrección de la acidosis y la estimulación de la toma de glucosa a la célula, los niveles séricos de potasio bajan.

Es decir, teniendo en cuenta la observación hecha anteriormente, en el sentido de que al iniciarse la terapia con insulina vamos a favorecer la entrada de potasio a la célula, es comprensible que si bien al inicio la hipokalemia no va a ser tan notoria, durante el transcurso del tratamiento se encuentra en forma cada vez más importante disminución de este ión. Por tal motivo, es necesario reconocer cuando es el momento oportuno para iniciar el reemplazo de potasio. En terminos generales durante la primera hora de iniciada la terapéutica no se administra potasio, y - solo, bajo un estricto control electrocardiográfico y valoración cuantitativa de la diuresis después de la primera hora administramos de 10 a - 20 mEq por hora, se han publicado casos de muerte por hiperkalemia al administrar potasio en forma temprana. En casos de urgencia y por alteración electrocardiográfica se han llegado a administrar de 20 a 40 mEq - por hora. Se han informado casos en que incluso se han requerido de la administración de 80 mEq cada 15 minutos; sin embargo, estos son casos - excepcionales manifestados clínicamente por arritmias, falla cardíaca, -

parálisis muscular respiratoria, atónia gastrointestinal o ambas. Algunos estudios han informado que la influencia de la insulina en la entrada de glucosa y de potasio a la célula no es paralela, ya que con una actividad biológica de la insulina de 40 uU/ml ocasiona una captación de potasio por el músculo, sin que este presente una captación de glucosa; sin embargo, se está de acuerdo que a mayor cantidad de insulina el requerimiento de potasio será más importante.

La necesidad de administrar potasio debe ser monitorizado electrocardiográficamente; los signos de hipokalemia son aplanamiento o inversión de la onda T, depresión del segmento ST, prolongación del intervalo QT y aparición de ondas U; la hiperkalemia produce una onda T picuda, QRS ancho, desaparece la onda P, disociación AV y, a niveles altos desorganización del ECG.

Por otra parte, debemos de recordar que el electrocardiograma nos está representando los cambios de potasio dentro de la célula por lo cual es necesario determinar este ión en suero a los intervalos menores que sea posible, ya que los cambios en la actividad eléctrica del corazón van precedidos de las modificaciones a nivel plasmático.

En un estudio efectuado en pacientes con cetoacidosis diabética se pudo demostrar que la utilización de bicarbonato de sodio favorece la entrada de potasio a la célula y disminución de potasio en suero. En este estudio, los pacientes a los que se administró 400 mEq de bicarbonato requirieron 120 mEq más de potasio para mantener con cifras mayores de 4.5 mEq de potasio por litro, que aquellos pacientes que recibieron menos bicarbonato.

Se debe de enfatizar, que si bien la administración de potasio es un aspecto relevante en la terapéutica de la cetoacidosis diabética, es

ta debe ser manejada con el mayor cuidado posible y en una forma correcta, ya que puede ser peligroso para el paciente.

6.- FOSFATO: Los niveles de fosfato en suero se encuentran intensamente disminuidos en pacientes con cetoacidosis diabética. Esto ocasiona que los niveles de 2-3 difosfoglicerato disminuyan; ocasionando con esto que la curva de disociación oxí-hemoglobina se desvíe hacia la izquierda, y por lo tanto produzca mayor hipoxia tisular. Por lo anterior, la terapia con infusión de fosfato se hace necesaria.

En un estudio reciente la administración de 62 ± 5 mMol (de 35 a 140) de fosfato sódico previno la hipofosfatemia, incrementando en un 56% al 2-3 difosfoglicerato en las primeras 48 horas.

Por otra parte, en otro estudio se pudo inferir que la tendencia a la somnolencia estaba en relación con la hipofosfatemia; además, se encontró que los niveles de 2-3 difosfoglicerato guardan una relación directa con las cifras de pH en pacientes con cetoacidosis diabética y el reemplazo de fosfato no solo mejora el pH sanguíneo sino también reduce la mortalidad.

La administración de 40 mM de fosfatos, en un periodo de 1 a 2 horas, aumenta el fosforo en suero de 2,3 a 5,8 mg/100 ml; también se ha recomendado el uso de fosfato de potasio al cual contiene 1.5 mEq de potasio por mM de fosforo.

7.- MAGNESIO: Recientemente se han intentado identificar las implicaciones fisiopatogénicas que el magnesio pudiera tener en la cetoacidosis diabética. Este hecho, ha sido reforzado por el informe de que pacientes con cetoacidosis diabética han presentado tetania. Hay anomalías electrocardiográficas que concurren con potasio sérico normal y existe la posibilidad de que la hipomagnesemia sea la responsable.

Si bien se ha podido demostrar que durante el tratamiento con insulina el magnesio se incorpora a la célula, los estudios sobre la participación de este ión aún no son determinantes. Se aconseja la administración de 20 a 40 mEq de magnesio en el caso que se considere necesario y siempre con control electrocardiográfico.

8.- PROCEDIMIENTOS ACCESORIOS: Hay útiles procedimientos accesorios en el tratamiento de la acidosis diabética. Si el paciente está inconciente, lavado gástrico debe realizarse para prevenir neumonía por aspiración. Si el paciente está en obvio colapso circulatorio debe administrarse sangre, plasma o expansores del volumen plasmático. Finalmente, la causa precipitante que desarrolló la acidosis diabética tiene que ser establecida en cada paciente para iniciar el tratamiento específico.

9.- ERRORES FRECUENTES:

- A) No administrar suficiente insulina tempranamente.
- B) No suministrar suficientes líquidos.
- C) No suministrar suficiente potasio.
- D) Suministrar demasiado bicarbonato.

10.- La fase aguda de la acidosis diabética se considera terminada una vez que el paciente responde completamente con adecuado estado de despertar, los niveles de glucosa sanguínea están debajo de 200 mg/100 ml, la dilución de suero 1:1 no muestra evidencia de acetona, el CO₂ es normal, la orina muestra mínima glucosuria, existe control hidroelectrolítico y reajuste acidobásico. La cetonuria puede persistir 24-48 horas. Ahora es el tiempo de empezar en el paciente insulina intermedia en una dosis pequeña para prevenir una recaída en la cetosis, y también, si es necesario, administrar insulina cristalina en cantidades dictadas por los niveles de azúcar en la orina. Una dieta blanda debe iniciarse. Es —

esencial empezar con frecuentes pero pequeñas comidas. La administración de líquidos intravenosos puede ser suspendida tan pronto como el paciente pueda retener líquidos por vía oral.

COMPLICACIONES:

La mortalidad de los pacientes con cetoacidosis diabética es de aproximadamente de 5%; puede ser del 10 al 20% en un hospital o condado debido a la llegada tardía del paciente.

En muchos casos, un resultado fatal en la cetoacidosis diabética es atribuida a una severa enfermedad concomitante tal como infarto del miocardio, sepsis o pancreatitis aguda. Dos complicaciones y situaciones potencialmente fatales que pueden ocurrir en ausencia de enfermedad intercurrente son shock y edema cerebral.

El shock puede desarrollarse como una consecuencia de severa hipovolemia, reducida contractibilidad miocárdica secundaria a la acidosis y posiblemente disminución de la resistencia periférica. En pacientes hipotensos, debe colocarse un cateter venoso central, seguido por infusión rápida de grandes volúmenes de salina isotónica (más que hipotónica). Falla a la respuesta a la salina puede necesitar tratamiento con sangre o expansores del volumen plasmático. La eficacia de drogas vasoconstrictoras (metaramina y norepinefrina) no ha sido bien establecido, y su uso puede resultar en una elevación ulterior en los niveles de lactato sanguíneo debido a una baja perfusión local. La preferente propagación común para el uso de agentes beta estimulantes (isoproterenol) en el tratamiento del shock debe ser templado por el reconocimiento de que tales agentes tienen un efecto lipolítico y antagonista de la insulina que puede agrava-

var el desorden metabólico ya existente en la cetoacidosis diabética. Como ya se mencionó en párrafos anteriores al corregir la deshidratación y el trastorno electrolítico, como al usar bicarbonato, debemos hacerlo en forma adecuada para evitar sobrecarga de volumen, alcalosis metabólica que facilita hipokalemia, disminución en el calcio ionizado y por lo tanto tetania y acidosis paradójica del líquido cefalorraquídeo.

En años recientes, la atención ha sido llamada para el problema de edema cerebral irreversible, fatal complicación de la cetoacidosis diabética. A pesar de que el síndrome fue descrito desde 1936 por Dillon, Riggs y Dyer, al examinar cerebros de pacientes muertos por cetoacidosis diabética, no fue sino hasta 20 años después en que se iniciaron estudios tratando de aclarar sus posibles mecanismos; Greenaway y Read en 1958, - Sullivan en 1961 y Young y Bradley en 1967 describieron casos de pacientes muertos por cetoacidosis, en quienes la causa de la muerte no podía atribuirse a enfermedad vascular u otra complicación subyacente y que en el examen post-mortem mostraron signos macro y microscópicos de edema cerebral. El cuadro clínico es generalmente el de un adolescente diabético sin enfermedad concomitante en el cual un deterioro progresivo en la conciencia se desarrolla después de un período inicial (3 a 10 horas) de tratamiento caracterizado por mediciones de laboratorio mejorando; papiledema, presión elevada del líquido cerebroespinal, retraído, pupilas de señales, hiperpirexia y ocasionalmente diabetes insípida puede ser observada en tales casos. Aunque sobre la rápida restauración de la concentración de glucosa sanguínea y pH a lo normal ha sido sugerido como un factor patogénico, en por lo menos algunos casos, el desarrollo de edema cerebral precede cambios definitivos en los hallazgos químicos sanguíneos. Entonces, la causa precisa de este desorden y la naturaleza de la solución intracelular responsable de la inhibición de agua en el cerebro

no ha sido bien identificada. Aunque casos no documentados de éxitos terapeúticos han sido registrados (reversión espontanea ha sido notada), - el uso de manitol o grandes dosis de corticoesteroides pueden ser de algún valor en reducir el edema cerebral. Afortunadamente, la proporción de edema cerebral es bastante baja.

Otra muy rara pero seria complicación de la cetoacidosis diabética es la mucomicosis facial.

C O M A H I P E R G L I C E M I C O H I P E R O S M O L A R N O
C E T O T I C O

Fué primeramente mencionado por Ueber-Berlin en 1924, pero hasta - 1957 se empezó a conocer más ampliamente a partir de los casos publica- dos por Sement y Schwartz. Esta entidad clínica se caracteriza por una grave hiperglicemia, hiperosmolaridad y deshidratación, en ausencia de - cetoacidosis, si no es tratada adecuadamente, la mortalidad es muy alta. En la actualidad, podemos afirmar que este padecimiento se diagnostica - en proporción de uno a uno en relación a la cetoacidosis.

La etiología de este síndrome es diversa: se presenta frecuentemente como complicación de la diabetes mellitus, pero se ha descrito en indivi- duos no diabéticos, principalmente en pacientes con quemaduras graves, du- rante hemodiálisis y diálisis peritoneal; durante la administración de - corticoesteroides, en pacientes con hipotermia inducida, después de la - administración de difenilhidantoína y en pacientes con pancreatitis ne- - crotizante.

Entonces, podemos decir que esta entidad se caracteriza por elevaci- ón extrema de los niveles de glucosa sanguínea (valores de 1000 mg/100 -

no ha sido bien identificada. Aunque casos no documentados de éxitos terapeúticos han sido registrados (reversión espontanea ha sido notada), - el uso de manitol o grandes dosis de corticoesteroides pueden ser de algún valor en reducir el edema cerebral. Afortunadamente, la proporción de edema cerebral es bastante baja.

Otra muy rara pero seria complicación de la cetoacidosis diabética es la mucomicosis facial.

C O M A H I P E R G L I C E M I C O H I P E R O S M O L A R N O
C E T O T I C O

Fué primeramente mencionado por Ueber-Berlin en 1924, pero hasta - 1957 se empezó a conocer más ampliamente a partir de los casos publica- dos por Sement y Schwartz. Esta entidad clínica se caracteriza por una grave hiperglicemia, hiperosmolaridad y deshidratación, en ausencia de - cetoacidosis, si no es tratada adecuadamente, la mortalidad es muy alta. En la actualidad, podemos afirmar que este padecimiento se diagnostica - en proporción de uno a uno en relación a la cetoacidosis.

La etiología de este síndrome es diversa: se presenta frecuentemente como complicación de la diabetes mellitus, pero se ha descrito en indivi- duos no diabéticos, principalmente en pacientes con quemaduras graves, du- rante hemodiálisis y diálisis peritoneal; durante la administración de - corticoesteroides, en pacientes con hipotermia inducida, después de la - administración de difenilhidantoína y en pacientes con pancreatitis ne- - crotizante.

Entonces, podemos decir que esta entidad se caracteriza por elevaci- ón extrema de los niveles de glucosa sanguínea (valores de 1000 mg/100 -

ml o mas no son raros, "jarabe" sanguíneo), y ausencia o solamente mínima cetonemia. La marcada hiperglicemia y la asociación de hipernatremia secundaria a pérdida de agua conducen a un aumento en la osmolaridad del líquido extracelular con consecuente deshidratación intracelular; el efecto sobre el sistema nervioso central responde a síntomas neurológicos y coma. Este síndrome es probablemente más ampliamente propagado en la actualidad de lo que en pasado había sido estimado. Es usualmente visto en edad media pero más comunmente en sujetos mas viejos. En dos tercios de los casos, los síntomas prodrómicos de polidipsia, poliuria y glucosuria han estado presentes, y algún grado de deterioro renal puede ser demostrado en la mayoría de los pacientes. Una enfermedad aguda a menudo es un evento precipitante (por ejemplo, neumonia, uremia, pielonefritis, pancreatitis, o infarto del miocardio agudo). En otros casos, puede ser un procedimiento precipitante tal como diálisis peritoneal, hemodiálisis, quemaduras severas o hiperalimentación. Un número de drogas se ha pensado que pueden disparar este síndrome, entre ellas corticosteroides, diuréticos (tiazidas y furosemide), propranolol, difenilhidantoína y agentes inmunosupresores. El cuadro clínico es: shock, hiperpirexia, taquicardia, hipotensión postural e hiperventilación, ocasionalmente con respiración tipo Kussmaul; la piel muestra disminución en la turgencia, las membranas mucosas están secas, los ojos están hundidos y secos; los disturbios neurológicos son muchos y pueden incluir hiperreflexia, desorientación ligera y coma; un tercio de los pacientes pueden tener asimiento o embargo, usualmente focal en naturaleza y se ha visto el signo de Kernig.

Los hallazgos de laboratorio son: glucosa sanguínea elevada, generalmente mayor de 600 mg/100 ml, ausencia o leve elevación de la acetona —

plasmática y elevación del nitrógeno de urea, elevación de la creatinina, normal o elevados los electrolitos, normal o ligeramente disminuido el pH y una distintiva elevación de la osmolaridad sérica. La osmolaridad sérica puede ser estimada multiplicando la concentración de sodio dos veces y sumando 5.5 por cada 100 mg de glucosa (el peso molecular de la glucosa es de 180, por lo tanto $100/18 = 5.5$) y 3.6 por cada 10 mg/100ml de nitrógeno urea. El valor normal alcanza entre 290 y 310 miliosmoles/lit.

Este síndrome se diferencia de la cetoacidosis diabética en que su frecuencia mayor es en pacientes más viejos y con un CO₂ de 18 mEq/lit como mínimo. La glucosa no penetra en proporción normal a las células y permanece en el espacio intravascular, dando lugar a una grave hiperglicemia, con hiperosmolaridad extracelular, lo cual provoca una deshidratación intensa con disminución del flujo sanguíneo renal y disminución de filtrado glomerular, impide una buena eliminación de la glucosa por la orina, lo cual favorece que la hiperglicemia se acentúe.

El porque estos pacientes muestran una mínima cetosis no esta claro. Es pausable que los niveles de insulina sean suficientes para minimizar la cetosis pero insuficientes para reducir la hiperglicemia, podría ser la base para este síndrome. La extrema hiperosmolaridad por si misma podría tener un importante efecto metabólico sobre el metabolismo intermedio. Estudios comunes han sugerido que la profunda hiperosmolaridad puede tener un efecto inhibitorio sobre la lipólisis en tejido adiposo, reduciendo el flujo de ácidos grasos libres al hígado, y así previniendo el aumento de la cetogénesis. Además, posiblemente la deshidratación también sea anticetogénica.

Entonces, se puede decir que en este síndrome ha habido mucha espe-

culación acerca de la ausencia de cetosis significativa, ya que este es el hallazgo bioquímico cardinal diferencial del coma cetoacidótico. Una hipótesis enlaza la ausencia de hipercetonemia con disminución en la concentración plasmática de ácidos grasos libres con la consecuente supresión de la lipólisis en el tejido adiposo. La supresión de la lipólisis se pensó era resultado, una de dos, de una elevación de la insulina plasmática exógena o de una disminución en la cantidad de las hormonas lipolíticas tales como cortisol y hormona de crecimiento combinado con un efecto antilipolítico de la hiperosmolaridad por si misma. Aunque esta explicación puede aplicarse en ciertas situaciones hay un número de observaciones clínicas argumentadas contra su aceptación como en todo concepto. Entonces la elevación de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres ha sido reportado en la fase aguda de este síndrome; los niveles plasmáticos de insulina, en general, son similares a esos encontrados en la variedad cetótica; y el glucagon, una hormona potencialmente lipolítica, especialmente en diabetes hipoinsulínica, ha sido mostrado que hay una elevación tardía. Aún más, la hiperosmolaridad puede estar aumentada considerablemente en el estado cetótico sin supresión de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres.

La reproducción experimental de este síndrome en ratas, ha provisto información adicional acerca de su patogénesis. Elevación del glicogeno hepático y niveles adecuados de insulina en la vena porta en estos animales, junto con insulinopenia periférica e hiperglicemia masiva, hacen el concepto de un hígado "insulinizado" coexistiendo con una "diabetes" periférica. El ingreso de ácidos grasos libres de concentración plasmática variable podría entonces estar directamente aumentado a lo largo del camino no cetótico - particularmente la esterificación a triglicéridos -

78



(y fosfolípidos) y secreción en lipoproteínas de muy baja densidad. Algún apoyo para este concepto llega de la observación experimental de la concentración normal de triglicéridos hepáticos y elevación de los niveles de triglicéridos séricos. Esto es compatible con la noción de la síntesis acelerada y secreción de triglicéridos lipoprotéicos de muy baja densidad, posiblemente combinadas con un defecto periférico en la depuración de triglicéridos por la lipoproteína lipasa, consecuencia de la insulinopenia.

Hay dos conceptos para explicar algunos de los enigmáticos hallazgos bioquímicos encontrados en este síndrome. Primero se sugiere que un hígado insulinizado (reflejando actividad residual secretora de las células beta) coexiste con una diabetes periférica por medio de la inactivación de la oxidación intrahepática del ingreso de ácidos grasos libres, lo cual esta directamente, en forma amplia, a lo largo del camino metabólico no cetogénico, tal como la síntesis de triglicéridos. Esto podría responder por la falta de hipercetonemia. Segundo, es una hipótesis que en el hígado encarecido ocurre gluconeogénesis, debido a la predominante razón de glucagón a insulina en la vena porta, y es principalmente responsable para el desarrollo de hiperglicemia masiva.

En resumen, la explicación hipotética de este síndrome podemos señalarla de la siguiente manera:

1.- Ausencia de hipercetonemia.

Aumento de insulina en la vena porta, desviando la llegada de sustratos.

a) Aumento masivo de glucosa \longrightarrow glucógeno.

b) Aumento variable de ácidos grasos libres \longrightarrow triglicéridos.

2.- Hiperglicemia masiva.

a) Continua gluconeogénesis debido al predominio en la vena porta de

glucagon/insulina.

b) Factores contribuyentes: aumento en la toma o entrada, disminución en la utilización periférica y excreción renal reducida a glucosa.

3.- Hipertrigliceridemia frecuente.

a) Síntesis hepática acelerada y secreción de triglicéridos lipoproteicos de muy baja densidad.

b) Defecto en la depuración periférica?

En este síndrome el tratamiento debe ser instituido rápidamente. A causa de la frágil condición de estos pacientes y las muchas consideraciones inciertas de la naturaleza de este síndrome, un lineamiento ha sido difícil para establecer condiciones de líquidos, electrolitos y programas terapéuticos de insulina. Tratamiento total continuo, observación constante y estudios químicos sanguíneos frecuentes son necesarios. Líquidos intravenosos, preferentemente salina hipotónica, debe ser administrado en una proporción de 0.5 a 1.0 lt/hr, particularmente si el sodio sérico es mayor de 130 mEq/lt y el paciente esta normotenso. Si el sodio sérico es menor de 130 mEq/lt, y el paciente esta hipotenso, debe administrarse probablemente salina normal y considerar expansores del plasma. Algunas evidencias sugieren que inicialmente debe administrarse salina normal, seguido una hora o más tarde de salina hipotónica. El objetivo básico es gradualmente rehidratar ambos compartimientos líquidos, - intracelular y extracelular, sin sobrecargar el sistema cardiovascular, produciendo disparidad en la distribución de líquidos y electrolitos entre los compartimientos líquidos corporales, o, de otra manera, produciendo colapso circulatorio por un muy rápido cambio de líquido del espacio vascular al extravascular (intracelular).

La insulina debe administrarse por vía intravenosa. Prudencia inicial debe ser mantenida hasta que el efecto de la dosis inicial sobre la glicemia y electrolitos haya sido observada. Una dosis de 10 a 40 UI de insulina cristalina parece aproximada. Algunos pacientes son marcadamente sensibles a la insulina. En dos o tres horas después de iniciada la terapia, la tendencia surgirá de ambos estados, clínico y bioquímico, — que influya para el siguiente estado de tratamiento. La proporción de infusión de líquidos puede entonces ser ajustada, el potasio y los fosfatos pueden ser agregados a la infusión de líquidos e insulina adicional (20-50 UI) puede ser administrada por la ruta intravenosa.

Un reemplazo en la proporción de líquidos muy rápida, o una declinación muy rápida en la glicemia debe evitarse. Los niveles sanguíneos de glucosa no deben ser menores de 250 mg/100 ml durante las primeras 24-48 horas. Evaluación del cuadro clínico y de la glicemia debe ser determinado cada 2 o 3 horas, e insulina adicional administrarse si es necesario; algunos pacientes pueden requerir una cantidad total de insulina de solo 25 UI, mientras que otros pueden requerir 200 UI o más.

La mortalidad ha sido tan alta como 40 a 75%. Aproximadamente un tercio mueren en las primeras 24 horas de tratamiento. La principal causa de muerte es enfermedad asociada, shock, anormalidades electrolíticas y edema cerebral. En esos pacientes que se recuperan, el control ulterior de la diabetes mellitus puede no necesitar terapia con insulina.

P R O T O C O L O D E T R A T A M I E N T O

Por último se intenta un esquema que denominaré: Protocolo de Tratamiento, y que es como sigue:

- 1.- Al llegar al servicio de urgencia, en donde habitualmente empieza el manejo de estos pacientes, pensar siempre en el diagnóstico, sobre todo en un paciente con antecedentes de diabetes mellitus o en ausencia de ellos sobre todo si es un paciente joven con alteraciones de conciencia y dolor o signos de irritación peritoneal.
- 2.- Exploración física completa con especial atención al estado de conciencia, T.A., frecuencia cardíaca, tipo de respiración; parámetros que deberan vigilarse cada media hora y lo que es más importante investigación de focos sépticos como son: abscesos dentarios, glúteos, etc.
- 3.- Colocar un catéter a vena central, a través de subclavia, yugular o por venodisección, para medir presión venosa central y manejo adecuado de líquidos. Obtener una muestra de sangre para las siguientes determinaciones: glucosa, nitrógeno de urea, creatinina, bicarbonato, electrolitos, biometría hemática, determinación de acetona y amilasa sérica. La glicemia, el bicarbonato y el potasio deben ser determinados por lo menos cada 4 horas.
- 4.- Obtener una muestra de sangre arterial para determinar pH, pO₂, pCO₂ y porcentaje de saturación.
- 5.- Obtener una muestra de orina, sin que esto signifique que se deba cateterizar vejiga por el alto riesgo que para estos pacientes significa dicho procedimiento; para realizar examen general y principalmen-

te glucosuria y cetonuria.

- 6.- Realizar electrocardiograma para descartar infarto agudo del miocardio, hipo o hiperkalemia.
- 7.- Determinar acetona plasmática, como se ha descrito previamente, haciendo incapie en que la tableta de nitroprusiato (acetest) debe ser machacada perfectamente y colocar solo 3 gotas de cada uno de los tubos, haciendo la lectura del resultado exactamente a los 30 segundos
- 8.- Calcular la osmolaridad plasmática, antes de iniciar el tratamiento mediante la siguiente fórmula: $Na \times 2 + \text{glucosa} / 18 + \text{nitrogeno de urea} \times 2.8 + 5$ y cuando no se tiene la cifra del nitrógeno de urea se divide la urea entre 6.
- 9.- Hacer el cálculo de aniones indeterminados, utilizando la fórmula siguiente: $Na - (Cl + CO_2)$ siendo la cifra normal de 14 ± 2 .
- 10.- Calcular del déficit total de bicarbonato, tomando en cuenta que el 40% del peso corporal corresponde al espacio de distribución del bicarbonato y multiplicarlo por el déficit en el contenido de CO_2 . De esa cantidad solamente debe administrarse una tercera parte, tomando en consideración todos los riesgos que puede ocasionar una inadecuada administración de bicarbonato.
- 11.- Realizar una teleradiografía de tórax si las condiciones del paciente lo permiten o bien una placa portátil en caso contrario una vez corregida la deshidratación; ya que en estados de deshidratación severa, los procesos neumónicos incipientes pueden no ser visibles a los rayos X.
- 12.- El tratamiento debe iniciarse al mismo tiempo que se realizan todas las medidas mencionadas.

A continuación se muestra una hoja que es de utilidad para llevar un buen

control del manejo de estos pacientes:

HORAS	0	1	2	3	4	6	9	12	18	24
Glic.	+		+		+	+	+	+	+	+
Osmol. M	+					+	+	+		+
Osmol. C	+					+	+			+
K	+		+		+	+	+	+	+	+
Cl	+		+							+
Na	+		+					+		+
CO2	+		+							+
Δ. anion.	+									+
pH	+		+		+	+		+		+
pCO2	+		+		+	+		+		+
pO2	+		+		+	+		+		+
% Sat.	+		+		+	+		+		+
CO2 calc.	+		+		+	+		+		+
Hcto.	+									
N. urea	+									
Creat.	+					+		+		+
Acet. 100%	+									
Acet. 50%	+									
Acet. 25%	+									
Acet. 12.5%	+									
Orina	+									
Def. Bic.	+									
Insul.	+	→	→	→	→	→	→	→	→	→
KCl mEq	+	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Bicarb.	+	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Liquidos	+	→	→	→	→	→	→	→	→	→
V. Orina	+	→	→	→	→	→	→	→	→	→
T.A.	+	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Pulso	+	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Resp.	+	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Temp.	+	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Salina	+	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Gluc. 5%	+	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Oral	+	→	→	→	→	→	→	→	→	→

84

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Addis G J, Thompson W S, Welch J D: Bicarbonate Therapy in Diabetic Acidosis. *Lancet* 2:223,1964.
- 2.- Alberti K G M, Darley J H, Emerson P M, Hockaday T D: 2,3-Diphosphoglycerate and Tissue Oxygenation in Uncontrolled Diabetes Mellitus. *Lancet* 391,1972.
- 3.- Alberti K G M, Hockaday T D, Turner R C: Small Doses of Intramuscular Insulin in the Treatment of Diabetic Coma. *Lancet* 2:515,1973.
- 4.- Alberti K G M: Comparison of Different Insulin Regimens in Diabetic Ketoacidosis: *Lancet* 1:83,1976.
- 5.- Albisser A M, Leibel B S, Ewart T G, et al: Clinical Control of Diabetes by the Artificial Pancreas. *Diabetes* 23:397,1974.
- 6.- Andersen H, Ditzel J: Importance of Plasma Inorganic Phosphate in the Treatment of Diabetes Ketoacidosis. *Diabetes* 22:293,1973.
- 7.- Arieff A I, Carrol H G: Nonketotic Hyperosmolar Coma with Hyperglycemia: Clinical Features, Pathophysiology, Renal Function, Acid-Base Balance, Plasma Cerebrospinal Fluid Equilibria and the Effects of Therapy in 37 cases. *Medicine* 51:73,1972.
- 8.- Arieff A I, Kleeman Ch R: Studies on Mechanisms of Cerebral Edema in Diabetic Comas. Effects of Hyperglycemia and Rapid Lowering of Plasma Glucose in Normal Rabbits. *Journal of Clinical Invest* 52:571,1973.
- 9.- Arieff A I, Kleeman Ch R: Cerebral Edema in Diabetic Comas. II. Effects of Hyperosmolarity, Hyperglycemia and Insulin in Diabetic Rabbits. *Journal Clinic Endocrin Metab* 38:1057,1974.
- 10.- Assal P, Aoki T, Manzano F, et al: Metabolic Effects of Sodium Bicarbonate in Management of Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes* 23:405,1974.
- 11.- Beigelman P M: Severe Diabetic Ketoacidosis (Diabetic "Coma"). *Diabetes* 20:490,1971.
- 12.- Beigelman P M: Potassium in Severe Diabetic Ketoacidosis. *Am J Med* 54:419,1973.
- 13.- Beigelman P M, Warner N E: 32 Fatal Cases of Severe Diabetic Ketoacidosis, Including a Case of Mucormycosis. *Diabetes* 22:847,1973.
- 14.- Bell A J, Hilton J P, Walker G: Severe Hyponatraemia in Hyperlipaemic Diabetic Ketosis. *Brit Med J* 4:709,1972.
- 15.- Elack A B, Malins J M: Diabetic Ketosis: A Comparison of the Results

- of Orthodox and Intensive Methods of Treatment Based on 170 Cases. Lancet 1:56,1949.
- 16.- Blackard W G, Nelson N C: Portal and Peripheral Vein Immunoreactive Insulin Concentrations before and after Glucose Infusion. Diabetes: 19:302,1970.
 - 17.- Cerebral Edema in Severe Diabetic Ketoacidosis (Letters to the Editor). N Engl J Med 276:1445,1967.
 - 18.- Cerebral Edema in Diabetes. Lancet 694,1971.
 - 19.- Clements R S, Blumenthal S A, Morrison A B, Winegrad A I: Increased Cerebrospinal-Fluid Pressure During Treatment of Diabetic Ketosis. Lancet 2:671,1971.
 - 20.- Clumeck N, Detroyer A, Naeije R, et al: Small Intravenous Insulin boluses in the Treatment of Diabetic Coma. Lancet 2:416,1975.
 - 21.- Clumeck N, Detroyer A, Naeije R, et al: Treatment of Diabetic Coma with Small Intravenous Insulin Boluses. Br Med J 2:394,1976.
 - 22.- Cohen A S, Vance V K, et al: Diabetic Acidosis and Evaluation of the Cause and Course of Therapy in 73 Cases. An Int Med 52,1960.
 - 23.- Duncan G G, Gill J R: Clinical Value of a Simple Qualitative Test for Plasma Acetona in Diabetic Coma. Diabetes 2:353,1953.
 - 24.- Exton J H: Gluconeogenesis. Metabolism 21:945,1972.
 - 25.- Felig P: Insulin: Rates and Routes of Delivery. N Engl J Med 291: --- 1031,1974.
 - 26.- Felig P: Diabetic Ketoacidosis. N Engl J Med 290(24):1360,1974.
 - 27.- Fisher J N, Shahshahani M N, Kitabchi A E: Diabetic Ketoacidosis: Low Dose Insulin Therapy by Various Routes. N Engl J Med 297(5):238,1977.
 - 28.- Flatt P J: On the Maximal Possible Rate of Ketogenesis. Diabetes --- 2:50,1972.
 - 29.- Franks M, Berris R F, Kaplan N O, Myers G B: Metabolic Studies in --- Diabetic Acidosis. The Effect of the Administration of Sodium Phosphate. Arch Intern Med 81:42,1948.
 - 30.- Fulop M, Tannenbaum H, Dreyer N: Ketotic Hyperosmolar Coma. Lancet --- 2:635,1973.
 - 31.- Garella S, Dana C L, Chazan J A: Severity of Metabolic Acidosis as a Determinant of Bicarbonate Requirements. N Engl J Med 289:121,1973.
 - 32.- Genuth S N: Metabolic Clearance of Insulin in Man. Diabetes 21:1003, 1972.

86



- 33.- Genuth S M: Constant Intravenous Insulin Infusion in Diabetic Ketoacidosis. JAMA 223(12):1348,1973.
- 34.- Gerich J E, Lorenzi M, Bier D M, et al: Prevention of Human Diabetic Ketoacidosis by Somatostatin: Evidence for an Essential Role of Glucagon. N Engl J Med 292:985,1975.
- 35.- Guisado R, Arieff A I: Neurologic Manifestations of Diabetic Comas: Correlation with Biochemical Alteration in the Brain. Metabolism - 24:665,1975.
- 36.- Golberger E: A Primer of Water, Electrolyte and Acid-Base Syndromes. Fifth Edition. Lea and Febiger. Pags 17,256 y 423.
- 37.- Heinle R A, Ievy R I: Lipid and Carbohydrate Abnormalities in Patients with Angiographically Documented Coronary Disease. Am J Cardiol - 24:128,1969.
- 38.- Ingelfinger F J: Debates on Diabetes. N Engl J Med 296:122,1977.
- 39.- Jarrett R J, Keen H: Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. Lancet 2: 1009,1976.
- 40.- Joffe B I, et al: Factors in the Pathogenesis of Experimental Nonketotic and Ketoacidotic Diabetic Stupor. Diabetes 22:653,1973.
- 41.- Joffe B I, Goldberg R B, et al: Pathogenesis of Nonketotic Hyperosmolar Diabetic Coma. Lancet 5:1069,1975.
- 42.- Kadish A H, Sternberg J C: Determination of Urine Glucose by Measurement of Rate of Oxygen Consumption. Diabetes 18:467,1969.
- 43.- Kassirer P J: Serious Acid-Base Disorders. N Engl J Med 291:773,1974.
- 44.- Keller U, Berger W: Prevention of Hypophosphatemia by Phosphate Infusion During Treatment of Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Coma. Diabetes 29:87,1980.
- 45.- Kidson W, et al: Treatment of Severe Diabetes Mellitus by Insulin Infusion. Br Med J 2:691,1974.
- 46.- Kitabchi A E, et al: The Efficacy of Low-Dose Versus Conventional — Therapy of Insulin for Treatment of Diabetic Ketoacidosis. Ann Intern Med 84:633,1976.
- 47.- Knight A H, et al: Significance of Hyperamylasaemia and Abdominal Pain in Diabetic Ketoacidosis. Br Med J 13:128,1973.
- 48.- Knight A H, et al: Serum Enzyme Changes in Diabetic Ketoacidosis. — Diabetes 23:126,1974.
- 49.- Lee C T, Duncan G G: Diabetic Coma: The Value of a Single Test for -

- Acetona in Plasma - and Aid to Diagnosis and Treatment. *Metabolism* - 5:144, 1956.
- 50.- Levy L J, et al: Ketoacidosis Associated with Alcoholism in Nondiabetic Subjects. *Ann Intern Med* 78:213, 1973.
 - 51.- Lindsey C A, Faloona G R, Unger R H: Plasma Glucagon in Nonketotic - Hyperosmolar Coma. *JAMA* 229:1771, 1974.
 - 52.- Maccario M, Messis C P: Cerebral Edema Complicating Treatet Nonketotic Hyperglycemia. *Lancet* 2:352, 1969.
 - 53.- Madison L L: Low Dose Insulin: A Plea for Caution. *N Engl J Med* 294: 4, 1976.
 - 54.- Marliss E B, et al: Altered Redox State Obscuring Ketoacidosis in - Diabetic Patients with Lactic Acidosis. *N Engl J Med* 283:978, 1970.
 - 55.- Martin H E, et al: The Fluid and Electrolyte Therapy of Severe Diabetic Acidosis and Ketosis. *Am J Med* 24:376, 1958.
 - 56.- McCurdy O K: Hyperosmolar Hyperglycemic Nonketotic Diabetic Coma. - *Med Clin N Amer* 54:683, 1970.
 - 57.- McGarry J D, Foster D W: Regulation of Ketogenesis and Clinical Aspects of the Ketotic State. *Metabolism* 21:471, 1973.
 - 58.- McMullen J K: Acystole and Hypomagnesemia During Recovery from Diabetic Ketoacidosis. *Br Med J* 1:690, 1977.
 - 59.- Molnar P D, Service F J: Low-Dosage Insulin Infusion for Diabetic Coma. *Ann Intern Med* 81:853, 1974.
 - 60.- Moseley J: Diabetic Crises in Children Treated with Small Doses of - Intramuscular Insulin. *Br Med J* 1:59, 1975.
 - 61.- Müller W A, Faloona G R, Unger R H: Hyperglucagonemia in Diabetic Ketoacidosis: Its Prevalence and Significance. *Am J Med* 54:52, 1973.
 - 62.- Nabarro J D M, et al: Treatment of Diabetic Ketosis. *Lancet* 1:983, - 1952.
 - 63.- Ohman J L, et al: The Cerebrospinal Fluid in Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* 284:283, 1971.
 - 64.- Page M M, Alberti K G M M, et al: Treatment of Diabetic Coma with - Continuous Low-Dose Infusion of Insulin. *Br Med J* 2:687, 1974.
 - 65.- Padilla A J, Leob J N: Low-Dose Versus High-Dose Insulin Regimens in the Management of Uncontrolled Diabetes. *Am J Med* 63:843, 1977.
 - 66.- Pickup J C, et al: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: Impro-

- ved Blood Glucose and Intermediary-Metabolite. Control in Diabetics. Lancet 1:1255, 1979.
- 67.- Porte Jr D: Sympathetic Regulation of Insulin Secretion. Arch Intern Med 123:252, 1969.
- 68.- Posner B, et al: Acid-Base Balance in Cerebrospinal Fluid. Arch Neurol 12:479, 1965.
- 69.- Posner B, Plum F: Spinal Fluid pH and Neurologic Symptoms in Acidosis. N Engl J Med 277:605, 1967.
- 70.- Prockop D Lion: Hyperglycemia, Polyol Accumulation, and Increased in tracraneal Pressure. Arch Neurol 25:126, 1971.
- 71.- Pullen H, et al: Intensive Intravenous Potassium Replacement Therapy. Lancet 2:809, 1967.
- 72.- Quibrera R, et al: Diabetic Ketoacidosis Hyperosmolar Coma and Severe Diabetic Uncontrol Treatment with Low Dose of Insulin. Rev Invest Clin (MEX) 28:81, 1976.
- 73.- Reaven G M, et al: Nonketotic Diabetes Mellitus: Insulin Deficiency or Insulin Resistance?. Am J Med 60:80, 1976.
- 74.- Rorth M, et al: Red Cell Oxygen Affinity and 2,3-Diphosphoglycerate in Diabetes. Lancet 1:1179, 1972.
- 75.- Rubinstein A H, Spitz I: Role of the Kidney in Insulin Metabolism and Excretion. Diabetes 17:161, 1968.
- 76.- Semple P F, et al: Continuous Intravenous Infusion of Small Dose of Insulin in Treatment of Diabetic Ketoacidosis. Br Med J 2:694, 1974.
- 77.- Shaw C E, et al: A Clinical and Laboratory Study of Insulin Dosage in Diabetic Acidosis: Comparison with Small and Large Doses. Diabetes - 11:23, 1962.
- 78.- Soler N G, et al: Potassium Balance During Treatment of Diabetic Ketoacidosis. Lancet 665, 1972.
- 79.- Soler N G, et al: Comparative Study of Different Insulin Regimens in Management of Diabetic Ketoacidosis. Lancet 2:1221, 1975.
- 80.- Sönksen P H, et al: Growth Hormone and Cortisol Responses to Insulin Infusion in Patients with Diabetes Mellitus. Lancet 2:155, 1972.
- 81.- Spiro R G: Glycoproteins and Diabetes. Diabetes 12:233, 1963.
- 82.- Steinke J, Soeldner J: Diabetes Mellitus; Principles of Internal Medicine. Harrison. Chap 95:563-583, eight edition, 1978.

- 83.- Tamborlane W V, et al: Outpatients Treatment of Juvenile-Onset Diabetes with a Preprogrammed Portable Subcutaneous Insulina Infusion Sistem. Am J Med 68:190,1980.
- 84.- Tomkins A M, Dormandy T L: Osmolar Patter During Recovery Form Diabetic Coma. Lancet 952,1971.
- 85.- Unger R H: Glucagon Physiology and Pathophysiology. N Engl J Med - 285:443,1971.
- 86.- Unger R H, Orci L: The Essential of Glucagon in the Pathogenesis of Diabetes Mellitus. Lancet 14,1975.
- 87.- Van Itallie T B, Bergen Jr S S: Ketogenesis and Hyperketonemia. Am - J Med 31:909,1961.
- 88.- Villasenor A: El Coma Hiperglicemico Hiperosmolar no Cetoacidotico - en la Diabetes Mellitus. Rev Invest Clin (MEX) 22:69,1970.
- 89.- Wacker W E, Parisi A F: Magnesium Metabolism. N Engl J Med 278:712, 1968.
- 90.- Woods H F, Alberti K G M M: Dangers of Intravenous Fructose. Lancet 2:1354,1972.
- 91.- Young E, Bradley R F: Cerebral Edema with Irreversible Coma in Severe Diabetic Ketoacidosis. N Engl J Med 276:665,1967.
- 92.- Zimmet P Z, Taft P, Ennis C G, Cheath J: Acid Production in Diabetic Acidosis; a more Rational Approach to Alkali Replacement. Br Med J 3:610,1970.