

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL ESPAÑOL

CETOACIDOSIS DIABETICA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. JESUS L. MOCTEZUMA ESPINOSA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DIRECTOR DE LA TESIS:

DR. FRANCISCO MANZANO ALBA
Medico Adjunto al Servicio de Medicina
Interna del Hospital Español de México

AUTORIZADA POR:

DR. AURELIO GUTIERREZ MOYANO
Jefe del Curso de Medicina Interna
Hospital Español de México

1. - INTRODUCCION -
2. - MATERIAL Y METODOS.
3. - RESULTADOS.
4. - DISCUSION.
5. - REVISION DE LA LITERATURA.

INTRODUCCION

La cetoacidosis diabética continua siendo una de las complicaciones agudas de la Diabetes Mellitus, con un alto grado de mortalidad, que en promedio alcanza un 10% (7 y 15). Existen en la literatura claramente descritos elementos diagnósticos indispensables, como son: Bicarbonato plasmático menor de 10 mEq/l., pH arterial de 7.35 o menor y presencia de cuerpos cetónicos en plasma. (7 y 24). El objetivo de este trabajo es revisar los casos tratados de cetoacidosis diabética en el Hospital Español de la Ciudad de México del año de 1945 a 1974.

MATERIAL Y METODOS

Se analizaron 1,500 admisiones de pacientes diabéticos, encontrando 25 casos de cetoacidosis diabética, que se ajustaban a los criterios diagnósticos previamente establecidos de los cuales 15 eran hombres y 10 mujeres y su edad varió de 8 a 86 años, con una media de 48.

Se analizó la duración de la diabetes, tipo de tratamiento previo, identificación de causa desencadenante y procedimientos terapéuticos.

Se revisa la literatura reciente en relación a los conceptos actuales de la fisiopatología y modalidades terapéuticas.

RESULTADOS

Cuadro clínico: En el cuadro II se puede observar que diez pacientes se encontraban concientes a su ingreso, tres estaban desorientados, dos confusos, tres soporosos, dos mostraban estupor y cinco se encontraban en coma. La presión arterial varió de 20/0 a 180/100 con una media de 115/76. La frecuencia respiratoria varió de 18 a 54 x' con una media de 30.

La frecuencia del pulso varió de 70 a 160x' con una media de 112x'.

A excepción de cinco pacientes, todos mostraban signos clínicos de deshidratación y en cuatro casos era severa.

En veintidos pacientes la duración de la diabetes varió de siete días a veinticuatro años y en tres pacientes, la cetoacidosis constituyó la primera manifestación de la enfermedad. (Cuadro I).

El padecimiento asociado que se consideró desencadenante de la alteración metabólica se pudo determinar en trece pacientes y fueron los siguientes: Sepsis Urinaria en cuatro casos. Bronconeumonía en tres casos. Gastroenteritis en un caso, suspensión del tratamiento en tres casos, trombosis cerebral en un caso, infarto del Miocardio en un caso y pancreatitis en un caso. (Cuadro I).

Laboratorio: La cifra de glicemia a su ingreso varió de 228 a 1 300 mgs%, con una media de 596.

La determinación de CO₂ fué de 2.7 a 11.8 mEq/l., con una media de 7.77.

En los siete pacientes en que se determinó pH arterial, la cifra varió de 6.92 a 7.30 con una media de 7.17. En el mismo número de pacientes se determinó la pCO₂ con una variación de 10 a 27 mmHg. y una media de 14. (Cuadro III).

El cálculo de Aniones indeterminados fué posible realizarlo en veintidos pacientes y varió de 14.4 a 47.2 mEq/l. con una media de 26.5.

La cifra de Sodio Sérico varió de 127 a 150 mEq/l., con una media de 135.

La creatinina Sérica varió de 2.5 a 6.7 en seis pacientes en que se encontraba elevada a su ingreso, con una media de 2.29 mgs%.

Dieciséis pacientes tenían leucocitosis a su ingreso y la cifra varió de 10 000 a 45 900, con una media de 17 340.

La osmolaridad plasmática fué posible realizarla en dieciocho pacientes y varió de

C U A D R O C L I N I C O (I)

EXPEDIENTE

EDAD

SEXO

DURACION DE LA DIABETES

CASO 1 J. A. M.	46775	62	F	6 AÑOS
CASO 2 F. E. M.	9405	22	F	8 AÑOS
CASO 3 S. R. I.	17757	65	M	10 AÑOS
CASO 4 S. M. N.	188948	42	M	8 AÑOS
CASO 5 M. T. T.	94288	39	F	12 AÑOS
CASO 6 J. R. S.	66871	8	M	NO SE CONOCIA
CASO 7 R. CH. D.	135020	62	M	25 AÑOS
CASO 8 M. N. R.	22400	67	M	20 AÑOS
CASO 9 A. E. G.	149959	14	M	NO SE CONOCIA
CASO 10 J. G. M.	5491	40	F	24 AÑOS
CASO 11 E. G. G.	178754	67	M	12 AÑOS
CASO 12 R. M. G.	176934	41	F	12 AÑOS
CASO 13 M. L. L.	187503	36	M	4 AÑOS
CASO 14 G. L. S.	93067	24	F	8 AÑOS
CASO 15 J. M. M.	57749	63	M	9 AÑOS
CASO 16 R. G. P.	59967	56	F	6 MESES
CASO 17 I. S. S.	65811	79	M	20 DIAS
CASO 18 J. C. J.	54362	86	M	NO SE CONOCIA
CASO 19 E. F. V.	26159	51	F	4 AÑOS
CASO 20 H. Z. S.	26277	62	M	15 AÑOS
CASO 21 P. R. M.	144455	53	M	6 AÑOS
CASO 22 M. C. C.	146550	69	F	8 AÑOS
CASO 23 E. P. H.	126380	29	F	1 SEMANA
CASO 24 R. F. G.	120212	46	M	23 AÑOS
CASO 25 A. P. G.	31989	19	M	11 AÑOS

DIABETES

TRATAMIENTO

	60 U NPH
	60 U NPH
	40 U NPH
	HIPOGLUCEMIANTE ORALES
	40 U PMH
NO CIA	-
	30 U NPH
	30 U NPH
NO CIA	-
	80 U NPH
	60 U NPH
	NPH
	NPH
	48 U NPH
	20 U NPH
	-
	-
NO CIA	-
	40 U NPH
	20 U NPH
	NPH
	HIPOGLUCEMIANTE ORALES
	-
	40 U NPH
	90 U NPH

CUADRO I

CUADRO CLINICO (II)

Nº CASO	ESTADO DE CONCIENCIA,	T.A.	PULSO.	RESPIRACION	DESHIDRATACION	PADECIMIENTO ASOCIADO.
1	CONCIENTE	95/75	140	K	SI SEVERA	BRONCONEUMONIA.
2	COMA	120/85	120	-	SI	SUSPENSION TRAT.
3	COMA PROFUNDO	180/100	160	48 x'	SI	NEUMONITIS DER.
4	SOPOROSO	130/90	98	30 x'	SI	PROCESO SEPT. URINARIO
5	CONFUSO	120/80	120	K	NO	- -
6	INCONCIENTE	100/70	-	K	SI SEVERA	BRONCONEUMONIA.
7	SOMNOliento	120/80	134	K	SI	PIELONEFRITIS.
8	ESTUPOROSO	100/60	88	20 x'	SI	GASTROENTERITIS.
9	DESORIENTADO	20/0	144	54 x' K	SI	-----
10	CONCIENTE	100/80	120	20 x'	NO	- -
11	DESORIENTADO	105/70	97	28 x'	SI	- -
12	DESORIENTADO	100/60	112	32 x'	SI SEVERA	SEPSIS URINARIA.
13	SOPOROSO	110/70	100	36 x' K	SI	PANCREATITIS.
14	CONCIENTE	140/100	129	24 x'	NO	- -
15	COMA	90/70	125	22 x' K	SI	TROMBOSIS CEREBRAL.
16	COMA	140/95	120	44 x'	SI	- -
17	CONCIENTE	120/60	70	30 x'	NO	- -
18	CONCIENTE	140/90	82	24 x'	SI	INFARTO DEL MIOCARDIO.
19	CONFUSO	120/90	100	26 x' K	SI SEVERA	SUSPENSION TRAT.
20	CONCIENTE	150/100	130	30 x'	NO	- -
21	CONCIENTE	130/90	90	-	SI	SUSPENSION TRAT.
22	ESTUPOROSO	90/40	96	-	SI	- -
23	CONCIENTE	-	108	18 x'	SI	PIELONEFRITIS.
24	CONCIENTE	130/80	100	32 x' K	SI	- -
25	CONCIENTE	130/100	100	24 x'	SI	- -

L A B O R A T O R I O (1)

(mEq./l.)

	GLUCOSA	CLINITEST	ACETEST	Na	K	Cl	CO2	PH	PO2	PCO2	% SAT
CASO 1	460	3	3	-	-	-	6.7	-	-	-	-
CASO 2	614	4	4	-	-	-	9.41	7.30V	-	-	-
CASO 3	820	4	F.P.	136	6.2	101.7	7	7.05	165	27	100%
CASO 4	550	4	F.P.	134	4.9	103.8	7.4	6.92	135	12	93%
CASO 5	1300	4	F.P.	130	3.0	85.8	8.89	7.11V	-	-	-
CASO 6	300	3	3	138	7.11	86	4.8	-	-	-	-
CASO 7	570	4	POSITIVO	131	5.2	104.2	6.50	7.23	-	-	-
CASO 8	744	4	F.P.	132	4.0	99.7	7	7.30	60	12	99.2
CASO 9	596	3	MODERADO	144	4.3	92.7	7.3	7.05V	-	-	-
CASO 10	600	4	F.P.	132	4.7	103.5	9	7.25	80	20	92
CASO 11	910	4	POSITIVO	141.7	3.2	101.4	5	7.20	102	11	100
CASO 12	830	4	F.P.	150	3.1	119.3	2.7	7.30	197	10	100
CASO 13	900	4	F.P.	147	5.6	104.7	8.2	7.11	125	10	84.6
CASO 14	390	4	3	130	6.5	102.7	4.5	-	-	-	-
CASO 15	228	4	F.P.	129	5.2	101	6.2	-	-	-	-
CASO 16	720	4	4	132	4.8	111	6.6	-	-	-	-
CASO 17	600	3	MCD	130	6.4	-	9	7.29V	-	-	-
CASO 18	361	-	-	135	5.1	102	8.2	-	-	-	-
CASO 19	913	4	4	137	6.2	93	5.8	-	-	-	-
CASO 20	475	4	3	131	5.4	99.5	10.0	7.22V	-	-	-
CASO 21	361	4	F.P.	140	5.8	108.9	11.8	-	-	-	-
CASO 22	400	4	POSITIVO	140	4.5	102.5	10.1	7.14V	-	-	-
CASO 23	378	4	4	135	3.5	108.5	10.8	7.25V	-	-	-
CASO 24	544	4	4	134	4.6	97.1	11.3	-	-	-	-
CASO 25	359	4	F.P.	127	5.7	97	10.2	7.25	-	-	-

LABORATORIO (II)

	AA	UREA		CREATININA		OSMOLARIDAD	LEUCOCITOS		AMILASA (u)
		A	D	A	D		A	D	
CASO 1	-	2.5 N.U.	-	-	-	-	21,900	-	-
CASO 2	-	12.3 N.U.	-	-	-	-	14,900	17,300	-
CASO 3	27.3	55.6	21.4	4.4	1.2	331.7	30,650	8,700	73.6
CASO 4	22.8	27.5	34.2	3.7	1.3	308	30,650	-	-
CASO 5	35.3	31.2	-	1.2	-	342	8,350	-	-
CASO 6	47.2	-	-	-	-	-	-	-	-
CASO 7	20.3	77.5	-	1.3	-	313.2	9,100	-	80
CASO 8	25.3	179.7	-	4.3	1.0	338.2	16,300	-	-
CASO 9	44.0	53.0	-	1.5	-	335.2	37,250	13,900	-
CASO 10	20	52	32.1	2.5	-	310.9	13,200	6,200	-
CASO 11	35.3	25.6	-	0.74	-	343.1	20,500	-	-
CASO 12	28	50.3	-	1.0	-	359.4	6,200	-	-
CASO 13	34	70.6	-	6.7	1.4	360.2	-	-	520
CASO 14	22.8	-	-	-	-	-	12,900	-	-
CASO 15	21.8	60	-	3.2	-	285.7	7,100	-	-
CASO 16	14.4	6.4 N.U.	-	-	-	311.2	20,900	2,600	-
CASO 17	-	65.2	-	1.8	-	307.5	23,650	15,500	-
CASO 18	24.8	-	-	-	-	-	45,900	-	-
CASO 19	38.2	13.5 N.U.	-	-	-	-	9,100	-	-
CASO 20	21.5	-	-	-	-	-	10,700	-	-
CASO 21	20.3	42.3	-	0.9	-	312	7,000	-	-
CASO 22	27.4	33.8	-	1.1	-	312.8	41,100	-	-
CASO 23	15.7	12.9	-	0.9	-	298.1	6,000	-	-
CASO 24	19.3	80	-	-	-	303	20,900	10,450	-
CASO 25	19.8	29.5	-	1.2	-	292.9	12,000	7,450	-

CUADRO IV

T R A T A M I E N T O (I I I)

	LIQUIDOS/24 HORAS (ml)	POTASIO (mEq)	INSULINA U/24 Hrs.	BICARBONATO DE SODIO. (mEq/24 Hrs.)
CASO 1	6,000	-	210	167
CASO 2	6,000	59	56	334
CASO 3	4,250	80	3,000	600
CASO 4	7,000	160	200	154
CASO 5	4,000	40	1,400	89.2
CASO 6	4,000	40	220	167
CASO 7	4,000	40	230	200
CASO 8	6,040	120	470	40
CASO 9	5,150	220	430	500
CASO 10	2,500	40	120	-
CASO 11	4,400	40	120	123.8
CASO 12	4,000	100	210	250
CASO 13	5,000	60	700	258
CASO 14	1,500	-	56	-
CASO 15	3,500	80	360	34
CASO 16	2,500	20	360	167
CASO 17	2,000	40	227	-
CASO 18	-	-	-	-
CASO 19	5,500	80	338	334
CASO 20	2,000	-	190	200
CASO 21	5,500	100	100	250
CASO 22	3,000	40	68	500
CASO 23	300	60	56	-
CASO 24	4,500	80	900	213
CASO 25	2,800	40	250	-

285.7 a 360.2 mOsm, con una media de 320.

En tres pacientes se realizó determinación de amilasa sérica y solamente en un caso fué de 520 U. (Cuadro IV).

Tratamiento; En el cuadro V se puede observar que la cantidad de líquido administrados en las primeras 24 horas varió de 300 a 7 000 ml. con una media de 3 835.

La dosis de insulina varió de 56 a 3 000 U. con una media de 377.

La cantidad de bicarbonato de sodio administrada varió de 40 a 600 mEq., con una media de 310 y la cantidad de cloruro de potasio de 20 a 220 mEq. con una media de 69.

DISCUSION

En los cinco casos que se encontraban en coma la cifra de CO₂ varió de 4.8 a 7 mEq/l. Doce pacientes presentaban polipnea y en nueve pacientes la respiración era de tipo Kussmaul.

La cifra media de glicemia encontrada en nuestro estudio está en relación con las reportadas con otras series, que han variado de 371 a 597 (34).

Los Aniones Indeterminados se calcularon utilizando la siguiente fórmula: $Na - (Cl + CO) = 14$ mEq/l. y estuvieron por arriba de la cifra considerada normal.

Los Aniones Indeterminados son iones con carga negativa, diferentes al cloro o bicarbonato que contrarrestan la carga positiva de sodio y representan la suma de fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos y proteínas y que pueden acumularse anormalmente en pacientes con acidosis metabólica (32 y 35).

Nuestra cifra media de sodio de 135 mEq/l. guarda relación con las reportadas

por otros autores que ha variado de 131 a 137 (7 y 34).

Este valor está falsamente deprimido por dos mecanismos: La hiperglicemia presente aumenta la presión osmótica del espacio intravascular, causando una salida de agua del espacio intracelular, lo que ocasiona una disminución facticia de electrólitos; entre ellos el Sodio, dando origen a una hiponatremia dilucional y no una verdadera pérdida de sodio. El otro mecanismo es que cuando existe un descontrol de diabetes y es de instalación progresiva, puede observarse serohipertrigliceridemia; lo que ocasiona desplazamiento de agua por los lípidos, originando una discrepancia entre las concentraciones medidas y las verdaderas concentraciones (11 y 35).

En seis casos la cifra de creatinina se encontraba elevada a su ingreso y en los cuatro casos en que se realizó determinación posterior al tratamiento, retornó a valores normales. En condiciones normales la proporción entre el nitrógeno de urea y la creatinina es de 10:1, lo cual debe tomarse en cuenta en cetocidosis diabética, para diferenciar una azotemia prerenal. Tomando en consideración la necesidad de administrar potasio en estos pacientes, lo cual debe llevarse a cabo muy cuidadosamente a pesar de la cifra de creatinina elevada, monitorizando el potasio cada hora.

La cifra media de leucocitos de 17 340 guarda relación con las de otras series que han sido de 18 387 (7). En dieciseis pacientes la cifra de leucocitos fué superior a 10 000 a su ingreso, solamente ocho tenían determinación posterior y solo en cuatro casos había retornado a valores normales.

La osmolaridad sérica se calculó utilizando la siguiente fórmula: $Na \times 2 + Glucosa/18 + Nitrogeno\ de\ Urea/2.8$ o $Urea/6 + 5$. Depende del grado de hipergli

emia inicial y solamente es útil calcularla antes de iniciar el tratamiento debido a que posteriormente existirá una discrepancia importante entre la cifra medida y la calculada.

En el caso 13 en que la amilasa estuvo por arriba de límites normales, el paciente presentaba además intenso dolor abdominal y datos de irritación peritoneal. El dolor abdominal en la cetacidosis diabética es un signo común y en ocasiones se ha llegado a confundir con problemas de tipo quirúrgico; ha sido descrito desde 1935 por Beardwood y se ha atribuido a distensión de la cápsula hepática por Warren y LeCompte y a pancreatitis por Tully, Lowenthal y Huggs.

En 1972 Beffora y Cols. Reportan un 30% de alteraciones enzimáticas, sin que exista correlación entre el dolor abdominal y dichas alteraciones. La liberación enzimática parece ser de origen hepático en estados deficientes de insulina (6 y 14).

La cifra media de líquidos administrados guarda relación con otras series que han sido de 9 a 18 l. (34).

Nuestra dosis media de insulina fue menor a otras series reportadas que han sido de 540 U. (7) y similar a otras que han variado de 140 a 1 280 U. (34).

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Fisiopatología.- La cetoacidosis diabética resulta de una deficiencia absoluta o relativa de insulina. Nos referimos a deficiencia relativa de insulina en los casos en que a pesar de existir insulina circulante ésta es inactivada, como sucede en casos de resistencia a la insulina, ambas condiciones tienen en común la deficiente utilización de glucosa, que a su vez se traduce en hiperglicemia. El organismo detecta esta deficiencia, produciendo una exagerada gluconeogénesis, la cual tiende a exacerbar todavía más la hiperglicemia.

Por otro lado la falta de utilización de glucosa como fuente de energía crea un estado catabólico y el organismo necesita tomar necesariamente energía de otra fuente, por lo cual empieza a desdoblar proteínas, para seguir aumentando la gluconeogénesis.

Otra consecuencia de la deficiencia de insulina es el desdoblamiento de las grasas, que el organismo lleva a cabo para obtener energía; y en su metabolismo las grasas producen ácidos Acetoacético y B-hidroxiacético que son los responsables de la acidosis metabólica.

La hiperglicemia continúa jugando un papel muy importante en la fisiopatología de la Cetoacidosis diabética, ya que se produce una diuresis osmótica y con ello la pérdida de sodio, potasio, proteínas, nitrógeno y agua, lo cual lleva a una deshidratación severa que puede llegar al "shock" y al coma. (5)

Siendo estos los mecanismos en cetoacidosis diabética, se deduce que la conducta terapéutica debe ser dirigida fundamentalmente a tres puntos: 1.- Corregir la hiperglicemia, con lo cual se corrige el catabolismo proteico y la lipólisis.- 2.- Corregir la acidosis metabólica, cuando el pH sea menor a 7.25; ya que-

a este nivel las catecolaminas no actúan en forma adecuada y 3.- Corregir la deshidratación que resulta de la diuresis osmótica prolongada. (Fig. I, Fig. II).

Sin embargo en el momento actual da la impresión que la cetoacidosis diabética no parece resultar solamente de la deficiencia de insulina, sino existen factores hormonales, como son el glucagón y la catecolaminas que juegan un importante papel en el desarrollo de dicha condición.

A pesar de que 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. (30).

En el hombre a dosis farmacológicas, el glucagón tiene acción lipolítica y cetogénica y en un estudio realizado recientemente por Gerich y Cols. se observó que en la cetoacidosis diabética existen niveles elevados de glucagón y que al bloquear su acción con somatostatina los pacientes no desarrollaban cetoacidosis diabética llegando a la conclusión que la deficiencia de insulina por sí misma no produce cetoacidosis diabética y que el exceso de glucagón parece ser un factor esencial en su producción. (31) y (33).

Esto favorece aún más la teoría de que la cetoacidosis diabética no es, sino el resultado de un conglomerado de alteraciones hormonales, iniciadas por una deficiente acción de la insulina. La cetogenesis es una función normal del hígado y los llamados cuerpos cetónicos son substratos normales para el metabolismo. Tanto la acetona, como el ácido β -hidroxibutírico son derivados del ácido acetoacético. En el hígado la formación de acetoacetato ocurre normalmente en asociación con el catabolismo de los ácidos grasos. Cuando existe hiperglice-

FISIOPATOLOGIA DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA

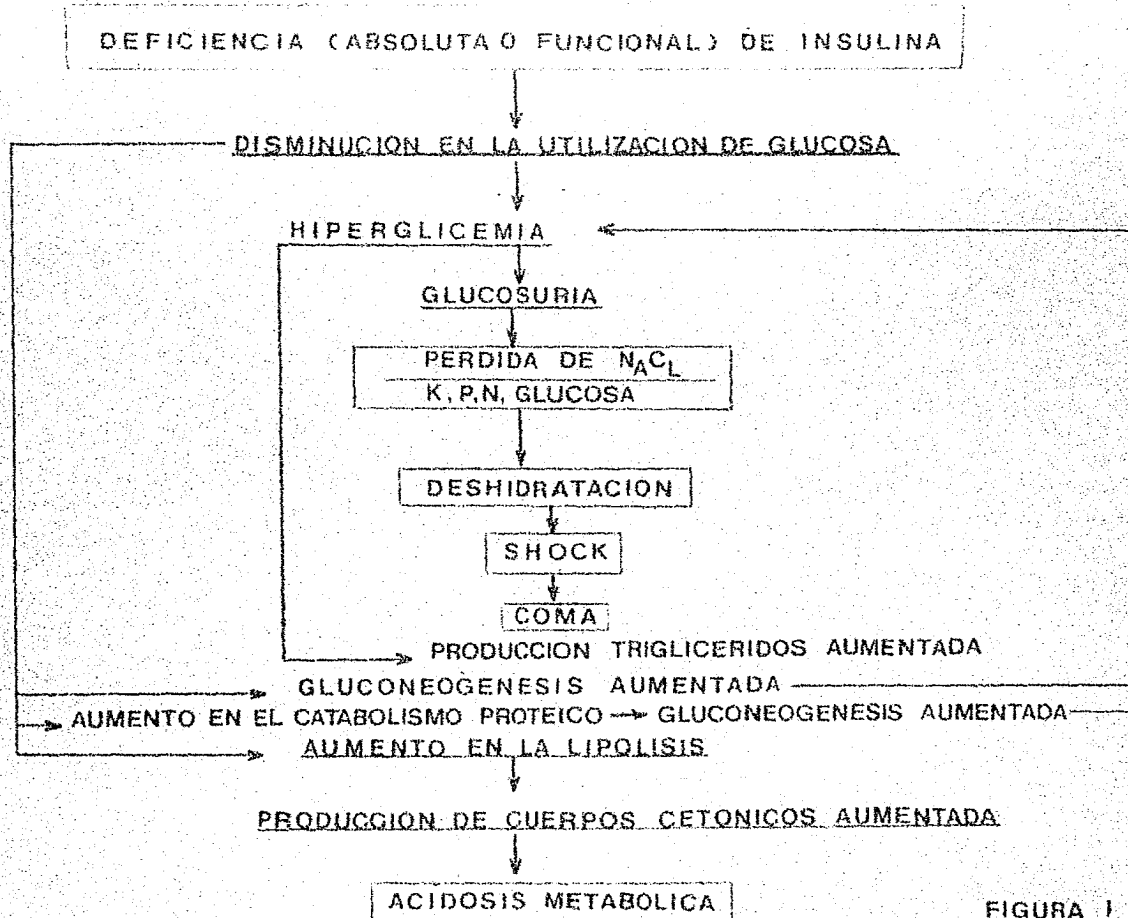


FIGURA 1

EFFECTOS METABOLICOS EN LA DEFICIENCIA DE INSULINA

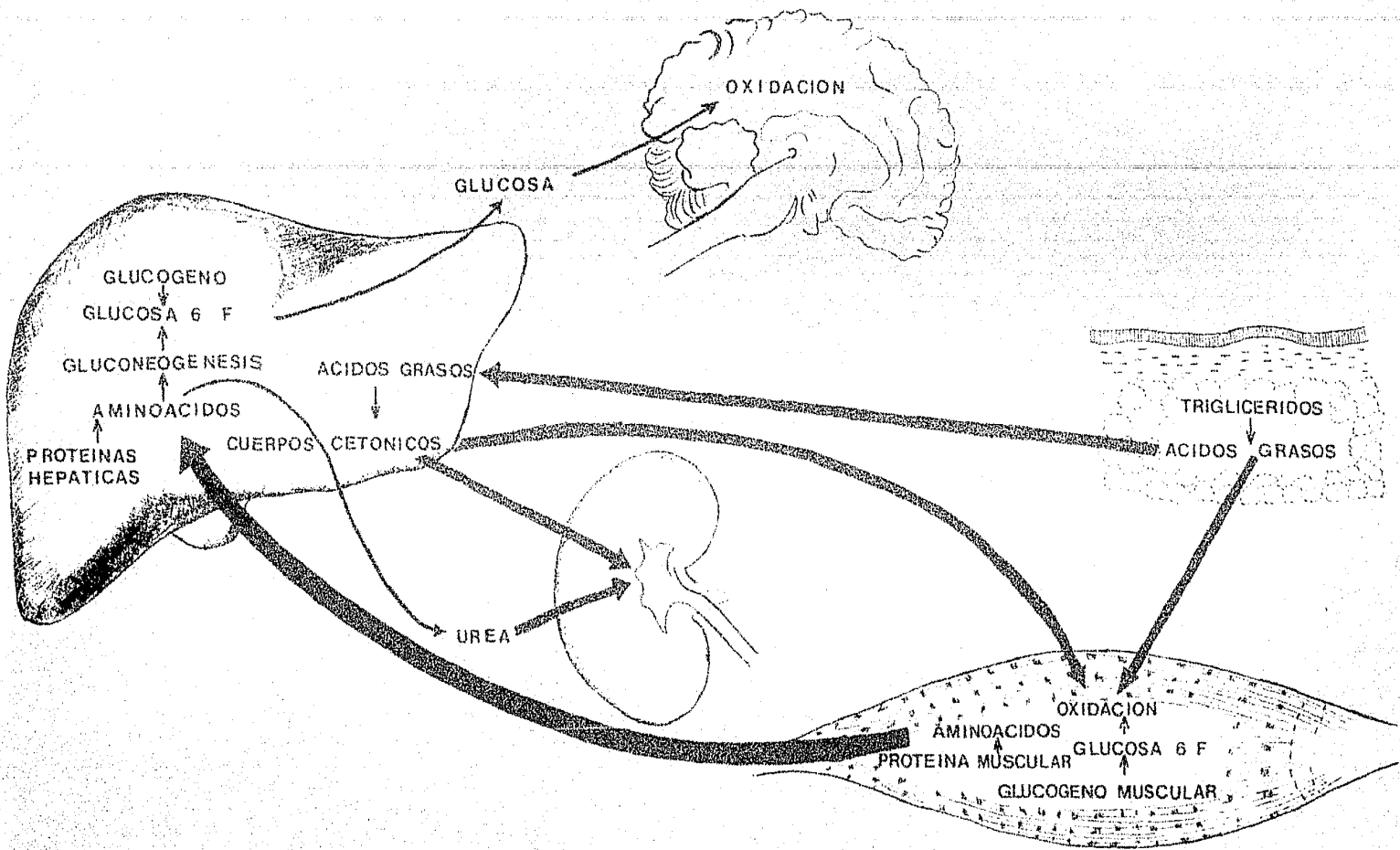
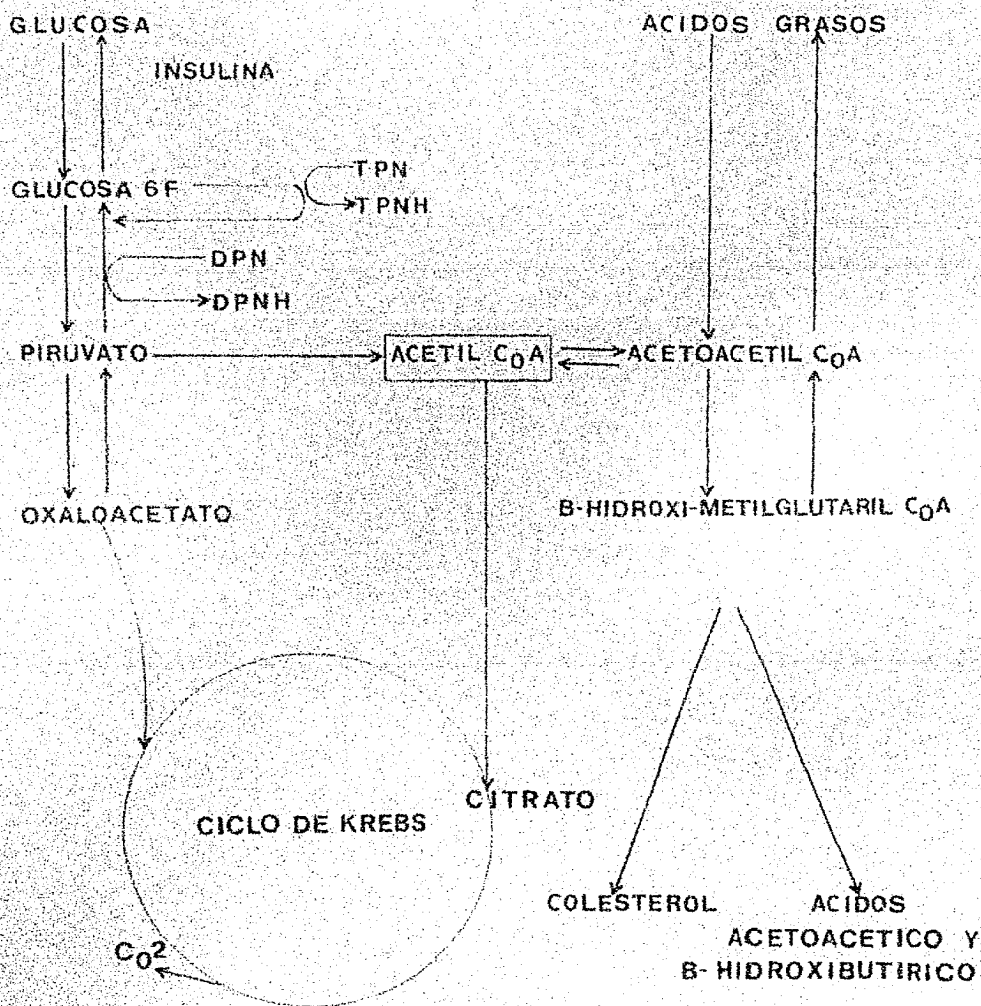


FIGURA II

mia, la glucosa entra a los hepatocitos en presencia de insulina, es fosforilada a glucosa-6 Fosfato y de ahí degradada a AcetilCoA por dos rutas: 1.- Vía Embden-Meyerhof, fructuosa y Triosa a Piruvato, y 2.- Vía de las Pentosas, - compuestos de cinco y siete carbonos a fructuosa y triosa y de ahí compartir - la Vía Embden-Meyerhof para la producción de Acetil-CoA. En resumen el - fenómeno de la cetogénesis y la hipercetonemia se ha considerado como una - respuesta de adaptación del organismo a la falta de carbohidratos y se ha esta - blecido varias teorías para explicarlas, siendo dos las más importantes: Un - factor actúa en la periferia promoviendo la utilización aumentada de ácidos - grasos y el otro en el hígado provocando un exceso de Acetil-CoA., disponi - ble para la producción de acetona (Fig. III). (25 y 26).

Complicaciones en el Tratamiento.- De lo expuesto previamente es obvio que - hay que corregir el déficit de insulina y con dosis pequeñas se inhibe la lípó - lisis, a mayores dosis la gluconeogénesis y a dosis todavía mayores se inicia - la entrada de glucosa a las células. Corregir la deshidratación y corregir el - trastorno electrolítico. Debe de administrarse bicarbonato, siempre y cuando se haga en forma adecuada, debido a que se han descrito complicaciones que - pueden llegar a ser fatales como son: Sobrecarga de volumen, alcalosis metabó - lica que facilita hipokalemia, disminución en el calcio ionizado y por lo tan - to tetania y acidosis paradójica del LCR. La dosis debe ser calculada de acuer - do con el déficit total del paciente, considerando que el 40% de su peso corpo - ral corresponde al espacio de distribución del bicarbonato, multiplicándolo por el déficit en el contenido de CO₂, de esto se administra solo una tercera parte, ya que no se trata de corregir una cifra de pH; sino de ayudar al organismo a -



INTERRELACION ENTRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y GRASAS.

FIGURA III

corregir por él mismo dicha alteración. Debe tenerse en cuenta además que con la administración de bicarbonato, el organismo es más sensible a la acción de la insulina, por lo que debe disminuirse el aporte de la misma y la corrección rápida de la acidosis produce entrada súbita de potasio a la célula lo cual puede producir hipokalemia, causa no rara de muerte en estos pacientes. A pesar de cifras de creatinina elevadas debe administrarse potasio si la cifra es menor de 4.5 mEq al iniciar el tratamiento, monitorizando potasio sérico cada hora (8, 10, 13, 20 y 24).

Edema Cerebral.- A pesar de que el síndrome fué descrito desde 1936 por Dillon, Riggs y Dyer, al examinar cerebros de pacientes muertos por cetoacidosis diabética, no fué 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. Tres mecanismos se han invocado para explicar esta temible complicación, que aunque afortunadamente es rara casi siempre es fatal: 1.- Aumento en la formación de fructosa y/o Sorbitol por una desviación en el metabolismo de la glucosa a través de la vía del poliol durante la hiperglicemia y su incapacidad para difundir de la neurona al extracelular al corregirse la hiperglicemia, actuando como partículas osmóticamente activas, atrayendo agua y causando edema cerebral. (36). Aumento en la producción de Mio-inositol en el cerebro durante la hiperglicemia y al disminuirla rápidamente, causando retención de esta hexosa cíclica en el cerebro. Según

las experiencias de Arieff y Kleeman (21 y 22) el aumento de la osmolaridad cerebral durante la hiperglicemia era parcialmente debida a aumento en la concentración de glucosa, lactato, sorbitol, aminoácidos, sodio, potasio y cloro pero en mayor proporción (72%) fué debida a solutos indeterminados, no metabolitos de la glucosa que ellos denominaron "Osmoles Idiogénicos".

2.- Una alteración probable en los mecanismos de la barrera hematoencefálica, con entrada al cerebro de sustancias anormales. Estos mecanismos pueden incluir alteraciones en la permeabilidad capilar o en la membrana neuronal con salida del contenido intersticial o intravascular hacia el parénquima cerebral. En relación a esto Assaf y Col. (29) han tratado de explicar que la acidosis paradójica del LCR, al iniciar el tratamiento y corregir el pH con el uso de bicarbonato pueden ser explicadas por las diferencias de difusión del CO₂ y del bicarbonato a través de la barrera hematoencefálica y debido a que el CO₂ difunde más rápidamente que el bicarbonato y éste es el "buffer" más importante en el SNC; un aumento del primero sin aumento paralelo del segundo resultaría en acidosis de LCR (37). De ahí que el uso del bicarbonato solamente está indicando si el grado de acidosis compromete la función circulatoria y ventilatoria, esto es cuando exista un pH arterial menor de 7.25.

3.- En la cetoacidosis diabética existe una marcada reducción en los niveles de 2,3 Difosfoglicerato (2,3 DPG) y en condiciones normales este intermediario glucolítico tiene la propiedad de alterar la afinidad de la molécula de hemoglobina por el oxígeno. Cuando sus concentraciones son elevadas desvían la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha, facilitando la liberación de oxígeno de la hemoglobina. Cuando sus niveles son bajos como ocurre en la cetoacidosis diabética la curva

se desvía a la izquierda, sin embargo al mismo tiempo la acidosis presente la desvía a la derecha y la curva permanece normal debido al "efecto protector" de la acidosis. Si se administran cantidades grandes de bicarbonato para corregir el pH de la sangre, el "Efecto protector" se pierde y se produce un aumento súbito en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, que junto con la depleción de volumen y la deshidratación pueden llevar a hipoxia tisular, disminución en los mecanismos de la "bomba de sodio" causando pérdida de potasio y ganancia de sodio y agua por el cerebro y finalmente el desarrollo de edema cerebral que en la mayoría de las veces es irreversible y acaba con la vida del paciente. (16, 18, 19 y 23).

Tratamiento con Insulina. - Todos los pacientes en cetoacidosis diabética, requieren aplicación inmediata de insulina y la dosis administrada debe estar en relación con el grado de cetonemia, más que con la cifra de glicemia, glucosuria o cetonuria, siendo útil solamente para establecer el diagnóstico y no para determinar requerimientos adicionales; ya que la acetona y el acetoacetato pueden aumentar inicialmente en respuesta al tratamiento con insulina. Una de las formas más simples para determinar acetona plasmática es el método de Duncan (9) modificado posteriormente por Bradley y se realiza en la siguiente forma: Una vez obtenida la muestra de sangre, debe centrifugarse hasta separar la del plasma. Se toma un ml. de plasma y se coloca en un tubo de ensaye constituyendo el plasma sin diluir (Fig. IV).

En un segundo tubo se toma medio ml. del primero y se agrega medio de solución salina, constituyendo la primera dilución (50%).

De esta segunda muestra se toma medio ml. y se diluye con medio ml. de solu---

DETERMINACION DE ACETONA PLASMA- TICA

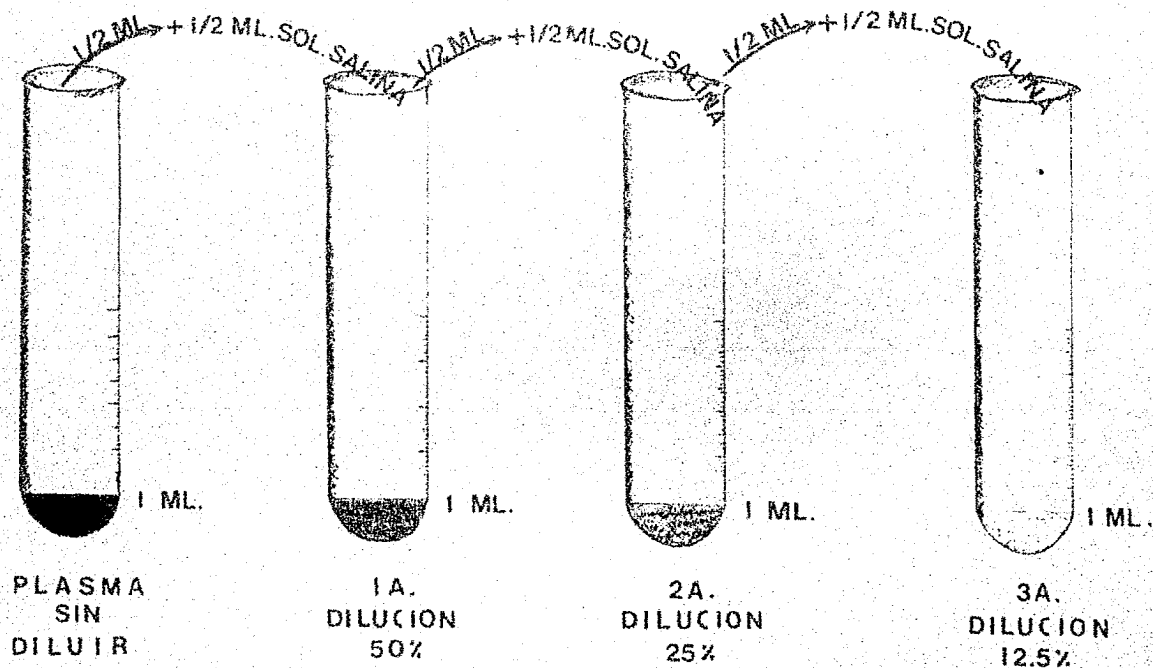


FIGURA IV

ción 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 y aplicando 100 U. de Insulina regular por cada dilución en la que se obtenga una reacción "fuertemente positiva" o de cuatro cruces. La cantidad total debe ser administrada subcutánea si no hay "Shock" e intravenosa si existe hipotensión o "shock". De esta forma los pacientes evolucionan en forma satisfactoria y no existe riesgo de hipoglucemia, sobre todo si se toma en cuenta que el grado de resistencia a la insulina observada en estos pacientes está en relación a la presencia de cuerpos cetónicos y al grado de acidosis.

Otra modalidad en el tratamiento es la aplicación intravenosa de insulina a goteo continuo, que ha sido descrita desde 1960 por Rossier y Col. y puesta en práctica recientemente por autores ingleses fundamentalmente (Page, Semple y Kidson). Ellos encontraron que las principales ventajas eran utilización de menores cantidades de insulina y riesgo mínimo de hipoglucemia en relación a sus grupos controles. Sin embargo es necesario el empleo de una bomba de perfusión continua, lo cual añade una dificultad al método; sobre todo si se toma en cuenta que los servicios de emergencia deben ser activos y que es ahí donde debe ser iniciado el tratamiento de estos pacientes, lo que implicaría la necesidad de una enfermera para vigilar el goteo en forma estrecha al igual que el funcionamiento de la bomba de perfusión y se olvidaría de monitorizar más estrechamente otros parámetros; como son pH arterial, bicarbonato, electrolítico y cuerpos cetónicos. Este método es solamente otra modalidad en el em--

pleo de la insulina, que puede ser tan efectivo como cualquier otro y es prometedor sobre todo en instituciones que cuenten con un equipo humano especializado en el manejo de estos problemas o bien una vez que el paciente sea manejado en una Unidad de Terapia Intensiva o en una Unidad Metabólica. - (1, 2, 3 y 4).

Por último se intenta un esquema que denominaré: Protocolo de tratamiento en el paciente con Cetoacidosis Diabética:

- 1.- Al llegar al servicio de Urgencia, en donde habitualmente empieza el manejo de estos pacientes, pensar siempre en el diagnóstico de Cetoacidosis Diabética, sobre todo en un paciente con antecedentes de Diabétes 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 deberán 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, Nitrogeno 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 cuatro 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 principalmente glucosuria y cetonuria.
- 6.- Realizar Electrocardiograma para descartar Infartos Agudos del miocardio, hipo o hiperkalemia.
- 7.- Determinar acetona plasmática, como se ha descrito previamente y como puede observarse en la Figura 3; haciendo hincapié en que la tableta de Nitroprusiato (Acetest) debe ser machacada perfectamente y colocar solo tres gotas de cada uno de los tubos, haciendo la lectura del resultado exactamente a los 30 segundos, aplicando 100 U. de insulina regular por cada dilución que tenga un resultado "fuertemente positivo" o de cuatro cruces en la forma en que se explicó previamente y dependiendo del estado del paciente.
- 8.- Calcular la osmolaridad plasmática, antes de iniciar el tratamiento mediante la siguiente fórmula: $Na \times 2 + Glucosa/18 + Nitrogeno\ de\ Urea - 2.8 + 5$ 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 siguiente fórmula: $Na - (Cl + CO_2)$ 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 . Ejemplo: En un paciente de 70 Kgs. de peso corporal, el cálculo debe realizarse de la siguiente

te manera: $70 \times 0.4 = 28.1$ que es el espacio de distribución del bicarbonato. Si el paciente tiene un CO_2 de 10 mEq y la cifra normal la consideramos de 25 esto se multiplica por 15 que es el déficit que el paciente presenta y el total son 420 mEq. de déficit total de bicarbonato, de esta cantidad solamente debe administrarse una tercera parte, tomando en consideración todos los riesgos que puede ocasionar una inadecuada administración de bicarbonato.

11.-Realizar una telerradiografía 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 neuromónicos incipientes pueden no ser visibles a los rayos X.

Hora de tratamiento	Ingreso	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12
Glucosa	+			+			+				+
T.A. y F. C.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Creatinina	+						+				+
N. de Urea	+						+				+
Sodio	+										
Potasio	+	+	+	+	+	+	+			+	+
CO_2	+										
pH arterial	+		+	+				+			+

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Molnar G. D., Service F. J.: Low-Dosage Insulin Infusion for Diabetic Coma. *Annals of Internal Medicine* 81, 853, 1974.
- 2.- Page M. M., Alberti K. G. M., Greenwood R., y Col: Treatment of Diabetic Coma with continuous Low-dose Infusion of Insulin *British Medical Journal* 2: 687-690, 1974.
- 3.- Kidson W., Casey J., Kraegen E., Lazarus L.: Treatment of Severe Diabetes mellitus by Insulin Infusion. *British Medical Journal* 2, 691-694, 1974.
- 4.- Semple P. F., White C., Manderson W. G.: Continuous Intravenous Infusion of Small Doses of Insulin in Treatment of Diabetic Ketoacidosis 2, 694-698, 1974.
- 5.- Joffe B. I., Seftel H. C., Golberg R., y Col.: Factors in the Pathogenesis of Experimental Nonketotic and Ketoacidotic Diabetic Stupor. *Diabetes* 22:653--657, 1973.
- 6.- Knight H. A., Williams N. D., Spooner R. J, y Col.: Serum Enzyme Changes in Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes* 23: 126-31, 1974.
- 7.- Beigelman, P. M.: Severe Diabetic Ketoacidosis (Diabetic "Coma") *Diabetes* 20: 490-500, 1971.
- 8.- Soler N.G., Bennett M. A. y Col.: Potassium Balance during Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *The Lancet*: 665-667, 1972.
- 9.- Duncan G. G., Gill J. R.: Clinical Value of a Simple Qualitative Test for Plasma Acetona in Diabetic Coma. *Diabetes* 2: 353-57, 1953.
- 10.- Zimmet P. Z., Taft P. Ennis C. G., Sheath J.: Acid Production in Diabetic Acidosis; a More Rational Approach to Alkali Replacement. *British Medical Journal* 3:610-612, 1970.
- 11.- Bell A. J., Hilton J. P., Walker G.: Severe Hyponatraemia in Hyperlipaemic-Diabetic Ketosis. *British Medical Journal*4: 709-710, 1972.
- 12.- Flatt P. J., On the Maximal Possible Rate of Ketogenesis: *Diabetes* 2: 50-3, -- 1972.
- 13.- Beigelman P. M., Potassium in severe Diabetic Ketoacidosis: *American Journal of Medicine* 54: 419-20, 1973.
- 14.- Knight A. H., Williams D. N., Ellis G., Golberg D. M.: Significance of Hyperamylasaemia and Abdominal Pain in Diabetic Ketoacidosis. *British Medical Journal* 13: 128-131-, 1973.

- 15.- Beigelman P. M., Warner N. E.: Thirty-two Fatal Cases of Severe Diabetic - Ketoacidosis, Including a Case of Mucormycosis. *Diabetes* 22: 847-50, 1973.
- 16.- Young E. And Bradley R. F.: Cerebral Edema with Irreversible Coma in Severe Diabetic Ketoacidosis. *New England Journal of Medicine* 276:665-69, 1967.
- 17.- Cerebral Edema in Severe Diabetic Ketoacidosis (Letters to The Editor). *New - England Journal of Medicine*: 276: 1445-47, 1967.
- 18.- Cerebral Edema in Diabetes. *The Lancet* 694-5, 1971.
- 19.- Clements Jr. R. S., Blumenthal S. A., Morrison A. D., Winegrad A. I.: In- creased Cerebrospinal-Fluid Pressure During Treatment of Diabetic Ketosis. -- *The Lancet*: 671-75, 1971.
- 20.- Garella S. Dana C. L., Chazan J. A.: Severity of Metabolic Acidosis as a Determinant of Bicarbonate Requirements. *New England Journal of Medicine* - 289: 121-126, 1973.
- 21.- Arieff A. I. and Kleeman Ch. R.: Studies on Mechanisms of Cerebral Edema in Diabetic Comas. Effects of Hyperglycemia and rapid lowering of Plasma Gluco se in Normal Rabbits. *The Journal of Clinical Investigation*: 52:571-83, 1973.
- 22.- Arieff A. I. and Kleeman Ch. R.: Cerebral Edema in Diabetic Comas. II. -- Effects of Hyperosmolality, Hyperglycemia and Insulin in Diabetic Rabbits. -- *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* 38:1057-67, 1974.
- 23.- Alberti K. G. M., Darley J. H. Emerson P. M. Hockaday T. D.: 2, 3-Diphos- phoglycerate and tissue oxygenation in Uncontrolled Diabetes mellitus. The -- *Lancet*: 391-95, 1972.
- 24.- Felig P.: Diabetic Ketoacidosis. *The New England Journal of Medicine*; 290: - 1360-1363, 1974.
- 25.- McGarry J. D., and Foster D. W.: Regulation of Ketogenesis and Clinical as- pects of the Ketotic State. *Metabolism* 21:471-489, 1972.
- 26.- Van Itallie T. B. and Bergen Jr. S. S.: Ketogenesis and Hyperketonemia. *The American Journal of Medicine*: 31:909-918, 1961.
- 27.- Tomkins A. M. and Dormandy T.L.: Osmolal Patter During Recovery form Dia- betic Coma. *The Lancet*: 952-55, 1971.
- 28.- Ohman Jr. J. L., Marliss E. B., Aoki T. T. y Cols.: The Cerebrospinal fluid in Diabetic Ketoacidosis. *The New England Journal of Medicine* 284:283-290, -- 1971.
- 29.- Assal P. Aoki T., Manzano F. y Cols.: Metabolic Effects of Sodium Bicarbonate in Management of Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes* 23: 405-11, 1974.

30. - Porte Jr. D.: Sympathetic Regulation of Insulin Secretion. Archives of Internal Medicine 123; 252-260, 1969.
31. - Gerich J. E. Lorenzi M. Bier D.M. y Cols.: Prevention of Human Diabetic Ketoacidosis by Somatostatin: Role of Glucagon. The New England Journal of Medicine 292: 985-989, 1975.
32. - Kassirer P. J.: Serious Acid-Base Disorders. New England Journal of Medicine 291:773 - 776, 1974.
33. - Unger H. R., Orci L.: The essential Role of Glucagon in the Pathogenesis of Diabetes Mellitus. The Lancet 7897: 14-16, 1975.
34. - Cohen, A. S., Vance, V. K., Runion, W. y Hurwitz, D.: Diabetic Acidosis and evaluation of the cause and course of therapy in 73 cases. Annals of Internal Medicine. 52-55, 1960.
35. - Golberger, E.: A primer of Water, electrolyte and acid-base syndromes. - Fifth Edition. Lea and Febiger. Pags. 17, 256 y 423.
36. - Prackop D. Leon: Hyperglycemia, polyol accumulation, and increased Intracranial pressure. Archives of Neurology, 25:126-140, 1971.
37. - Posner B. Jerome, Swanson G. August and Plum F.: Acid-Base Balance in Cerebrospinal Fluid Archives of Neurology 12:479-496, 1965.