

MANEJO DE DIABETES DESCOMPENSADA Y DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA CON DOSIS PEQUEÑAS DE INSULINA CRISTALINA

*Dr. Arcelio Blanco Núñez**
*Dr. Jorge Velásquez Noreña**
*Dr. Harold Peña Quintero**
*Dr. Diego Ospina Velásco**

RESUMEN

Se presentaron 6 casos de diabetes descompensada clasificados como tal por presentar glicemia > 300 mgr., Cetonemia $> ++$ y deshidratación severa. En 4 de estos pacientes se comprobó acidosis ($\text{pH} < 7.2$). Se controló la glicemia al pie de la cama del paciente, cada hora, con tiras reactivas (destrostix (R)) y la lectura se hizo un reflectómetro (AMES). Los valores de glucosa estuvieron entre 320 y > 1000 mgr. por ciento. Se trataron los pacientes así: 1) hidratación, administrándose CLNa 0.9 por ciento (entre 2 y 4 litros en las primeras 4 horas), hasta que la glicemia llegó a ≤ 260 mgr. por ciento. Se administró un promedio de 2.583 cc. de CLNa, 0.9 por ciento en los primeros 160 minutos. 2) Se administró insulina cristalina 0.33 UNs/kg EV, dosis inicial, y posteriormente 7 UNs, cada hora, (prescindiendo del peso), por vía EV. 3) se administró CLK entre la 3a. y la 10a. hora de iniciado el manejo. Los resultados obtenidos hasta el momento revelan que la dosis promedio de insulina cristalina requerida para alcanzar glicemia ≤ 260 mg por ciento fue 39.16 UNs (entre 29-63 UNs) y el tiempo necesario fué de 200 minutos promedio (de 120 a 480). En ningún paciente se presentó hipoglicemia, hipokalemia o sobrehidratación. Se destaca la eficacia de pequeñas dosis de insulina cristalina, el uso de un método rápido y seguro de determinación de glicemia y el manejo de líquidos y electrolitos en pacientes diabéticos descompensados, recomendándose este método de manejo en hospitales que no dispongan de recursos de laboratorio.

INTRODUCCION

El tratamiento del coma y la cetoacidosis diabética es motivo de continuas controversias, aún no resueltas, especialmente en lo que se refiere a las dosis y vías de administración de la insulina. Muchos de estos esquemas se han adoptado a los recursos y a la población que se trata.

Hasta el momento hemos venido usando un esquema, descrito para otras poblaciones y si-

tios con otros recursos. Este consiste en la administración de dosis altas y discontinuas de insulina, según glucosurias y glicemias muy espaciadas.

* Residentes de 3er. año (Drs Blanco, Peña y Ospina) y de 2o. año (Dr. Velásquez), Departamento de Medicina Interna, División de Salud, Universidad del Valle y Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia. Este trabajo fue presentado en el V Congreso Colombiano de Medicina Interna, Cali.

De acuerdo a nuevos conocimientos fisiológicos de esta condición, se impone una evaluación de nuevos esquemas de tratamiento, la cual se ha iniciado en otros países.

Desde 1973 (1) empezaron a publicarse informes sobre tratamiento de cetoacidosis diabética con pequeñas dosis de insulina intramuscular (i.m.). Posteriormente se emplearon infusiones de pequeñas dosis endovenosas (e.v.), continuas (2), (3), (4) y (5). Más recientemente se han utilizado bolos endovenosos de minidosis (6), estableciéndose comparaciones en cuanto a eficiencia (velocidad de absorción de insulina), relacionada con vías de administración (7), (8), (9) y (10).

Los estudios anteriores han sido efectuados tanto en adultos como en niños (12), (13) y (14) y en pacientes obesos y delgados (15). La comparación de este método con los esquemas convencionales (dosis altas discontinuas) (7) ha demostrado menor incidencia de hipoglicemia, hipopotasemia, edema cerebral y menor estancia hospitalaria.

Varios autores critican el uso discontinuo de pequeñas dosis de insulina endovenosa en relación a la infusión continua de la misma, por no considerarla fisiológica, debido a la corta vida media plasmática (4-5 minutos) (10). Pero la experiencia clínica ha demostrado, en objeción a los planteamientos teóricos, que la acción celular de la insulina persiste tiempo después de inyectada la hormona y de su desaparición en plasma (6).

Por otro lado, la infusión continua ofrece la desventaja de requerir un equipo especial de infusión o vigilancia permanente de la cual no se dispone en muchos sitios.

OBJETIVO

Obtener un esquema de manejo de cetoacidosis diabética y de la diabetes descompensada, que sea seguro, sencillo y barato, fácilmente aplicable en servicios de urgencias de hospitales generales, regionales y en el área rural.

MATERIAL Y METODO

a. Criterios para inclusión en el estudio

En el estudio se incluyen 8 pacientes mayores de 13 años, de ambos sexos, que ingresaron al hospital en cetoacidosis diabética o diabetes descompensada independientemente del tratamiento previo de su enfermedad.

Todos los pacientes han sido manejados en el servicio de urgencias o en salas generales (no se trata de manejo en salas especializadas de tipo metabólico, ni en unidades de cuidados intensivos). A todos se les hizo historia clínica completa y se les trató según protocolo, en el cual se incluyen los líquidos administrados y eliminados, la insulina cristalina (regular) aplicada y las determinaciones de glicemia, cetonemia, glicosuria, cetonuria, Na, K, pH y CO_3H . Los criterios usados para definir el estado de cetoacidosis diabética fueron: glicemia > 300 mg por ciento, cetonemia $\geq ++$ pH menor de 7.3. Con un bicarbonato menor de 15 meq/L hay un grupo de pacientes en quienes por dificultades locales no se pudo determinar pH y CO_3H y otro grupo en quienes a pesar de tener glicemia > 300 mg, cetonemia $\geq ++$ y deshidratación, el pH y el CO_3H no llenan los requisitos de acidosis. Estos dos grupos se clasificaron como diabetes descompensada y se les aplicó el mismo esquema de tratamiento.

b. Manejo de los pacientes

(I) Administración de Insulina.

La primera dosis de insulina se administra por vía e.v. en forma de bolo 0,33 U/kilo, independientemente del valor de glicemia inicial. Si al cabo de una hora la glicemia no disminuye a más del 10 por ciento del valor inicial, se repite el bolo e.v. inicial. Posteriormente se continúa la administración horaria de insulina 7 uds i.m., e.v. o s.c. (prescindiendo del peso del paciente).

(II) Manejo hidroelectrolítico

Se administra ClNa 0.9 por ciento normal 1000 cc en la primera hora y posteriormente 500-800 cc/hora hasta alcanzar una hidrata-

ción adecuada, evaluada clínicamente y hasta obtener una glicemia ≤ 260 mg por ciento. A partir de este momento se inicia una solución de Dextrosa al 5 por ciento en A.D. con CLK al 2 por ciento para evitar las hipopotasemias y las hipoglicemias severas.

Si habiendo obtenido un valor de glicemia ≤ 260 mg por ciento persiste la deshidratación, la administración de la solución de Dextrosa al 5 por ciento y CLK al dos por ciento se infunden por una vena diferente a la utilizada para administrar el ClNa 0.9 por ciento para no interferir con la hidratación.

Obtenido un valor de glicemia ≤ 260 mg y una hidratación adecuada, se sigue con el esquema tradicional de manejo, aplicándose insulina subcutánea cada cuatro horas según glucosurias así:

+	0 uds.
++	5 uds.
+++	10 uds.
++++	15 uds.

y se inicia insulina N. P. H. a las 7 a. m. siguientes. Paralelo a las glucosurias, se determinan glicemias cada cuatro horas.

c. Determinaciones bioquímicas

Para la determinación de glicemias utilizamos el Reflectance Meter (16), este es un método colorimétrico en el cual una cinta reactiva Dextrosis (R) (casa Ames) que está impregnada con la enzima glucosa oxidasa, promueve la reacción entre la glucosa y el oxígeno, produciéndose ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. La peroxidasa cataliza posteriormente la reacción entre el peróxido de hidrógeno y un sistema cromógeno, dando un color característico que se lee en el colorímetro de reflectancia (Ames, modelo 5541 y modelo Leyetone). Debido a que el desarrollo del color es una reacción continuada, la tira reactiva debe ser lavada y secado exactamente a los 60 segundos y leída inmediatamente. Para la estandarización del Procedimiento ha sido entrenado el personal de residentes comprometidos en el trabajo. La comparación de los resultados de glicemia obtenidos por el método de hexoquinasa (método usado en el laboratorio del Hospital Universita-

rio) y el método de tira reactiva rápida con lectura en el reflexiómetro están en muy estrecha relación (16). El coeficiente de correlación por los dos métodos es de 0.99 para 142 determinaciones hechas en duplicado.

La cetonemia y cetonuria se determinaron con tiras reactivas de Nitroprusiato (Ketostix (R) y la glucosuria con cintas de glucosa oxidasa Diastix (R) (casa Ames). En este tipo de determinaciones se cuantifican las concentraciones por cambios de color expresados por cruces. Los electrolitos y gases arteriales y bicarbonato se determinaron con los métodos convencionales del laboratorio del Hospital Universitario, usando un fotómetro de llama y un analizador para gases arteriales.

RESULTADOS

En la tabla No. 1 se observa el estado clínico y bioquímico de los ocho pacientes al ingreso. Se aprecia que todos los pacientes tenían glicemias > 300 mg por ciento, cetonemia $\geq ++$ y diferentes grados de deshidratación. De los ocho pacientes, se comprobó acidosis metabólica en 4, con pH $<$ de 7.3 y bicarbonato plasmático < 15 meq/l. Un paciente tenía pH 7.26 pero CO_3H de 16 meq/l y otro presentaba pH de 7.31 con bicarbonato de 7.6 meq/l. Todos estaban con hiperventilación al ingreso. Un paciente estaba en coma hiperosmolar cetótica (paciente No. 1). Cuatro de ellos presentaban estupor superficial y tres pacientes no tenían alteraciones del estado de conciencia.

Un paciente ingresó al hospital en diabetes descompensada en dos ocasiones durante el periodo del estudio. La primera vez presentaba cetoacidosis.

La tabla No. 2 muestra la velocidad de infusión de los líquidos administrados parenteralmente, el tipo de líquidos y en qué momento se inicia el CLK. Muestra también el promedio de líquidos por hora, lo mismo que la cantidad total recibida hasta alcanzar un estado de hidratación adecuada.

La tabla No. 3 correlaciona el grado de hidratación, el peso del paciente y la cantidad de

líquidos necesarios para alcanzar una hidratación adecuada, haciendo hincapie en la cantidad de líquidos/kg de peso administrados en las tres primeras horas.

La tabla No. 4 muestra la correlación entre glicemia y picosuria/hora simultánea en cinco pacientes.

TABLA No. 1

ESTADO CLINICO Y BIOQUIMICO DE LOS PACIENTES AL INGRESO

No. Historia	Glicemia (mg %)	Cetonemia	pH	HCO ₃ meq/l	Estado de conciencia	Electrolitos meq/l	Deshidratación
142196	1053	++	7,26	16	Coma	Na ⁺ : 146 K ⁺ : 20	Severa
634342	430	++			Estupor superficial		Leve
632770	360	++++	7,21	4,3	Consciente	Na ⁺ : 135 K ⁺ : 4,9	Moderada
102135	350	+++			Estupor superficial		Moderada
636348	500	+++	7,08	6,6	Consciente		
630901(1)	320	++++	7,2	5,5	Consciente		Leve
630901(2)	620	++++	7,31	7,6	Estupor superficial	Na ⁺ : 135 K ⁺ : 4,5	Leve
200680	1000	++				Na: 120 K: 5,3	Severa

TABLA No. 2

LIQUIDOS PARENTERALES ADMINISTRADOS

	Ingreso	2	3	4	5	6	7	8	Total	
142196	CI Na 0.9%	1500	1500	1000	1000	500	500	100	100	6200
	CI K					20 meq	20 meq	20 meq		
	Dext. 5%									
634342	CI Na 0.9%	1000	500	500	200	200				2700
	CI K						10 meq	10		
	Dext. 5%						100	100	100	
632770	CI Na 0.9%	1000	1000							3000
	CI K			20						

	Dext. 5 ⁰ / ₁₀			500	100	100	100	100	100	
102135	Cl Na 0.9 ⁰ / ₁₀	1000	1000	167	167	167	167	167	167	
	Cl K			10	10	10				3000
	Dext. 5 ⁰ / ₁₀									
636348	Cl Na 0.9 ⁰ / ₁₀	500	500	1000	500					
	Cl K									20
	Dext. 5 ⁰ / ₁₀					500	250	250	500	4000
630901(1)	Cl Na 0.9 ⁰ / ₁₀	500	500	1000						
	Cl K									20 meq
	Dext. 5 ⁰ / ₁₀				125	125	125	125	100	2600
630901(2)	Cl Na 0.9 ⁰ / ₁₀	1000	333	333	333	1000				
	Cl K						10 meq.			3500
	Dext. 5 ⁰ / ₁₀						500			
200680	Cl Na 0.9 ⁰ / ₁₀	1000	1000	1000	200	200	200	200	200	
	Cl K					20 meq			20 meq	4000
	Dext. 5 ⁰ / ₁₀									
TOTAL	Promedio/h	937	792	687	328	349	243	149	181	3649
	Cl Na 0.9 ⁰ / ₁₀	937	792	625	300	258	108	66	152	3238
	Dext. 5 ⁰ / ₁₀			62	28	91	135	82.1	13	411

TABLA No. 3

Historia	Peso (kg)	Deshidratación	Liq. totales (ml.)	Promedio Liq. (ml/kg/3 h)
142 196	68	Severa	6.200	58.8
634342	40	Leve	2.700	50
632770	61	Moderada	3.000	41
102135	54	Moderada	3.000	40.1
636348	45	Moderada	4.000	44
630901(1)	45	Leve	2.600	44.4
630901(2)	45	Leve	3.500	37
200680	40	Severa	4.000	75
\bar{x}	49.75		3.649	

CORRELACION ENTRE GLICEMIA Y GLUCOSURIA

		Ingreso	1a.	2a.	3a.	4a.	5a.	6a.	7a.
836348	Glicemia	500		420	350	260	285		
	Glucosuria	++++		++-	++	-	+		
830901	Glicemia	320	280	260	200		300		310
1)	Glucosuria	++++	-++	++	+-		++		++
830902	Glicemia	620	500	420	170	280	250	260	280
2)	Glucosuria	+++	-++	++	+	+	+	+	trazas
	Glicemia	1000	500	900	600	480	480	220	
142196	Glucosuria	+++	-++	++-	+++	++++	+++	+++	

DISCUSION

En el presente estudio se propone un esquema de manejo de la cetoacidosis diabética y la diabetes descompensada con la administración horaria de pequeños bolos de insulina.

Los estudios previos realizados en otras partes del mundo, con buenos resultados terapéuticos, fueron hechos con facilidades de laboratorio y de recursos, de los cuales no disponemos en nuestro medio. Por lo tanto, partiendo de estas experiencias fundamentadas en nuevos conocimientos fisiológicos, hemos adoptado un esquema terapéutico de acuerdo a nuestras posibilidades.

La figura 1 muestra la administración de líquidos promedio hora y la cantidad de líquidos acumulativos hora, correlacionados con el descenso de glicemia horario. Se observa que entre la tercera y la sexta hora de tratamiento, donde existen los mayores valores de líquidos acumulativos/hora y con pocos líquidos promedios hora y donde la administración de insulina es constante (7 U/hora), hay los mayores descensos de glucosa en el plasma sugiriendo que, si bien la insulina juega un papel muy importante para la regulación de la glicemia, la hidratación con su efecto dilucional de la glucosa en el plasma (24), también desempeña un papel no des-

preciable y resaltando la importancia de la hidratación adecuada en el manejo de la cetoacidosis diabética y la diabetes descompensada. Nótese que la cantidad de líquidos parenterales administrados no es grande (tabla 3), debido a que los pacientes comenzaron a recibir líquidos por vía oral "ad libitum" cuando el estado de conciencia se lo permitió y por el bajo peso promedio de los pacientes (49,75 kg \pm 3.77).

En la tabla No. 4 se confrontan los valores de glicemia y glucosuria simultáneos en cinco pacientes. Hay un paciente con dos ingresos. Se observa una pobre correlación entre el nivel de glucosa en sangre y la glucosuria, llamando la atención la variable del dintel renal para la glucosa de un paciente a otro y aún en el mismo paciente en dos ocasiones diferentes. La explicación a este fenómeno podría ser el grado de compromiso renal por la diabetes y la disminución de la filtración glomerular por la deshidratación. Uno de los esquemas terapéuticos tradicionales utilizados después de la fase aguda, consiste en la aplicación de 5 uds. de insulina s. c. a partir de 2 ++ de glucosuria con un máximo de 15 uds. con ++++ de glucosuria, cada 4 horas (25). Este esquema es bastante seguro en cuanto se refiere a la no producción de hipoglicemia, no importa la falta de correlación glicemia-glucosuria, ya que en realidad se están administrando minidosis en cantidades equivalentes a 3.75 uds./hora como máximo, al aplicar 15 uds. de insulina cada 4 horas.

Figura No. 1

Cloruro de sodio 0.9%
 Dextrosa 5%
 promedio liquido/h

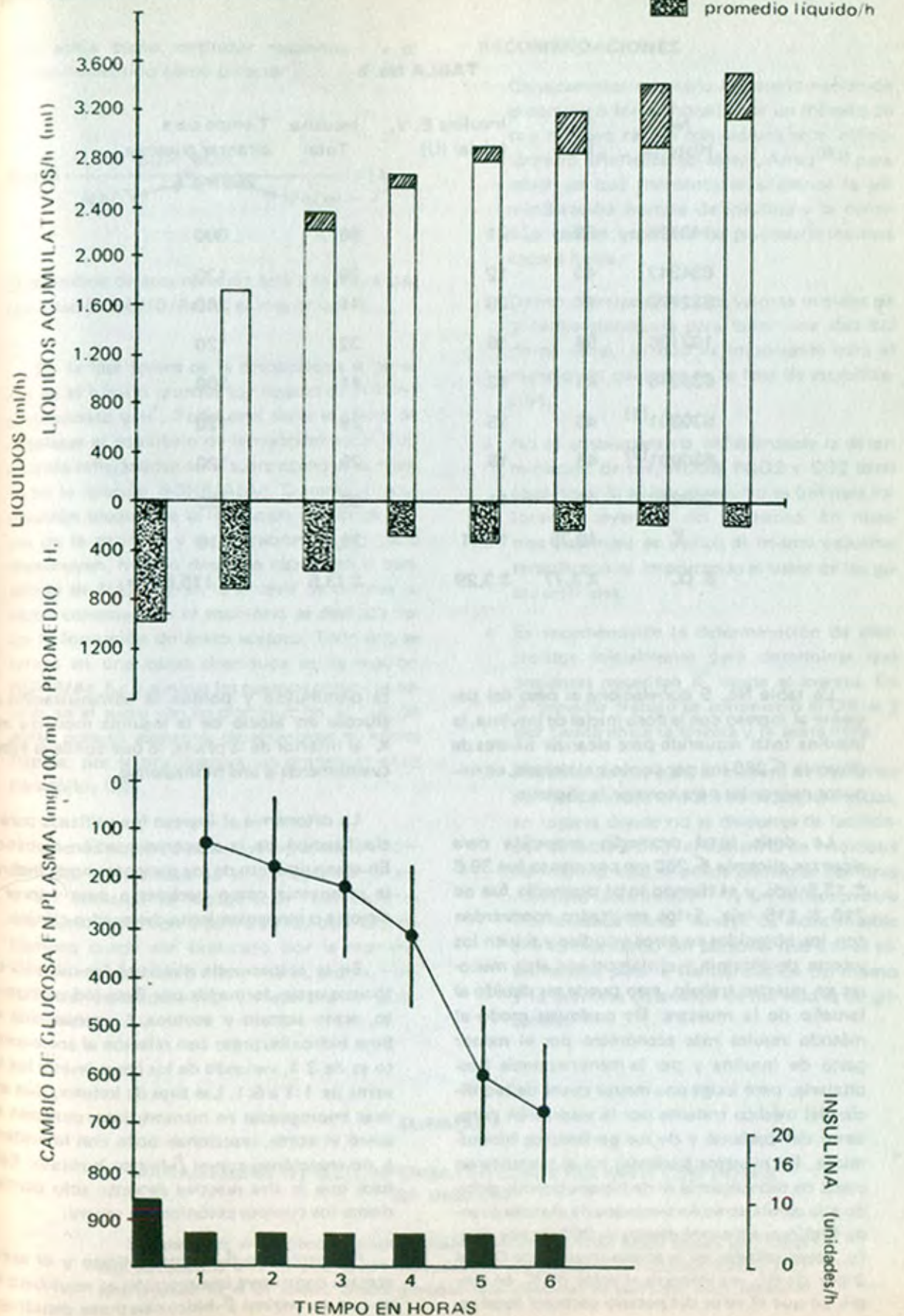


TABLA No. 5

No. Historia	Peso (kg)	Insulina E. V. Inicial (U)	Insulina Total	Tiempo para alcanzar glicemia 260 mg ⁰ / ₁₀
142196	68	21	56	300
634342	40	12	26	120
632770	41	20	41	180
102135	54	18	32	120
636348	45	13	41	300
630901 ⁽¹⁾	45	15	29	120
630901 ⁽²⁾	45	15	29	120
200680	40	14	63	420
\bar{X}	49,75	16,41	39,6	210
S. D.	$\pm 3,77$	$\pm 3,29$	$\pm 13,5$	$\pm 115,6$ min.

La tabla No. 5 correlaciona el peso del paciente al ingreso con la dosis inicial de insulina, la insulina total requerida para alcanzar niveles de glicemia ≤ 260 mg por ciento y el tiempo, en minutos necesarios para corregir la glicemia.

La dosis total promedio requerida para alcanzar glicemia ≤ 260 mg por ciento fue 39.6 ± 13.5 uds. y el tiempo total promedio fue de 210 ± 115 min. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros estudios y si bien los valores de glicemia y el tiempo son algo menores en nuestro trabajo, esto puede ser debido al tamaño de la muestra. De cualquier modo el método resulta más económico por el menor gasto de insulina y por la menor estancia hospitalaria, pero exige una mayor cuota de sacrificio del médico tratante por la valoración constante del paciente y de sus parámetros bioquímicos. En nuestros pacientes no se presentaron casos de hipoglicemia ni de hipopotasemia debido a la administración temprana de glucosa cuando la glicemia alcanzó niveles de 260 mg por ciento, acompañados de la administración de CIK al 2 por ciento, no importa el valor de K^+ en sangre ya que el valor del potasio corporal total es-

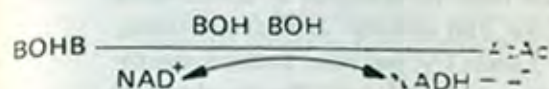
tá disminuído y porque la administración de glucosa en asocio de la insulina moviliza más K^+ al interior de la célula, lo que conlleva subsecuentemente a una hipokalemia.

La cetonemia al ingreso fue utilizada para la clasificación de la descompensación diabética. En el seguimiento de los pacientes no se incluyó la cetonemia como parámetro para valorar la mejoría o empeoramiento del cuadro clínico.

En la cetoacidosis diabética los cuerpos cetónicos están formados por Beta hidroxibutirato, aceto acetato y acetona. La proporción de Beta hidroxibutirato con relación al acetoacetato es de 3:1, variando de los casos leves a los severos de 1:1 a 6:1. Las tiras de ketotix, que son tiras impregnadas en nitroprusiato, detectan en suero el aceto, reaccionan poco con la acetona y no reaccionan con el β -hidroxibutirato. Esto hace que la tira reactiva detecte sólo parcialmente los cuerpos cetónicos en sangre.

Por otro lado β -hidroxibutirato y el aceto acetato constituye una reacción en equilibrio en la cual la enzima β -hidroxibutirato dehidroge-

nasa actúa como mediador responsable y el piridin-nucleotido como cofactor.



El equilibrio de esta reacción está a la izquierda. (La relación BOHB/Ac Ac es mayor que 1).

En la fase severa de la cetoacidosis se generan en el hígado grandes cantidades de NADH-acetoacetato y H^+ . Todo esto tiene el efecto de desplazar el equilibrio de la reacción hacia la izquierda reflejándose en el suero como un aumento en la relación BOHB/Ac Ac. Durante la recuperación bioquímica la liberación de ácidos grasos de la periferia y su oxidación en el hígado disminuyen, hay un descenso rápido en el contenido de NADH y en la síntesis de cetonas, y como consecuencia el equilibrio se desplaza hacia la formación de aceto acetato. Todo esto se refleja en una caída dramática en la relación BOHB/Ac Ac y aunque los cuerpos cetónicos totales en el suero van en disminución, el nivel de aceto acetato aumenta, detectándose en forma ficticia, por la tira reactiva, un empeoramiento paradójico (26).

Uno de nuestros pacientes presentaba un pH de 7.08; en este caso no se utilizó bicarbonato y sin embargo la recuperación del paciente fue buena, sólo con insulina y líquidos. Este fenómeno puede ser explicado por la regeneración de bicarbonato a nivel renal cuando aumenta la perfusión del riñón y mejora la filtración glomerular.

RECOMENDACIONES

1. Consideramos necesaria la determinación de glicemia en forma horaria por un método de tira reactiva rápida con lectura en el reflectómetro (Reflectance Meter, Ames^(R)) para saber en qué momento se suspende la administración horaria de insulina y se continúa con el esquema de glucosuria-insulina cada 4 horas.
2. Deben correlacionarse los valores iniciales de glicemia-glicosuria para tener una idea del dintel renal, lo cual es importante para el manejo del paciente en la fase de estabilización.
3. No es absolutamente indispensable la determinación de pH, HCO_3^- , PCO_2 y CO_2 total cada hora. Si existe el recurso es útil para valorar la severidad del trastorno. En nuestros pacientes se utilizó el mismo esquema terapéutico ni importando el valor de los gases arteriales.
4. Es recomendable la determinación de electrolitos inicialmente para determinar qué pacientes necesitan K^+ desde el ingreso. En el presente trabajo se administró el ClK al 2 por ciento entre la tercera y la sexta hora.
5. Recomendamos para el manejo de pacientes con cetoacidosis o diabetes descompensadas, en lugares donde no se disponga de facilidades de laboratorio, el esquema de minidosis de insulina, que se puede controlar con tiras reactivas (Dextrostix^(R)) y un reflectómetro (Reflectance Meter Ames). Es indispensable el entrenamiento del personal que utilice este método para la standarización del mismo y la correcta obtención de los valores de glicemia.

SUMMARY

MANAGEMENT OF DECOMPENSATED DIABETES WITH LOW DOSES OF INSULIN

Six patients with decompensated diabetes mellitus with blood sugars of > 300 mg ketonemia $> ++$ and severe dehydration are presented. Acidosis (pH < 7.2) was proved in 4 of them. Blood glucose was checked at bedside, with reactive

strips (destrostix (R)) and reading was done with an AMES reflectometer. Glucose values were ranging within 320 and over 1000 mg per cent. Patients were treated as follows: 1) Rehydration with saline solution 0.9 per cent (2 to 4 liters in first 4 hour), until blood sugar reached ≤ 260 mg per cent. An average of 2.583 cc of NaCl 0.9 per cent were administered in the first 160 minutes. 2) Regular insulin, 0.33 Units/kg IV, Starting dose, and later on 7 units I.V. per hour (independently from patient weight). 3) KCl, from 3 to 10 hours of treatment. Results obtained thus far show that average insulin dose required to reach a blood glucose of ≤ 260 mg per cent was 39.16 units (from 29 to 63 units) and time spend for same purpose was 200 minutes (from 120 to 480). None of the patients presented hypoglycemia, hipokalemia or overhydration. Efficacy of low doses of regular insulin is shown, as well as a safe and quick method of sugar determination; also, handling of fluids and electrolytes in decompensated diabetics is shown. We recommend this method of management to hospitals that do not have to many laboratory resources.

BIBLIOGRAFIA

1. Alberti K. G. M. M., D. D. R. HACKADAY, R. C., TURNER. Small doses of I. M. insulin in the treatment of diabetic coma. *Lancet*, 2:525 - 1973.
2. PAGE M. M., ALBERTI, K. G. M. M., BREENWOOD, R. et al. Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. *Br. Med. J.* 2:687-690, 1974.
3. KIDSON, W., CASEY, J. KRAEGE et al. Treatment of several diabetes Mellitus by insulin infusion. *Br. Med. J.* 2:691 - 694, 1974.
4. SEMPLE P. F., WHITE, C., MANDERNSON, W. G., Continuous infusion of small doses of insulin in treatment of diabetic ketoacidosis. *Br. Med. J.* 2:694 - 698, 1974.
5. GENISH, S. M., Constant I. V. insulin infusion in diabetic ketoacidosis. *Jama*, 223: 1348 - 1381, 1973.
6. CHEMECK, N., DETROYER, A., NAELJE, R. Small I. V. insulin bolus in the treatment of diabetic coma. *Lancet* 2:416, 1975.
7. KITOBASHI, A., AYYAGARI, V., GUERRA, S. M. O. The efficacy of low dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann. Int. Med.* 84: 633-638, 1976.
8. SOLER, N. G., FITZGERALD, M. G., Writer, Ad, et al. Comparative study of different insulin in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet*, 2:1221-1224, 1975.
9. ALBERTI, K. G. M. M. Comparison of different insulin regiments in diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1:83, 1976.
10. ALBERTI, K. G. M. M., D'Phil. Low dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Archives Int. Med.* Vol. 137: 1367, 1977.
11. FELIG R. Insulin rates and routes of delivery. *New Eng. J. of Med.* 291: 1031, 1974.
12. MOSELOY J. Diabetic crises in children treated with small doses of I. M. insulin. *Br. Med. J.* 1:59-61, 1975.
13. MARTIN, M. M., MARTIN, A. A. Continuous low dose infusion of insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *J. Ped.* 89:530-534, 1976.

14. MARTIN M. M., MARTIN, A. A. Continuous low doses insulin infusion vs. conventional intermittent subcutaneous injection in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes* 25: 376, 1976.
15. SHASHAHANI, M. N., GUERRA, S. M. O., KIBATSHI, A. E. Comparison of the absorption of insulin by intramuscular subcutaneous and intravenous routes in obese and lean non ketotic diabetic patients. *Clin. Res.* 25: 58A, 1977.
16. THOMAS, C., STEWART. Evaluación de un método de tira reactiva para determinación de glucosa en sangre, comparado con el método de hexoquinasa. *Clinical Chemistry*, 22, Nov. 1, 1976.
17. SMITH, S. R., P. J. EDGAR T. POSEFSKY. Insulin secretion and glucose tolerance in adults with protein calorie malnutrition. *Metabolism*, 24: (9) 1078-84, 1975.
18. FISHER, J., M. SHASHAHANI, A. E. KITABSHI. Diabetic ketoacidosis, low dose insulin therapy by various routes. *New Engl. J. Med.* Aug. 4, 1977.
19. MAYORAL, L. G., O. BOLAÑOS, H. LOTERO. Enteropathy in adult protein. A review the Cali experience. *Am. J. Clin. Nutr.* 894: 197.
20. MAYORAL, L. G., J. R. CAIN, H. LOTERO, O. BOLAÑOS, F. FALABELLA, E. DUQUE. Hallazgos clínicos nutricionales y morfológicos intestinales en adultos asintomáticos del área rural. *Acta Méd. Valle*, 7(4), 1976.
21. ISRAEL DAVIDSON: J. BERNARD HENRY. Determinación de la glicemia. Diagnóstico clínico por el laboratorio. 5a. ed., pag. 546.
22. DAVIDSOHN, WELLS. Total protein and albumin determination. *Clinical Diagnosis by Laboratory Methods* 13 ed., pag. 437.
23. BANSNES, R. W. and H. H. TAUSSKY. On the colorimetric determination of creatinine by jaffe reaction. *J. Biol. Chem.* 158:581, 1945.
24. PADILLA, A. J. LOEB. *J. N. Am. J. Med.* 63:843, 1977.
25. KARAM, J. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. KRUMPP, M. A. and CAHTTON, M. J. (ed.) Lange Publications, 1974.
26. FELTS, P. W. *Coma in the diabetic*. Upjohn Company, Monography, 1974.