

Cetoacidosis diabética y estado hiperglicémico hiperosmolar

Juan David Ramírez Barrera¹

Resumen: la cetoacidosis diabética y el estado hiperglicémico hiperosmolar son las dos complicaciones metabólicas más graves de la diabetes. Estas enfermedades aparecen tanto en los pacientes con diabetes tipo 1 como en la tipo 2 y ocurren durante estrés catabólico o enfermedades agudas severas. La tasa de mortalidad en pacientes con cetoacidosis diabética es del 5% mientras que la tasa de mortalidad del estado hiperglicémico hiperosmolar es de aproximadamente el 11%. Como prioridad en todo paciente que ingresa al servicio de urgencias se tendrá en cuenta el ABC en la evaluación inicial con medidas de soporte, monitorización y acceso venoso. Las metas terapéuticas en la cetoacidosis diabética se dirigen hacia la corrección de la deshidratación para mejorar el volumen circulante, la administración adecuada de insulina y el reemplazo de potasio. La administración de bicarbonato, fosfato, magnesio u otras terapias puede ser ventajosa en algunos pacientes, pero no se deben considerar como la primera línea de manejo. Luego de la estabilización del paciente es muy importante el tratamiento basado en la educación para reconocer oportunamente una descompensación, tratando de llevar siempre al paciente a una prevención de eventos posteriores.

Palabras claves: cetoacidosis diabética, estado hiperglicémico hiperosmolar, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento.

Ramírez-Barrera JD. Cetoacidosis diabética y estado hiperglicémico hiperosmolar. *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 437-450.

Módulo 2 (Endocrinología), número 6. Editora Médica Colombiana S.A., 2007®.



La Asociación Americana de Diabetes define la diabetes mellitus como un grupo de enfermedades caracterizadas por la hiperglicemia como resultado del defecto en la secreción o acción de la insulina. Esto genera un estado de hiperglicemia crónica que a largo plazo se asocia con la falla y daño de órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes, y van desde la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, con la consecuente deficiencia de insulina, hasta la resistencia a la acción de ésta. La falta de secreción de la insulina y resistencia a la acción de la insulina, frecuentemente coexisten en el mismo paciente, por lo que es incierto saber cual es la causa primaria de la hiperglicemia. Las principales complicaciones agudas de la diabetes mal controlada son la cetoacidosis diabética y el estado hiperglicémico hiperosmolar.

Dentro de las complicaciones crónicas se incluyen la retinopatía con pérdida potencial de la visión, nefropatía que lleva a falla renal, neuropatía periférica con riesgo de úlceras del pie y amputaciones, y neuropatía autonómica causando síntomas gastrointestinales, genitourinarios, cardiovasculares y disfunción sexual. Además, los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de enfermedad arterioesclerótica, hipertensión y dislipidemias [1].

Con respecto a la cetoacidosis diabética y al estado hiperglicémico hiperosmolar, se sabe que son las causas más comunes de emergencias hiperglicémicas en los pacientes con diabetes mellitus. La cetoacidosis ocurre con más frecuencia en pacientes con diabetes tipo 1, pero puede

¹ Residente Medicina Interna. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. e-mail: juanbarrera2006@yahoo.com.ar

ocurrir en pacientes con diabetes tipo 2 bajo condiciones de estrés, tales como trauma, cirugía o infección [2] o en casos más raros conocidos como diabetes mellitus con propensión a la cetosis [3]. La cetoacidosis diabética es responsable de más de 100.000 hospitalizaciones por año en los Estados Unidos y ocurre en el 25% al 40% de niños con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 1 [2]; de igual forma es la principal causa de muerte en niños y jóvenes con una tasa de mortalidad aproximada del 5%. Por su parte, el estado hiperglicémico hiperosmolar se observa usualmente en individuos con diabetes mellitus tipo 2 y la mortalidad asociada a ella es más alta que en la cetoacidosis diabética, llegando a ser del 11%, debido a que ocurre en pacientes con mayor número de comorbilidades y de mayor edad [4]. Con el fin de facilitar una mejor comprensión de la fisiopatología de estas complicaciones, a continuación se describirán unos conceptos básicos sobre el metabolismo normal de la glucosa y los lípidos.

Metabolismo de la glucosa y los lípidos

En un organismo sano, la glucosa sanguínea se mantiene generalmente estable dentro de límites relativamente estrechos que pueden oscilar entre 60 y 100 mg/dL. La regulación de la concentración de la glicemia tiene como finalidad asegurar un perfecto equilibrio entre la producción de glucosa y su consumo. Este equilibrio está bajo el control de mecanismos hormonales y neurovegetativos. Las principales hormonas implicadas son la insulina, el glucagón, la hormona del crecimiento, los glucocorticoides (cortisol), la adrenalina, la noradrenalina y la tiroxina, que controlan los eventos que se observan en la **tabla 1** [5].

En cuanto al metabolismo de los lípidos, en condiciones normales la producción de cuerpos cetónicos (cetogénesis) ocurre a unos niveles bajos. Se inicia con la captación de los ácidos grasos libres por parte del hígado y su transporte hacia el interior de la mitocondria hepática. Por reacción con la coenzima A, los ácidos grasos son transformados en acil coenzima A (acil-CoA) y transportados activamente dentro de las mitocondrias mediante un transportador a base de carnitina. Una vez en la mitocondria, los acil-CoA derivados de los ácidos grasos experimentan una β -oxidación a acetil-CoA, el cual en condiciones normales es oxidado completamente en el ciclo tricarboxílico (también conocido como ciclo del ácido cítrico) o utilizado en la síntesis de lípidos. Sin embargo, algunas circunstancias, entre ellas un desequilibrio en las concentraciones de insulina y el aumento de glucagón, pueden desviar esta ruta normal del acetil-Co A para que se produzcan abundantes cuerpos cetónicos (ácido acetoacético y ácido β -hidroxibutírico, ver **figura 1**). Si los niveles de estos ácidos son muy altos, harán disminuir el pH sanguíneo, conduciendo a una cetoacidosis. El ácido acetoacético es posteriormente convertido en acetona a través de un proceso no enzimático de descarboxilación. Estos cuerpos cetónicos son filtrados por el riñón y exhalados en la respiración [6].

Tabla 1. Mecanismos de regulación de la glicemia

Mecanismos que disminuyen la glicemia	Mecanismos que aumentan la glicemia
Entrada de glucosa en las células	Paso de glucosa del hígado a la sangre
Eliminación de la glucosa a través del riñón	Paso de glucosa del intestino a la sangre (absorción intestinal)
Síntesis de glucógeno hepático y muscular	Degradación de glucógeno hepático en moléculas de glucosa (glucogenólisis)
	Formación de glucosa a partir de precursores no carbohidratados como aminoácidos, glicerol, piruvato y lactato (gluconeogénesis)

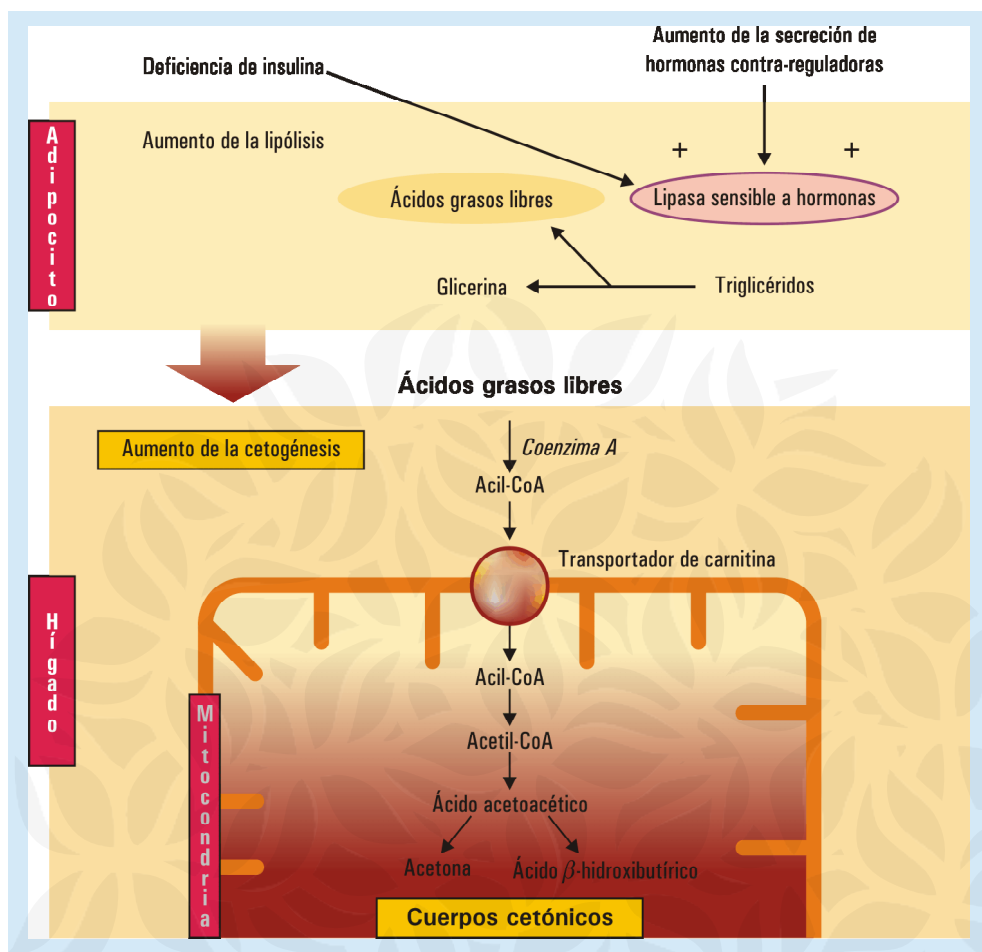


Figura 1. Formación de cuerpos cetónicos o cetogénesis. Cuando hay oxidación de ácidos grasos, principalmente en el hígado, se producen altas cantidades de Acetil-CoA. Estas exceden la capacidad del ciclo del ácido cítrico (también conocido como ciclo del ácido tricarboxílico) y como consecuencia se sintetizan cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos son ácido acetoacético, ácido β-hidroxibutírico y acetona.

Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico de la cetoacidosis ha sido más estudiado que el del estado hiperglicémico hiperosmolar, pero ambos trastornos comparten un mecanismo subyacente similar que está dado por una deficiencia absoluta o relativa de insulina, frecuentemente asociada a estrés y a la activación de hormonas contra-reguladoras (catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona del crecimiento). En los pacientes que progresan a la cetoacidosis, la deficiencia de insulina también conlleva a lipólisis con la consecuente formación de cuerpos cetónicos, presentándose clásicamente la tríada de hiperglicemia (>250 mg/dL), acidosis ($\text{pH} < 7,3$ o bicarbonato sérico < 15 mEq/L) y cetosis (cetonuria $3+$ o cetonemia 1:2 diluciones) [7]. Los pacientes que desarrollan estado hiperglicémico hiperosmolar usualmente no presentan cetosis o acidosis significativa. La razón de la ausencia de cetosis en el estado hiperosmolar

hiperglicémico es desconocida, pero parece ser que hay una pequeña cantidad de insulina que minimiza la cetosis [8]. Otros autores sugieren que puede ser debida a más bajos niveles de ácidos grasos libres o a unos niveles más altos de insulina en la vena porta, en comparación con los de pacientes con acidosis metabólica [9].

Cuando los niveles de insulina son deficientes, la elevación de los niveles de glucagón, catecolaminas y cortisol puede estimular la producción hepática de glucosa a través del aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis [7]. La hipercortisonemia puede resultar con aumento de la proteólisis y así proveer de aminoácidos para la gluconeogénesis. La disminución de insulina, con un aumento de las catecolaminas, igualmente disminuye la absorción de tejidos periféricos a la glucosa. Esto hace que la combinación de producción hepática aumentada de glucosa y la disminución de la absorción de glucosa por los tejidos periféricos lleve a una hiperglicemia en la cetoacidosis diabética y en el estado hiperglicémico hiperosmolar. La hiperglicemia conduce a diuresis osmótica debido a la glucosuria, como resultado hay pérdida de agua y de electrolitos, hipovolemia, deshidratación y disminución de la tasa de filtración glomerular, lo cual a su vez llevará a una mayor hiperglicemia [8].

En la cetoacidosis diabética, los bajos niveles de insulina combinados con altos niveles de catecolaminas y cortisol tienen también acción sobre la lipasa sensible a hormonas, la cual induce lipólisis y liberación de ácidos grasos libres, con la consecuente producción de altas concentraciones de cuerpos cetónicos. El aumento en la producción de cuerpos cetónicos excede la capacidad de los tejidos periféricos para oxidarlos y debido a que son ácidos, disminuyen el pH sanguíneo induciendo a una acidosis metabólica (ver **figura 2**).

La acidosis debida a la sobreproducción del ácido β -hidroxibutírico y el ácido acetoacético causa alteraciones fisiológicas importantes, entre ellas un aumento de los iones plasmáticos, una disminución del bicarbonato y el aumento concomitante del anión gap (también conocido como brecha aniónica). El anión gap puede ser calculado de la siguiente forma: $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$; el valor normal es 12 ± 2 mEq/L. La acidosis metabólica induce hiperventilación (respiración de Kussmaul) por estimulación de quimiorreceptores en el centro respiratorio para compensar la acidosis.

Otro aspecto a resaltar, es la pérdida de líquidos debido a la diuresis osmótica inducida por la hiperglicemia. El déficit corporal total de agua es mayor de 6 litros en la cetoacidosis diabética y en el estado hiperglicémico hiperosmolar, lo que representa una pérdida del 10% al 15% del peso corporal.

Tabla 2. Déficit corporal total

	Cetoacidosis diabética	Estado hiperglicémico hiperosmolar
Agua total (L)	6	9
Agua (mL/Kg)	100	100 a 200
Na^+ (mEq/Kg)	7 a 10	5 a 13
Cl^- (mEq/Kg)	3 a 5	5 a 15
K^+ (mEq/Kg)	3 a 5	4 a 6
PO_4 (mEq/Kg)	5 a 7	3 a 7
Mg^{++} (mEq/Kg)	1 a 2	1 a 2
Ca^{++} (mEq/Kg)	1 a 2	1 a 2

El déficit de sodio es de 5 a 13 mEq/Kg, es necesario recordar que la hiperglicemia extrae líquido intracelular por lo que diluye el plasma y disminuye los niveles de sodio falsamente, por lo tanto por cada 100 mg/dL en que esté aumentada la glicemia se debe sumar 1,6 mEq/L de sodio [9]. En cuanto al potasio, éste también se encuentra disminuido, en un rango de 3 a 15 mEq/Kg del peso corporal. Sin embargo, en el momento de la presentación de la cetoacidosis, los niveles están dentro del rango normal debido al intercambio intracelular con los hidrogeniones, a la disminución de la insulina y a la proteólisis,

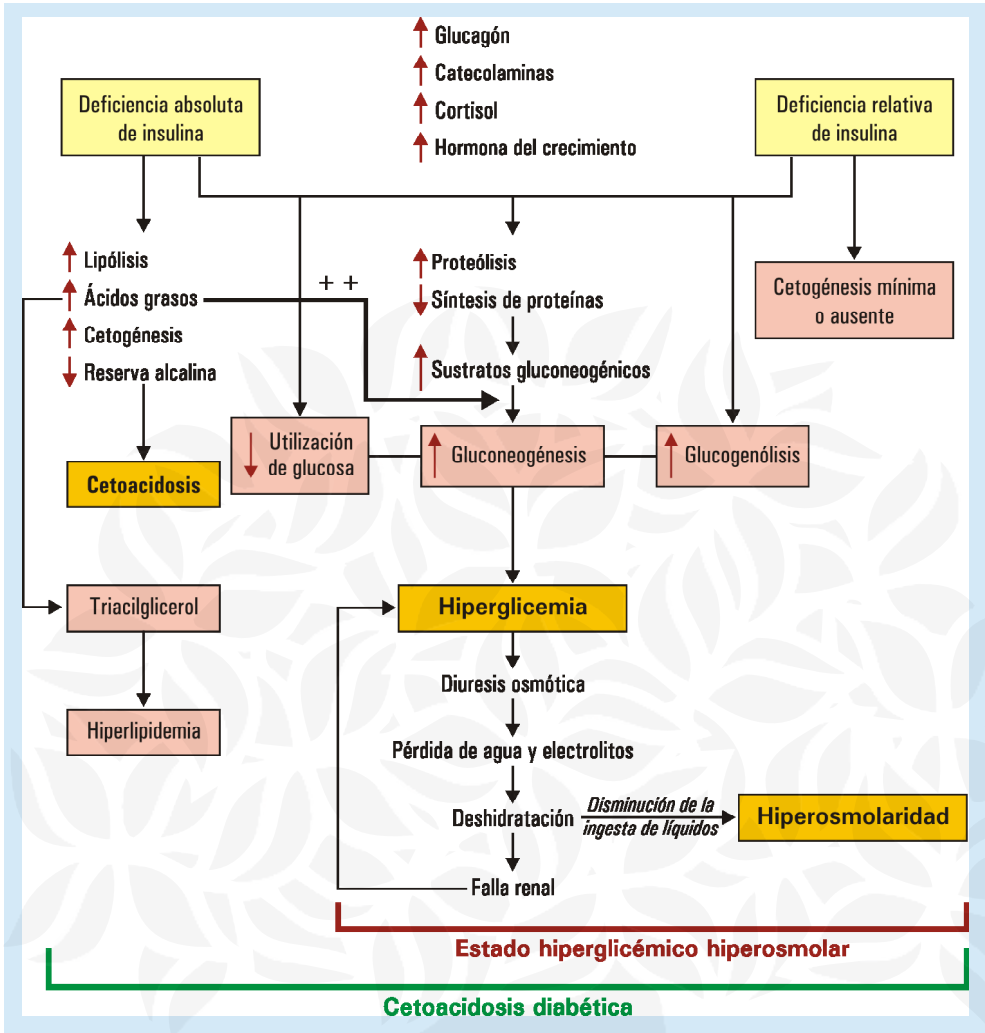


Figura 2. Secuencia de eventos metabólicos inducidos por un déficit de insulina y un exceso de glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento.

y puede exacerbarse por la diuresis osmótica, el vómito, el hiperaldosteronismo secundario y la pobre ingesta. El fosfato, el magnesio y el calcio también están en un déficit promedio de 1 a 2 mEq/Kg [10]. La **tabla 2** muestra el déficit corporal total en estas dos entidades [6, 9].

Factores precipitantes

Los factores precipitantes de la cetoacidosis diabética más comunes en orden de frecuencia son: la infección (30% a 39%) siendo la neumonía y la infección urinaria las más frecuentes; la omisión o la administración de una dosis inadecuada de insulina (21% a 49%); y, la diabetes de novo (20% a 30%). Otros factores incluyen: el infarto agudo de miocardio, la enfermedad cerebrovascular, la pancreatitis aguda, las drogas (por ejemplo, el alcohol, los esteroides, las tiazidas, los simpaticomiméticos y los β -bloqueadores), el trauma, la cirugía y el embarazo.

Tabla 3. Principales causas de cetoacidosis diabética

■ Causas más comunes
Infección [11]
Mala adherencia al tratamiento o no tratamiento con insulina [11]
Diabetes de novo [11]
Infarto agudo del miocardio [30]
■ Otras causas
Acanthosis nigricans [31]
Acromegalia [32]
Alcohol [33]
Cirugías [34]
Trombosis arterial [35]
Accidente cerebrovascular [35]
Hemocromatosis [36]
Hipertiroidismo [37]
Pancreatitis [38]
Embarazo [39]
Anafilaxia [40]
Antipsicóticos atípicos [41]
Corticoesteroides [42]
Simpaticomiméticos [43]
Cocaína [44]
Litio [45]
Dialísis peritoneal [46]

Entre el 2% y el 10% de los casos no es posible identificar el evento precipitante [11]. De manera similar, los principales factores precipitantes del síndrome hiperglicémico hiperosmolar son la infección (27% a 84%), incluyendo la neumonía, la infección del tracto urinario y la sepsis; la omisión o la administración de una dosis inadecuada de insulina (12% a 42%); y por último, la diabetes de novo (17% a 25%) [12]. En la **tabla 3** y **tabla 4**, se presentan los factores precipitantes relacionados con la cetoacidosis diabética y el estado hiperglicémico osmolar, respectivamente [8].

Diagnóstico

Clínica

Debe tenerse un alto índice de sospecha, ya que la presentación clínica puede no ser específica, es por eso que encontrar al examen físico un paciente con deshidratación y glucometría aumentada con o sin cuerpos cetónicos elevados, hace pensar primero en la posibilidad de una descompensación diabética aguda. En la cetoacidosis diabética la duración de los síntomas es relativamente corta, máximo un día o dos, debido a los efectos tóxicos de la cetosis y acidosis. La sintomatología puede ser variable, usual-

mente se presenta con poliuria, polidipsia y debilidad, también cursa con náuseas, vómito y dolor abdominal vagamente localizado que en ocasiones se confunde con un abdomen agudo; puede haber dolor precordial si la cetoacidosis se complica con un infarto agudo del miocardio, aunque hay que recordar que son frecuentes los infartos silentes [13]. En el examen físico el paciente se presenta con respiración de Kussmaul-Kien (respiración rápida y profunda) que puede acompañarse de aliento a cetonas (frutas). Otros signos son mucosas secas, taquicardia, hipotensión y la mayoría de los pacientes tienen una deshidratación aproximada del 10%. La temperatura corporal puede ser normal o elevada si hay un proceso infeccioso coexistente. El nivel de conciencia varía en los pacientes desde el estado de alerta al comatoso [14, 15]. En la **tabla 5** se observan las principales manifestaciones asociadas con la cetoacidosis diabética.

En el estado hiperglicémico hiperosmolar, a diferencia de la cetoacidosis diabética, los síntomas se desarrollan más lentamente. Lo que comienza con hiperglicemia, poliuria y polidipsia, continúa con letargia, alteraciones mentales y hasta coma. Al examen físico se encuentra hipotensión, taquicardia, taquipnea, fiebre y deshidratación que pueden acompañarse o no de una alteración mental y síntomas del sistema nervioso central que pueden semejar un accidente cerebrovascular [16]. El diagnóstico definitivo de ambas entidades será confirmado a través de los exámenes de laboratorio que se enuncian en la **tabla 6** [10, 14].

Laboratorio

La evaluación inicial por el laboratorio para pacientes con sospecha de cetoacidosis diabética o estado hiperglicémico hiperosmolar debe incluir glicemia, hemoleucograma, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina y cuerpos cetónicos en sangre y en orina; si hay disponibilidad se sugiere la medición del ácido β -hidroxibutírico, ya que se relaciona mejor con el pH y el bicarbonato sanguíneo dando mejores resultados en el tratamiento de la cetoacidosis [17, 18]. También se deben determinar amilasas, gases arteriales, si no es posible se solicitan gases venosos, electrolitos con cálculo del anión gap y la osmolaridad efectiva (la osmolaridad efectiva se calculará con: $[Na] \times 2 + \text{glucosa}/18$, cuyo valor normal debe estar entre 290 ± 10 mOsm/Kg); no se utiliza el BUN porque éste es muy permeable a través del compartimiento intracelular). Finalmente, también se requiere uroanálisis y electrocardiograma para evaluar anomalías de electrolitos o infartos silentes. Ante la sospecha de infección se deben solicitar cultivos de sangre, orina y radiografía de tórax según se indiquen. En mujeres se debe descartar siempre la posibilidad de un embarazo. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) también puede ser útil para determinar si el evento agudo actual es la culminación de un proceso que no había sido diagnosticado o de mal manejo o si verdaderamente corresponde a un episodio agudo en un paciente que llevaba un buen control [10].

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes en los pacientes con cetoacidosis son una leucocitosis, la cual no debe ser interpretada como infección y no debe iniciarse tratamiento con antibióticos sin antes tener cultivos de sangre

Tabla 4. Principales causas de estado hiperglicémico hiperosmolar

■ Diabetes de novo
■ Mala adherencia al tratamiento o no tratamiento con insulina
■ Enfermedad aguda
Infección aguda (neumonía, infección urinaria, sepsis)
Accidente cerebrovascular
Infarto de miocardio
Pancreatitis aguda
Embolia pulmonar aguda
Obstrucción intestinal
Diálisis peritoneal
Trombosis mesentérica
Falla renal
Hipotermia
Hematoma subdural
Quemaduras severas
Enfermedades endocrinas (acromegalia, tirotoxicosis, síndrome de Cushing)
■ Medicamentos
Bloqueadores β -adrenérgicos
Bloqueadores de canales de calcio
Cimetidina
Diuréticos
Agentes inmunosupresores
Fenitoína
Propanolol
Esteroides
Alimentación parenteral

Tabla 5. Manifestaciones de la cetoacidosis diabética

Síntomas	Hallazgos físicos
Náuseas/vómito	Taquicardia
Polidipsia/poliuria	Sequedad de las membranas mucosas
Dolor Abdominal	Deshidratación/hipotensión
Dificultad para respirar	Taquipnea/respiración de Kussmaul
	Dolor abdominal (semejante a una pancreatitis o a un abdomen agudo)
	Letargia/edema cerebral/coma

Tabla 6. Pruebas de laboratorio para la evaluación de los pacientes con diabetes descompensada

Glucosa plasmática
Electrolitos con cálculo del anión gap y osmolaridad efectiva
Fósforo
Nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina
Cetonemia/cetonuria
Uroanálisis completo (tirilla y sedimento)
Gases arteriales (idealmente) o gases venosos
Hemograma completo
Electrocardiograma
Pruebas adicionales
Cultivos bacterianos de orina, sangre, garganta o de cualquier otro sitio con sospecha de infección
Radiografía de tórax, si se sospecha neumonía o enfermedad cardiopulmonar
Magnesio, si el paciente tiene signos de hipomagnesemia como arritmias cardíacas, es alcohólico o está tomando diuréticos
Hemoglobina glicosilada (HbA1c), para diferenciar si se trata de un episodio agudo en un paciente bien controlado, una diabetes de novo o una diabetes mal controlada

y orina, se encuentra igualmente una acidosis con un anión gap elevado y cuerpos cetónicos positivos. La glicemia usualmente está elevada, pero el grado de hiperglicemia suele ser moderado (<300 mg/dL) en el 10% a 15% de los pacientes [19]. El embarazo y la ingestión de alcohol están asociados a cetoacidosis diabética «euglicémica» [20]. La cetonuria tiene muy poca relación con la cetonemia pero en cetoacidosis usualmente es positiva. Otros hallazgos son hiponatremia, hipercalemia, azoemia e hiperosmolaridad; las amilasas séricas y las transaminasas pueden también estar elevadas [21]. En los pacientes con estado hiperglicémico hiperosmolar se encuentran valores de glicemia >600 mg/dL y un anión gap usualmente normal. En la **tabla 7** se relacionan los criterios diagnósticos para la cetoacidosis diabéticas y el estado hiperglicémico hiperosmolar [14].

Tratamiento

El tratamiento para la cetoacidosis diabética y para el estado hiperglicémico hiperosmolar es similar, los dos requieren la corrección de

la deshidratación, de la hiperglicemia, de los trastornos electrolíticos y la identificación de los posibles factores desencadenantes ya descritos. El manejo debe ser realizado en una unidad de cuidados intensivos; si esto no es posible, debe tener una supervisión cercana por el médico hasta que la condición del paciente se estabilice [10].

Durante la evaluación inicial, es de vital importancia la historia clínica y un rápido pero cuidadoso examen físico enfocado en el manejo del ABC (vía aérea, respiración, circulación), examen del estado mental, buscar posibles desencadenantes y estado de deshidratación.

Como ya se expuso, se deben hacer los exámenes de laboratorio pertinentes. Para el monitoreo del paciente, se recomienda la medición de la glicemia por glucometría cada hora hasta que el paciente se estabilice, en tanto que la medición de la función renal, de los electrolitos, de la osmolaridad y de los gases venosos debe ser realizada cada dos a cuatro horas dependiendo de la severidad del caso y de la respuesta clínica [11].

Líquidos endovenosos

La reposición de líquidos endovenosos se dirige hacia la expansión del volumen intra y extravascular lo que mejora la perfusión renal, disminuye los niveles de hormonas contrarreguladoras, la hiperglicemia y aumenta la sensibilidad a la insulina [11]. Teniendo en cuenta el déficit total que puede presentar el paciente (ver **tabla 2**), se recomiendan de 3 a 6 litros en los pacientes con cetoacidosis diabética y de 8 a 10 litros en el estado hiperglicémico hiperos-

Tabla 7. Criterios diagnósticos para cetoacidosis y estado hiperglicémico hiperosmolar

	Cetoacidosis diabética			Estado hiperglicémico hiperosmolar
	<i>Leve</i>	<i>Moderada</i>	<i>Severa</i>	
Glicemia (mg/dL)	> 250	> 250	> 250	> 600
pH arterial	7,25 – 7,30	7,0 – 7,24	< 7,0	> 7,3
Bicarbonato (mEq/L)	15 a 18	10 a <15	< 10	> 15
Cetonemia/cetonuria*	++	++	++	+
Osmolaridad efectiva† (mOsm/Kg)	Variable	Variable	Variable	> 320
Anión gap (mEq/L)‡	> 10	> 12	> 12	< 12
Estado de conciencia	Alerta	Alerta/Somnoliento	Estupor/Coma	Estupor/Coma

* Método de reacción por nitroprusiato
† Osmolaridad efectiva = $[Na] \times 2 + \text{glucosa}/18$
‡ Anión gap = $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$

molar. El objetivo de la terapia es reponer el líquido extracelular sin inducir edema cerebral debido a la rápida reducción de la osmolaridad plasmática [22].

La solución inicial de elección es la solución salina isotónica al 0,9%, aun en pacientes con marcada hipertonicidad, y particularmente en aquellos con evidencias de déficit marcado de sodio, pues esta solución es hipotónica con respecto al líquido extracelular del paciente y permanece limitada a este compartimiento. La velocidad con la cual la solución salina debe ser dada en infusión depende del estado clínico del paciente, ya que debe ser administrada rápidamente en pacientes en choque. En ausencia de compromiso cardíaco, la velocidad inicial de infusión es de 15 a 20 mL/Kg/hora (aproximadamente 1 a 2 litros) durante la primera hora. Dependiendo del estado de hidratación, de los niveles de electrolitos séricos y del gasto urinario, se puede disminuir luego la velocidad entre 4 a 14 mL/Kg/hora y se pasa a solución salina al 0,45% si el sodio sérico es normal o está elevado, o se deja con solución salina normal (0,9%) si el nivel de sodio es bajo [11].

El éxito de la reposición de líquidos se evalúa por el monitoreo hemodinámico y por el laboratorio. El reemplazo de líquidos debe corregir el déficit estimado dentro de las primeras 24 horas. En pacientes con compromiso renal o cardiovascular, el monitoreo de la osmolaridad sérica y la valoración frecuente del estado cardiovascular, renal y de la conciencia, debe realizarse durante la reposición hídrica para evitar una sobrecarga de volumen iatrogénica, que puede ser causante de edema pulmonar y de acidosis metabólica hiperclorémica. La hidratación adecuada ha demostrado que mejora la respuesta a la insulina y disminuye la dosis requerida [8].

Insulinoterapia

La insulina disminuye la glicemia sérica, la producción de cetonas y aumenta la utilización de éstas. Como resultado, cualquier dosis de insulina que corrija la hiperglicemia normalizará el metabolismo de las cetonas [10].

La única indicación para retardar la insulinoterapia es tener un potasio sérico por debajo de 3,3 mEq/L (pues la insulina empeorará la hipocalcemia al llevar el potasio al interior de las células). La elección es la insulina regular por infusión continua si el episodio no es complicado o es leve. Se debe iniciar con un bolo de 0,1 U/Kg de peso seguido por la infusión continua

de insulina regular a 0,1 U/Kg/hora, se utiliza la misma dosis para la cetoacidosis diabética y para el estado hiperglicémico hiperosmolar [11]. Esta dosis baja de insulina usualmente disminuye la concentración sérica de glucosa a un promedio de 50 a 75 mg/dL por hora; dosis más altas no producen un efecto mayor debido a que los receptores de insulina se encuentran saturados. [23]. Si no se disminuye la glicemia entre 50 y 75 mg/dL en la primera hora, se debe duplicar la dosis de insulina cada hora hasta que el límite de disminución se alcance; se recomienda tener especial cuidado en los pacientes con estado hiperglicémico hiperosmolar, quienes tienen disminuciones más pronunciadas de la glicemia debido a su mayor déficit de agua corporal total [11].

Cuando se alcance una glucosa sérica de 200 mg/dL en la cetoacidosis diabética o de 250 a 300 mg/dL en el estado hiperglicémico hiperosmolar, se disminuye la infusión de insulina a 0,05 a 0,1 U/Kg/hora y se adicionan a los líquidos dextrosa en agua destilada, y se mantienen ambas infusiones ajustando a los valores de glucosa para que permanezcan entre 150 y 200 mg/dL, hasta que la acidosis en la cetoacidosis diabética o la obnubilación y la hiperosmolaridad en el estado hiperglicémico hiperosmolar estén corregidos [11].

Las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes establecen que la infusión de insulina se debe cambiar a insulina subcutánea de corta acción cuando el paciente presente los siguientes parámetros: glucosa sérica menor de 200 mg/dL en cetoacidosis o menor de 250 mg/dL en estado hiperglicémico hiperosmolar, un anión gap menor de 12 mEq/L, un bicarbonato sérico mayor de 18 mEq/L, un pH venoso mayor de 7,3 y un paciente alerta y con capacidad para tolerar la vía oral. En cuanto la insulina subcutánea de corta acción haya sido iniciada, la insulina en infusión se mantendrá por espacio de una a dos horas. El suspender abruptamente la insulina puede llevar a una hiperglicemia de rebote y/o cetoacidosis. Los pacientes con historia previa de diabetes deben seguir recibiendo la dosis de insulina que traían antes de la descompensación, si el paciente tiene diagnóstico reciente se le inicia un esquema de insulina de 0,5 a 0,8 U/Kg/día, en el que se incluya insulina basal e insulina regular. Sin embargo, es el juicio clínico y el monitoreo de glicemia frecuente el que orienta hacia la dosis de insulina [11].

Potasio

A pesar del déficit corporal total de potasio, las concentraciones séricas de éste usualmente están dentro de los límites normales, debido principalmente a la disminución de la insulina y a la hiperosmolaridad que desplaza el potasio fuera de las células; la acidosis no cumple un papel tan importante en este aspecto [24]. El cambio en la concentración del potasio es influenciado rápidamente por la insulino terapia, la corrección de la acidosis y la expansión de volumen. Para prevenir la hipocalcemia, se recomienda que se inicie el reemplazo de potasio cuando el nivel sérico de éste se encuentre por debajo de 5,3 mEq/L (siempre y cuando el gasto urinario sea adecuado, 50 mL/hora). Usualmente se requieren entre 20 a 30 mEq de potasio por cada litro de líquidos endovenosos para mantener una concentración sérica entre 4 y 5 mEq/L.

La reposición será más intensa en pacientes hipocalémicos; para pacientes con niveles de potasio menor de 3,3 mEq/L, el reemplazo debe ser agresivo (20 a 30 mEq/hora, para lo cual se requiere en promedio 40 a 60 mEq/L). Si el paciente se encuentra hemodinámicamente estable se recomienda que la reposición sea con solución salina hipotónica (0,45%) pues la solución salina normal con la adición de potasio se convertiría en una solución hipertónica lo que retardaría la corrección de la hiperosmolaridad en el paciente. Se recomienda entonces

retardar la insulinoterapia hasta que el paciente presente un potasio sérico mayor de 3,3 mEq/L y así evitar arritmias, paro cardíaco y debilidad de los músculos respiratorios [11].

Bicarbonato

El uso de bicarbonato es controversial [25], existen tres grandes preocupaciones con su administración que son: el rápido incremento de las concentraciones de CO_2 que puede llevar a un deterioro neurológico, puede enlentecer la recuperación de la cetosis y puede generar una acidosis metabólica postratamiento [26].

Los pacientes en quienes se recomienda el tratamiento con bicarbonato son:

- Pacientes con $\text{pH} < 7$, ya que se requiere para contrarrestar los posibles efectos hemodinámicos adversos de una acidosis intensa, que incluyen el inotropismo negativo y la vasodilatación periférica junto a la depresión del sistema nervioso central y una mayor resistencia a la insulina. Para un $\text{pH} > 7$, los expertos no recomiendan terapia con bicarbonato, pues el solo tratamiento con líquidos y con insulina resuelve la mayoría de las acidosis [11].
- Los pacientes con hipercalcemia potencialmente letal, ya que la administración de bicarbonato en pacientes acidóticos mueve el potasio al interior de las células, disminuyendo por lo tanto su concentración sérica [11].

La recomendación es administrar bicarbonato cuando el pH esté por debajo de 7; si el pH está entre 6,9 y 7 se recomiendan 50 mEq de bicarbonato de sodio más 10 mEq de cloruro de potasio en 200 mL de agua estéril para dos horas. Si el pH es menor de 6,9 se darán 100 mEq de bicarbonato de sodio más 20 mEq de cloruro de potasio en 400 mL de agua estéril para dos horas. Debe monitorizarse el pH venoso cada 2 horas hasta que el pH sea mayor de 7. El tratamiento puede repetirse cada 2 horas si es necesario, vigilando los niveles séricos de potasio durante el tratamiento por el riesgo de una alcalosis hipopotasémica [11].

Fosfato

Usualmente se encuentra normal o ligeramente elevado, pero cae rápidamente al corregir la cetoacidosis diabética. Su disminución por lo general no produce sintomatología, aunque algunos reportes han referido episodios de rabdomiólisis, hemólisis y mioglobinuria [27, 28].

Basados en las recomendaciones actuales, la reposición del fosfato se debe realizar en quienes presenten debilidad esquelética o miocárdica y depresión respiratoria por la hipofosfatemia; el reemplazo cuidadoso se hará en quienes presenten disfunción cardíaca, anemia hemolítica o depresión respiratoria y en aquellos que presenten una concentración sérica de fosfato menor de 1 mg/dL [11].

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes son la hipoglicemia y la hipocalcemia, ambas son iatrogénicas y son evitadas con el monitoreo constante del paciente. Otras complicaciones son el edema cerebral (principalmente en la cetoacidosis diabética), el cual ocurre 12 a 24 horas después de iniciado el tratamiento y se da con mayor frecuencia en los menores de 20 años, el deterioro neurológico puede ser rápido y la tasa de mortalidad puede ser del 25% en los niños [11, 29].

El edema pulmonar no cardiogénico es otra de las complicaciones, la hipoxia se atribuye a la disminución de la presión oncótica que produce un aumento del contenido de agua y disminuye la capacidad de distensión pulmonar; los pacientes con un gradiente alvéolo-arterial amplio y crépitos en el examen físico deben ser evaluados para descartar edema pulmonar [11].

Prevención

Luego de la estabilización del paciente es muy importante el tratamiento basado en la educación para que el paciente reconozca oportunamente una descompensación y pueda prevenir eventos posteriores [19].

En resumen, el estado diabético se caracteriza por un aumento de la lipólisis y de la gluconeogénesis hepática inducidas por el glucagón, la hormona del crecimiento y las catecolaminas, con el fin de estabilizar esta «crisis de baja energía». Hay una liberación masiva de ácidos grasos a la circulación y el hígado los convierte en cuerpos cetónicos. Los altos niveles de glucosa en la sangre tienen como resultado un aumento de la diuresis con pérdida de agua, Na^+ , K^+ y glucosa, en tanto que los cuerpos cetónicos pueden dar como resultado una caída del pH sanguíneo.

Summary: Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state are the two most serious acute metabolic complications of diabetes. These disorders can occur in both type 1 and type 2 diabetes and happen during catabolic stress of severe acute illness. The mortality rate in patients with diabetic ketoacidosis is about 5%, whereas the mortality rate of patients with hyperosmolar hyperglycemic state still remains high at 11%. As priority for all patients in the emergency ward, one should keep in mind the ABC in the initial evaluation with support measures, basic monitoring and venous access. Therapeutic goals in the diabetic ketoacidosis go toward the correction of the dehydration improving the circulating volume, the appropriate administration of insulin and the potassium substitution. Bicarbonate administration, phosphate, magnesium or other therapies can be advantageous in selected patients but they should not be considered as the first line of treatment. After stabilization is achieved, it is very important to educate the patient to recognize metabolic complications and to avoid future events.

Key words: Diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemic syndrome, pathophysiology, diagnosis, treatment.

Ramírez-Barrera JD. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 437-450.

Module 2 (Endocrinology), number 6. Editora Médica Colombiana S.A., 2007®.

Bibliografía

1. Genuth S, Alberti K, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28: 537-542.
2. Umpierrez GE, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: risk factors and management strategies. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 95-108.
3. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006; 144: 350-357.
4. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004; 27: 1873-1878.
5. Powers AC. Diabetes Mellitus. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Isselbacher KJ, eds. *Harrison's internal Medicine*. 16th ed. McGraw Hill, New York, 2005. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=98925>
6. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983; 309: 159-169.

7. **Kitabchi AE, Wall BM.** Management of diabetic ketoacidosis. *Am Fam Physician* 1999; 60: 455-464.
8. **Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JL, et al.** Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 131-153.
9. **Ennis ED, Stahl EJVB, Kreisberg RA.** The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Diabetes Rev* 1994; 2: 115-126.
10. **Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Belanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoe JM, et al.** Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Cmaj* 2003; 168: 859-866.
11. **Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA.** Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 2739-2748.
12. **Magee MF, Bhatt BA.** Management of decompensated diabetes. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Crit Care Clin* 2001; 17: 75-106.
13. **Hardern RD, Quinn ND.** Emergency management of diabetic ketoacidosis in adults. *Emerg Med J* 2003; 20: 210-213.
14. **Trachtenberg DE.** Diabetic ketoacidosis. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1705-1714.
15. **Siperstein MD.** Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 415-432.
16. **Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM.** Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 683-705.
17. **Laffel L.** Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 412-426.
18. **Vanelli M, Chiari G, Capuano C, Iovane B, Bernardini A, Giacalone T.** The direct measurement of 3-beta-hydroxy butyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. *Diabetes Nutr Metab* 2003; 16: 312-316.
19. **Bernal-Mizrachi E, Bernal-Mizrachi C.** Diabetes Mellitus and related Disorders. In: Cooper DH, Krainik AJ, Lubner SJ, Reno HE, editors. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*. 32nd ed. Washington: Lippincott Williams & Wilkins Co; 2007. p. 601 - 623.
20. **Franke B, Carr D, Hatem MH.** A case of euglycaemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Diabet Med* 2001; 18: 858-859.
21. **Linares MY, Schunk JE, Lindsay R.** Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12: 347-351.
22. **Hillman K.** Fluid resuscitation in diabetic emergencies—a reappraisal. *Intensive Care Med* 1987; 13: 4-8.
23. **Rosenthal NR, Barrett EJ.** An assessment of insulin action in hyperosmolar hyperglycemic nonketotic diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 607-610.
24. **Adroque HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G.** Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 163-172.
25. **Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, et al.** Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999; 27: 2690-2693.
26. **Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE.** Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 836-840.
27. **Casteels K, Beckers D, Wouters C, Van Geet C.** Rhabdomyolysis in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2003; 4: 29-31.
28. **Shilo S, Werner D, Hershko C.** Acute hemolytic anemia caused by severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *Acta Haematol* 1985; 73: 55-57.
29. **Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA.** Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1150-1159.
30. **Kamimura M, Hancock EW.** Acute Myocardial Infarction pattern in diabetic ketoacidosis. *Hosp Pract (Off Ed)* 1992; 27: 28-30.
31. **Bau CT, Sheu WH, Song YM, Tseng LN, Wang CC.** Acanthosis nigricans and diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1997; 20: 1202.
32. **Westphal SA.** Concurrent diagnosis of acromegaly and diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract* 2000; 6: 450-452.
33. **Swade TF, Emanuele NV.** Alcohol & diabetes. *Compr Ther* 1997; 23: 135-140.
34. **Marks JB.** Perioperative management of diabetes. *Am Fam Physician* 2003; 67: 93-100.
35. **Hamblin PS, Topliss DJ, Chosich N, Lording DW, Stokigt JR.** Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. 1973-1988. *Med J Aust* 1989; 151: 439, 441-432, 444.
36. **Laso FJ, Blazquez JA, Pastor I, de Castro S.** [Diabetic ketoacidosis as a manifestation of hemochromatosis]. *Med Clin (Barc)* 1985; 84: 840-841.
37. **Sola E, Morillas C, Garzon S, Gomez-Balaguer M, Hernandez-Mijares A.** Association between diabetic ketoacidosis and thyrotoxicosis. *Acta Diabetol* 2002; 39: 235-237.
38. **Shenoy SD, Cody D, Rickett AB, Swift PG.** Acute pancreatitis and its association with diabetes mellitus in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1667-1670.
39. **Ramin KD.** Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999; 26: 481-488.
40. **Greenbaum G, Riley JD.** Anaphylaxis-induced diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 331-333.
41. **Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, et al.** Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 7: 4-18; quiz 19-20.
42. **Alavi IA, Sharma BK, Pillay VK.** Steroid-induced diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci* 1971; 262: 15-23.
43. **Tibaldi JM, Lorber DL, Nerenberg A.** Diabetic ketoacidosis and insulin resistance with subcutaneous terbutaline

infusion: a case report. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 509-510.

44. **Warner EA, Greene GS, Buchsbaum MS, Cooper DS, Robinson BE.** Diabetic ketoacidosis associated with cocaine use. Arch Intern Med 1998; 158: 1799-1802.
45. **Kondziela JR, Kaufmann MW, Klein MJ.** Diabetic ketoacidosis associated with lithium: case report. J Clin Psychiatry 1985; 46: 492-493.
46. **Kablitz C, Stephen RL, Duffy DP, Kolff WJ.** Peritoneal dialysis in ketosis-susceptible diabetes mellitus. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1979; 16: 735-736.



VENECIA, ITALIA. 2007
César Augusto Calle Calle