

# Cetoacidosis diabética. Nuevos aspectos

C. Alonso Rodríguez<sup>1</sup>, A. García Valdés<sup>2</sup>, J. M. Carrión Pastor<sup>3</sup>

## RESUMEN

La cetoacidosis diabética es la urgencia endocrinológica más común. Aunque frecuente en niños, su incidencia está aumentando en adultos y se ha descrito un descenso de la mortalidad global en las últimas décadas. Se revisan y actualizan la fisiopatología y las manifestaciones clínicas. Se describe el riesgo de cetoacidosis euglucémica en pacientes que controlan su diabetes sólo con autoanálisis de glucemia capilar. La administración continuada de dosis bajas de insulina y cantidades moderadas de suero fisiológico son más eficaces para corregir la acidosis y rehidratar al paciente. Se revisan igualmente otros aspectos de la cetoacidosis diabética.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus - cetoacidosis diabética

*Med Mil (Esp) 1996;52 (1): 35-41*

## INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) constituye una complicación aguda o subaguda de la diabetes mellitus (DM), que como su nombre indica cursa con elevación significativa de cuerpos cetónicos en plasma asociado a acidosis metabólica, como consecuencia de un déficit efectivo de insulina. La mera presencia de acidosis en un paciente diabético no demuestra la necesaria existencia de cetoacidosis ya que puede ser secundaria al exceso de producción de ácido láctico como a veces sucede en el coma diabético hiperosmolar no cetoacidótico.

## EPIDEMIOLOGÍA

Es la urgencia endocrinológica más frecuente. Es difícil comparar las distintas estadísticas para valorar la incidencia de CAD, ya que los criterios de inclusión de los distintos autores no coinciden en muchos casos. Se ha visto que el 4% de los diabéticos tipo 1 de Estados Unidos sufren cuadros de CAD (1). La mortalidad por coma cetoacidótico es considerable, hasta de un 14% (2). La cetoacidosis diabética ha sido responsable del 16% de las muertes de pacientes con DM tipo 1 menores de 50 años en Inglaterra y Gales (3). Constituye la causa principal de muerte en Africa tropical en pacientes diabéticos en tratamiento con insulina (4). A pesar de estos datos hay evidencia de que la mortalidad global tiene tendencia a disminuir en las últimas décadas, quizás debido al mejor conocimiento del proceso, y a los mayores esfuerzos para controlar-

lo, a veces en unidades de cuidados intensivos (5). Hay estudios que señalan que la edad y el grado de deterioro de la conciencia en el momento del ingreso, son factores pronósticos importantes, mientras que el grado de acidosis y de hiperglucemia tienen una importancia mucho menor (6), pudiendo ascender la tasa de mortalidad de la CAD hasta un 44% en individuos en coma (7).

La incidencia de la CAD ha sido tradicionalmente mayor en niños y jóvenes, aunque estamos asistiendo a un aumento de la frecuencia en personas mayores de 60 años, incluso como diagnóstico inicial, hecho que pudiera sugerir que la CAD no aparece exclusivamente en pacientes con DM tipo 1, o bien que pudiera haber formas de DM tipo 1 de comienzo tardío (8).

Se ha observado recurrencia de CAD en 39 pacientes de un total de 500, a lo largo de un periodo de 15 años de observación, la mayoría de los cuales fueron mujeres de 20 a 59 años (9).

## FISIOPATOLOGÍA

En condiciones basales el páncreas libera insulina de forma escasa y constante. Además, se produce episódicamente una liberación más intensa tras la ingesta, lo que permite los procesos metabólicos subsiguientes y facilita el almacenamiento de glucógeno, lo que constituye una reserva de energía. La mayor producción de insulina postprandial así mismo facilita los depósitos de grasa y el anabolismo proteico. En los momentos de mayor liberación de insulina, especialmente tras la ingesta, se inhiben glucogenolisis, neoglucogénesis, lipolisis, proteolisis y cetogénesis. La inhibición de estos procesos es sólo parcial al ritmo de secreción basal de insulina tal como sucede por la noche o en ayuno lo que facilita el suministro de energía a los tejidos. Así el metabolismo oscila entre un estado anabólico, alto en insulina propio de la ingesta, y un estado catabólico bajo en insulina, propio del ayuno.

En la diabetes mellitus (DM) tipo 1 se pierde la capacidad de pasar de producir bajos a altos niveles de insulina en función de la ingesta. La ingesta de la comida no modifica la insulinemia ante el fracaso de las células beta y sólo aumenta la hiperglucemia, a la que contribuye un predominio de glucoge-

<sup>1</sup> TCol. San. Med. Jefe de Servicio

<sup>2</sup> Cte. San. Med.

<sup>3</sup> Cap. San. Med.

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital del Aire. Madrid

**Dirección para la correspondencia:** Dr. César Alonso Rodríguez. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital del Aire. C/ Arturo Soria, 82. 28027 Madrid

Fecha de recepción del manuscrito: 10 de junio de 1995; en forma revisada: 3 de noviembre de 1995

Fecha de aceptación del manuscrito: 8 de noviembre de 1995

nolisis, neoglucogénesis, lipolisis y cetogénesis sobre las vías anabólicas como consecuencia de un déficit absoluto o parcial de insulina.

La CAD es consecuencia del déficit absoluto o relativo de insulina lo que impide la utilización de la glucosa como fuente de energía por las células. Este hambre celular de glucosa pone en marcha mecanismos homeostáticos para aumentar la producción de glucosa lo que conduce a hiperglucemia, y que facilitan la disponibilidad de otras fuentes de energía alternativas (cuerpos cetónicos y ácidos grasos).

Como se ha mencionado anteriormente el déficit de insulina puede ser absoluto o relativo a exceso de hormonas contra-insulares. De éstas, el glucagón juega un papel esencial, ya que aumenta significativamente cuando la insulina falta, activando vías metabólicas opuestas a nivel de adipocitos e hígado (10). Catecolaminas y cortisol están también elevadas al inicio de la CAD (11) así como la GH, que paradójicamente aumenta mucho tras terapia insulínica (12).

Hechas estas consideraciones vamos a revisar la secuencia metabólica a nivel de adipocitos, hígado, riñón y músculo.

## TEJIDO ADIPOSEO

A nivel del endotelio vascular la insulina activa la lipoproteína lipasa que escinde los triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Al faltar insulina desciende la actividad lipoproteína lipasa lo que justifica la hipertriglicéridemia de la CAD.

En el interior del adipocito la insulina frena la lipasa tisular evitando la escisión de los triglicéridos (13). En ausencia de insulina aumenta la actividad lipasa promoviendo la hidrólisis de triglicéridos en ácidos grasos libres (AGL) y glicerol, a lo cual contribuyen el glucagón y las catecolaminas que se unen a los receptores beta adrenérgicos (14).

Los AGL liberados masivamente tienen un papel fisiopatológico esencial, al ser los precursores de los cuerpos cetónicos en la CAD. El glicerol es el sustrato de la gluconeogénesis hepática (15).

## HÍGADO

En el hígado del sujeto no diabético la insulina contrarresta la acción de las hormonas contra-insulares, promoviendo los siguientes procesos metabólicos de almacenamiento y síntesis:

1. Estimula la glucogenosíntesis a nivel del hígado.
2. Estimula la glucólisis hepática en la que la glucosa-6-fosfato es convertida en piruvato que a su vez puede emplearse en síntesis de aminoácidos y de lípidos, en generación de ATP en el ciclo de Krebs o de nicotinamida-adenina dinucleótido por conversión a lactato (16).
3. Estimula la lipogénesis, favoreciendo la formación de ácidos grasos a partir de acetyl CoA.

El glucagón promueve acciones contrarias a las citadas de la insulina. En la CAD, el exceso de glucagón estimula la rotura del glucógeno hepático o glucogenólisis, y favorece la formación de gran cantidad de glucosa a partir del piruvato (gluconeogénesis).

El glucagón inhibe la lipogénesis mediante inhibición de la acetyl CoA carboxilasa, con lo que los niveles de malonil CoA descienden significativamente. El malonil CoA en condiciones normales evita que la oxidación de los ácidos grasos tenga lugar simultáneamente con la lipogénesis, al inhibir la de carnitín-palmitoil-transferasa I, enzima necesaria para el paso de ácidos grasos libres a la mitocondria, donde tiene lugar la oxidación. Así en situaciones de CAD hay un descenso de malonil CoA con aumento secundario de carnitín-palmitoil-transferasa I que promueve el paso de ácidos grasos a la mitocondria para su oxidación (17). Dentro de la mitocondria, debido al descenso de piruvato secundario a la disminución de la glucolisis y a su desviación hacia la gluconeogénesis, los ácidos grasos no pueden entrar en el ciclo de Krebs y en su lugar se derivan a la síntesis de cuerpos cetónicos, acetoacético y  $\beta$ -hidroxi-butírico (16).

## RIÑÓN

Cuando el nivel de glucemia aumenta por encima de 200 mg/dl sobrepasa la capacidad de reabsorción tubular de la glucosa y aparece en orina (18). En cetoacidosis diabética la pérdida intensa de glucosa por orina arrastra agua y sal como líquido hipotónico. Los cuerpos cetónicos, acetoacético y  $\beta$ -hidroxi-butírico, son eliminados en forma de sales de sodio y potasio contribuyendo a mayores pérdidas de estos iones.

## MÚSCULO

A pesar de las importantes pérdidas de potasio y la depleción de este ion existente en situaciones de CAD, con frecuencia el potasio en plasma está elevado por los siguientes mecanismos, en los que de forma especial está implicado el potasio muscular (19):

1. La salida del agua del interior de las células musculares al espacio extracelular arrastra consigo al potasio.
2. El potasio sale de la célula en intercambio con los hidrogeniones que difunden al interior de la misma.
3. El potasio con carga positiva también sale arrastrado fuera de la célula muscular por el fosfato, con carga negativa, para mantener neutralidad eléctrica celular.
4. El déficit de la insulina responsable de la CAD contribuye, ya que la insulina promueve la incorporación de potasio al músculo.
5. El déficit de insulina como se ha comentado anteriormente induce a la glucogenólisis y proteólisis que conlleva una salida adicional de potasio celular.

El descenso de la secreción renal secundaria a la deshidratación con descenso de la tasa de filtración glomerular, contribuye a la hiperpotasemia de origen muscular.

## FACTORES DESENCADENANTES

Aunque como su nombre indica la CAD sólo se da en pacientes con diabetes mellitus, en un 10% de los casos constituye la forma de comienzo de esta enfermedad, situaciones en

## Cetoacidosis diabética

**Tabla 1.** Factores desencadenantes de la cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus previamente conocida

Complicaciones	%
Infecciones	37 %
Errores de tratamiento	21 %
Alcohol y drogas	10 %
Endocrinopatías	8 %
Infarto miocardió	5 %
Pancreatitis y proc. abdominales	5 %
Desconocidos	14 %

las que por diversas circunstancias se retrasa el diagnóstico precoz de la enfermedad (20). Con frecuencia se reconoce la existencia de factores desencadenantes tal como se refleja en la tabla 1 (21). De ellos, los más frecuentes, identificados en 37% de los casos de CAD son las infecciones, en especial urinarias y respiratorias. También colecistitis, diverticulitis, apendicitis y la muy característica, aunque rara, mucormicosis (22) pueden desencadenar la CAD. La segunda causa predisponente es la omisión o la reducción de la dosis de insulina, voluntaria o por error de tratamiento, lo que se considera un factor desencadenante en un 21% de los casos.

El consumo de alcohol y de fármacos tales como simpaticomiméticos y beta estimulantes está presente en un 10% de los casos. En un 5% de los casos de CAD se ha reconocido la existencia de un infarto de miocardio, como factor precipitante al cursar con aumento de catecolaminas, y esta posibilidad hay que descartarla siempre, especialmente en pacientes mayores incluso en ausencia de dolor, si bien a veces es consecuencia del tratamiento. Es causa de mortalidad importante en CAD (20, 22). Más de un 1% de las CAD son producidas por pancreatitis. Endocrinopatías como síndrome de Cushing, acromegalia, glucagonoma y somatostatina que elevan las hormonas contrainsulares pueden predisponer a CAD.

### CLÍNICA

En una fase inicial de la CAD se produce una agudización de los síntomas de la diabetes, poliuria, polidipsia, astenia y adelgazamiento, este último por la lipólisis y glucosuria.

El aumento de los cuerpos cetónicos hace que la polifagia típica de la diabetes se convierta en anorexia y a medida que progresa el cuadro que aparezcan náuseas, vómitos y dolor abdominal, más frecuente en niños, que puede simular el cuadro de abdomen agudo. El dolor abdominal, frecuente en CAD, a menudo desaparece en el curso del tratamiento y se atribuye a gastroparesia, íleo, isquemia intestinal y en ocasiones a colelitiasis. La hipotasemia, y en menor grado, el déficit de otros iones como el magnesio pueden contribuir a estos síntomas. Así mismo, es característico el olor a acetona que clásicamente se ha asimilado al de manzanas o al del cloroformo. La acidosis metabólica es responsable de la respiración de Kussmaul enérgica en la que entre inspiraciones y espiraciones median pausas, contrastando la fuerza de los movimientos respiratorios con el estado de gravedad del paciente.

**Tabla 2.** Principales síntomas y signos de la cetoacidosis diabética

Síntomas	Signos
Polidipsia	Deshidratación
Poliuria	Hiperventilación
Astenia	Taquicardia
Adelgazamiento	Hipotensión
Anorexia	Hipotermia
Náuseas, vómitos	Fétor cetónico
Dolor abdominal	Disminución consciencia
Calambres musculares	

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de cetoacidosis diabética

Glucemia	superior a 250 mg/dl
pH	inferior a 7,35
HCO <sub>3</sub>	inferior a 15 mEq/l
Cuperos cetónicos elevados en sangre y orina.	
Elevación del gap de aniones.	

La deshidratación por la glucosuria conduce a la sequedad de la piel, con signo del pliegue positivo, y de mucosas, notable a nivel de los labios, boca y lengua, con hipotonía de los globos oculares.

Como consecuencia de la deshidratación se produce hipotensión arterial progresiva conduciendo a un cuadro de insuficiencia circulatoria periférica con pulso rápido, con hipotermia y otros signos de shock, excepto que la piel en CAD está seca.

Característicamente no suele cursar con signos neurológicos. Cuando existen, hace pensar en asociación con un accidente cerebrovascular. En la tabla 2 se resumen los síntomas y signos de la CAD (23).

### DIAGNÓSTICO

A la exploración física los pacientes con CAD, tras un tiempo de evolución, presentan en general aspecto de gravedad, con facies hipocrática por la deshidratación, a diferencia de lo que sucede en el coma hipoglucémico en el que tienen el aspecto plácido de estar dormidos. El paciente está hipotérmico con piel seca y con la respiración de Kussmaul, con tensión arterial normal o baja, acompañada de taquicardia. El olor del aliento es de fruta rancia. Hay disminución de los reflejos. El estado mental, como se ha comentado anteriormente, va a depender más que de la hiperglucemia o la acidosis, de la deshidratación y de la hiperosmolaridad. En la tabla 3 se expresan los criterios diagnósticos de CAD.

En el laboratorio vamos a encontrar una elevación de los niveles de glucemia, entre 250 y más de 1000 mg/dl, y de la osmolaridad plasmática, si bien ambos parámetros también se encuentran elevados, y de forma más intensa en el coma diabético hiperosmolar. En la tabla 4 se relacionan los hechos diferenciales entre CAD y coma hiperosmolar no cetoacidótico. La acidosis sin embargo no existe o es mínima en esta última situación, ya que en la CAD es debida a la formación de cuerpos cetónicos ácidos. El bicarbonato plasmático está descendido, siendo menor de 15 mEq/l y el pH inferior a

**Tabla 4.** Diagnóstico diferencial entre la cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar no cetoacidótico

Cuadro clínico	Cetoacidosis diabética	Coma hiperosmolar
General	acidosis +++ deshidratación +/- hiperventilación coma infrecuente	acidosis +/- deshidratación +++ no hiperventilación coma frecuente
Edad	jóvenes	adultos mayores ancianos
Diabetes mellitus	Tipo I	Tipo II o no DM
Historia previa DM	casi siempre	50 %
Pródromo	horas - pocos días	varios días
Síntomas neurológicos	raros	muy frecuentes
Enf. renal/cardiovascular	15 %	85 %
Glucemia	250 - 800 mg/dl	700 - 2.200 mg/dl
Cuerpos cetónicos	3 - 27 mmol/L	0,5 - 2 mmol/L
Sodio	125 - 140 mEq/L	130 - 155 mEq/L
Potasio	3,5 - 7 mEq/L	3 - 5 MEq/L
CO <sub>3</sub> H-	< 15 mEq/L	> 16 mEq/L
pH	< 7,35	normal
Osmolaridad	310 - 380 mOsm/L	340 - 450 mOsm/L
BUN	15 - 40 mg/dl	30 - 80 mg/dl
AGL	> 1.500 mEq/L	< 1.000 mEq/L
Trombosis	raro	frecuente
Mortalidad	1 - 15 %	20 - 50 %
Tratamiento DM posterior	insulina	dieta ± insulina o hipoglucemiantes orales

7,35. Es interesante resaltar que a veces la cetoacidosis se produce con discreta hiperglucemia, acuñándose el término de "acidosis euglucémica" para situaciones con glucemias menores de 300 mg/dl (24). Este hecho debe llevar al ánimo de monitorizar los cuerpos cetónicos en orina en pacientes diabéticos que se hacen autoanálisis de glucemia capilar en domicilio, cuando sufran descompensación aún sin hiperglucemias significativas, lo que frecuentemente sucede en el curso de procesos intercurrentes como infecciones. En la tabla 3 se enumeran los criterios diagnósticos de laboratorio, de la CAD.

Hay ciertos cálculos que son de importancia para el diagnóstico y tratamiento de la CAD y que se relacionan en la tabla 5 (25) y que vamos a comentar a continuación.

#### 1. Cálculo de la osmolaridad sérica efectiva

Este cálculo es clave para la evaluación del estado mental, ya que como se ha señalado anteriormente es con el dato con el que más se correlaciona (6, 26).

El cálculo se realiza multiplicando por dos la suma de los cationes sodio y potasio séricos, para así incluir a los aniones

en equilibrio, sumando el valor de la glucemia en milimoles (lo que se calcula al dividir mg/dL por 18). En este cálculo no se incluye la urea que difunde libremente a través de las membranas. A partir de 320 se considera situación de hiperosmolaridad.

#### 2. Corrección del sodio sérico

El cálculo del sodio corregido en función del grado de hiperglucemia es importante para valorar el grado de deshidratación.

La hiperglucemia saca agua osmóticamente del interior de las células hacia el espacio extracelular e intravascular, lo que produce una dilución y por tanto reducción del sodio sérico, por lo que se impone el cálculo de sodio real para valorar el déficit de agua.

La fórmula más utilizada se refleja en la tabla 5 y consiste en añadir al sodio medido en suero 1,6 mEq/l por cada 100 mg/dl de elevación de la glucemia por encima de los 100 mg/dl de glucemia normal (27).

La existencia de un sodio sérico corregido elevado indica un mayor déficit de agua y deshidratación intracelular. Esto es

**Tabla 5.** Cálculos de interés en el diagnóstico y tratamiento de la cetoacidosis diabética

1. Osmolaridad sérica efectiva.
$2 [ \text{Na}^+ + \text{K}^+ ] + \frac{\text{Glucosa (mg/dl)}}{18}$
2. Corrección del sodio sérico.
$\text{Na} + \text{corregido} = \text{Na}^+ + 1,6 \times \frac{\text{Glucosa (mg/dl)} - 100}{100}$
3. Gap de aniones.
$[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$

importante pues si se baja la glucemia con insulina, producirá movimiento de líquidos del espacio extra al intracelular y puede acabar en hipotensión y colapso vascular indicando que el paciente precisa mayor cantidad de fluidos isotónicos para preservar el volumen intravascular.

3. Cálculo del "gap de aniones".

Este cálculo se realiza sustrayendo del nivel de sodio plasmático, la suma de los aniones cloro y bicarbonato  $[\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{CO}_3\text{H}^-)]$ . El nivel de potasio no es tenido en cuenta en este cálculo por tener un valor constante de aproximadamente 4 mEq/l. En condiciones normales el hiato de aniones o tasa de aniones no medidos es de 8 a 15 y está constituido por albúmina, y ácidos orgánicos como lactato, fosfatos y sulfatos cargados negativamente (28).

En la CAD se produce un aumento del gap de aniones debido a que el ácido betahidroxibutírico y el ácido acetoacético aumentados se ionizan y son tamponados fundamentalmente por el ion bicarbonato, que disminuye, contribuyendo así al aumento del gap de aniones, ya que los cuerpos cetónicos no son medidos como aniones.

La acetona no es un ácido y por tanto no contribuye a la cetoacidosis ni al gap de aniones. Hay que tener presente que las tiras reactivas de nitroprusida utilizadas para medir cuerpos cetónicos en orina reaccionan con el ácido acetoacético, debilmente con acetona y no con hidroxibutírico lo que significa que una lectura negativa no excluye la presencia de éste ácido. A medida que la CAD es corregida el ácido betahidroxibutírico es convertido en ácido acetoacético dando la reacción más positiva.

Además de éstos parámetros es característica la existencia de leucocitosis con desviación a la izquierda debido a la acidosis grave, y no necesariamente a infección subyacente, que vendría sugerida por la presencia de fiebre (8).

Las cifras de creatinina y urea pueden estar elevadas por la deshidratación. Los niveles de sodio y potasio plasmático pueden ser variables, como se ha comentado anteriormente.

**TRATAMIENTO**

Los objetivos del tratamiento van dirigidos a corregir la deshidratación, la hiperglucemia, las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base y los factores desencadenantes.

a) **Fluidoterapia.** La hiperglucemia hace que el agua salga del espacio intra al extracelular deplecionando el primero. A continuación la diuresis osmótica depleciona el espacio extracelular arrastrando electrolitos, y, mayor cantidad de agua, llevando a deshidratación hipotónica. A ello se pueden sumar otras pérdidas como el vómito.

La administración de suero salino fisiológico (Cl Na al 0,9% isotónico) es admitida como idónea en la mayoría de los casos para restaurar la volemia. Tradicionalmente se ha dicho que conviene perfundir 1 a 2 litros en la primera hora, seguido de 1 litro/hora durante las 4 horas siguientes y 500 cc/hora durante las 4 a 6 horas siguientes para luego pasar a la administración de sueros glucosados mucho más lentos cuando se haya corregido la deshidratación e hiperglucemia. Actualmente se consideran más convenientes ritmos de perfusión más lentos, tal como 7 ml/kg/hora las primeras 4 horas bajando a 3,5 ml/kg/hora durante las horas siguientes, consiguiendo una más rápida mejoría clínica, normalización de la acidosis y con menos desequilibrios hidroelectrolíticos que con ritmos de perfusión más rápidos (29). En apoyo de esta teoría, se ha descrito la aparición de edema cerebral subclínico en niños con CAD cuando la rehidratación es intensa en las primeras 24 horas (30). En pacientes con insuficiencia cardíaca, hipotensión arterial o inestabilidad hemodinámica debe monitorizarse la presión venosa central o la presión arterial pulmonar. La administración de sueros hipotónicos acelera el paso de agua del espacio extra al intracelular con riesgo de hipovolemia y de edema (31).

b) **Insulinoterapia.** El déficit de insulina es el factor causal de la CAD. La administración va a frenar la lipólisis y la génesis de cuerpos cetónicos. En poco más de una década se ha pasado de utilizar dosis altas de insulina de hasta varios cientos de unidades (32) a regímenes de baja dosis. Uno de los más utilizados actualmente es de 0,1 unidades de insulina/kg/hora, adecuado para saturar los receptores de insulina (17) permitiendo la disminución gradual y progresiva de la glucemia sin riesgos de hipoglucemia ni de alteraciones en los niveles de potasio y otros iones (33), a la vez que va a ser insuficiente para frenar la lipólisis y contrarrestar la cetoacidosis. Esta teoría se basa en que la secreción de insulina normal es de 1 U/hora de media y en que con este sistema lento de infusión se logra una insulinemia de 100 a 200 µU/ml (34), suficiente para saturar los receptores (17).

Es conveniente administrar estas bajas dosis de insulina a un ritmo de infusión constante mediante bombas ya que vía intravenosa tiene una vida media de unos 5 minutos.

Si la glucemia no desciende de 50 a 100 mg/dl por hora, puede doblarse el ritmo de infusión.

Por el contrario en ancianos con menos masa muscular y más sensibles a hipoglucemias insulínicas, puede bajarse el ritmo a la mitad. Lo mismo se hará cuando los niveles de glucemia desciendan a 250 mg/dl. A partir de entonces se cambiará la fluidoterapia incluyendo sueros glucosados al 5 ó 10% para evitar la hipoglucemia sin interrumpir la administración de insulina.

c) **Potasio.** A pesar de la gran depleción de potasio en CAD como se ha explicado anteriormente con frecuencia sus niveles plasmáticos están elevados o son normales, estando solo muy raramente descendidos (35). La hipercalemia se debe

**Tabla 6.** Riesgos derivados de la acidosis metabólica severa y del tratamiento de la misma con bicarbonato

Acidosis (pH < 7)
Efecto inotrópico negativo
Vasodilatación periférica
Hipotensión
Depresión cerebral
Resistencia insulínica
Tratamiento con bicarbonato
Hipocalemia
Disminución de la disociación de oxihemoglobina
Caída paradójica del pH en líquido cefalorraquídeo
Alcalosis reactiva
Sobrecarga de sodio

a una combinación del déficit de insulina, a la acidosis, a falta de eliminación renal y a la existencia de cierto grado de hipoadosteronismo hiporreninémico.

Como al administrar fluidos e insulina se va a producir un descenso rápido de los niveles de potasio que entra en las células, hay que reemplazarlo con vigilancia cada una o dos horas de sus niveles plasmáticos. Las principales consecuencias de la hipocalemia son las arritmias cardiacas especialmente la fibrilación ventricular que puede poner en peligro la vida. La debilidad de la musculatura respiratoria puede conducir a un paro respiratorio (36).

La administración de potasio debe iniciarse cuando se haya restablecido una diuresis adecuada (25). La cantidad de potasio que debe administrarse depende del ritmo de infusión intravenoso, pudiéndose dar con más seguridad a ritmos de infusión más rápidos, con un máximo de 40 mEq/litro de líquido intravenoso (37). En las primeras 8 horas de CAD se precisan menos de 15 mEq/hora de potasio con ritmo de infusión de 500 a 1000 ml/hora y menos de 10 mEq/hora con 250 a 500 ml/hora (29). La hipercalemia intensa es muy rara y precisaría tratamiento rápido no sólo con fluidos e insulina sino incluso con bicarbonato, con monitorización de ECG.

d) **Corrección de la acidosis.** ¿Se debe utilizar bicarbonato?

En este aspecto hoy asistimos a un cambio de mentalidad respecto al manejo del bicarbonato en CAD. Hoy se estima que no se debe utilizar bicarbonato en la CAD cuando el pH sea mayor de 7,1 (25), y que incluso no es preciso en la CAD severa con pH entre 6,9 y 7,1, ya que no se ha observado diferencia en la recuperación de pacientes en los que se ha utilizado frente a los que no (38).

La abstención en el uso de bicarbonato en la CAD se debe a los siguientes hechos:

1. Aumenta la incidencia de hipocalemia y sus complicaciones.
2. Produce desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda, aumentando la unión de oxígeno a la hemoglobina, contribuyendo a la hipoxia tisular (39).
3. Produce un descenso paradójico del pH intracelular al favorecer el paso de O<sub>2</sub> derivado del bicarbonato.
4. Favorece el desarrollo de acidosis en el líquido cefalorraquídeo con disfunción cerebral ya que disminuye la respuesta ventilatoria a la acidosis, aumentando la pCO<sub>2</sub>, que a diferencia del bicarbonato, atraviesa la barrera hematoencefálica (40).
5. Favorece la sobrecarga de sodio e hipertonicidad.
6. Puede causar alcalosis tardía cuando el bicarbonato es producido por la cetoacidosis.

En la tabla 6 se relacionan los riesgos de la acidosis metabólica severa y del tratamiento con bicarbonato (41).

e) **Fosfato.** La evolución del fosfato es semejante a la del potasio. Es un ion frecuentemente intracelular que sale fuera de las células en CAD. Inicialmente puede estar elevado, pero disminuye rápidamente tras la infusión de insulina.

Sin embargo, no se considera que la administración de fosfato puede mejorar el resultado del tratamiento de la CAD. Sólo en aquellas situaciones con depleción previa tales como alcoholismo crónico o malnutrición en los que los niveles de fosfato sea inferior a 0,5 mmol/l, estaría indicado a dosis muy bajas tales como 2,5 mg de fósforo/kg a lo largo de 6 horas (42), para combatir los efectos de la hipofosfatemia, tales como debilidad, anemia hemolítica, depresión respiratoria y reparar las tasas de 2,3 difosfoglicerato que disminuiría la afinidad del oxígeno por la hemoglobina, favoreciendo la oxigenación tisular (43).

## COMPLICACIONES DE LA CAD

Entre las más frecuentes se encuentran las pulmonares, hiperlipidemias, complicaciones tromboembólicas incluyendo el infarto de miocardio y la aparición de edema cerebral.

— **Pulmonares.** La más frecuente es la aparición de edema pulmonar en el curso de una rehidratación intensa y prolongada, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca previa, aunque también puede presentarse en ausencia de problemas cardíacos (44). Consiste en un edema intersticial semejante observado en otros cuadros de shock. Es probable que contribuya al mismo la caída de presión oncótica durante la rehidratación, unido al aumento de permeabilidad capilar producida por el escape de albúmina, así como la acción de la insulina o la elevación de los ácidos grasos libres. Es más frecuente en CAD en pacientes menores de 50 años (45).

— **Hiperlipidemias.** Un 10% de las CAD se acompañan de hipertrigliceridemia con cifras superiores a 1.000 mg/dl, debido al aumento de la lipólisis en el tejido adiposo y a la desviación de los ácidos grasos hacia el hígado para producción de VLDL. A ello contribuye la incapacidad de la lipoproteína lipasa endotelial insulín sensible de metabolizar los triglicéridos de las VLDL. En algún caso se ha descrito pancreatitis (35).

El aumento de la tasa de amilasa no es siempre secundaria a la hipertrigliceridemia, lo que puede traducir daño pancreático por hipertonicidad e hipoperfusión (46).

— **Complicaciones tromboembólicas.** Pueden aparecer por aumento de la agregación plaquetar y por el aumento de la osmolaridad y deshidratación (47). El infarto de miocardio es una de las consecuencias, constituyendo una causa importante de mortalidad en la CAD, especialmente en ancianos. Con frecuencia puede presentarse insidiosamente sin dolor. Cuando se sospecha coagulación intravascular por descenso del fibrinógeno, aumento de los productos de degradación de la fibrina y trombocitopenia, está indicado tratamiento con dosis bajas de heparina.

— **Edema cerebral.** Se presenta principalmente en niños menores de 5 años y pacientes en los que se descubre la diabetes a raíz de CAD (48), no suele presentar síntomas, aunque con frecuencia es detectado con TAC en pacientes con CAD (49). Su aparición está relacionada con la rápida corrección de

fluidos (30). En muchos casos el edema cerebral sucede tras una mejoría inicial del nivel de conciencia con síntomas como cefalea, incontinencia, alteraciones de la conducta, convulsiones, bradicardia, disregulación térmica y paro respiratorio. Requiere tratamiento inmediato y agresivo anti edematoso con manitol, furosemida y dexametasona.

Es importante tener en cuenta que aunque el paciente se recupere, no hay que interrumpir la administración de insulina, incluso aunque la glucemia esté disminuida, para evitar la posible recurrencia de la CAD. Una vez que el paciente empieza a alimentarse por vía oral, se le puede administrar la insulina por vía subcutánea.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1 Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE. The epidemiology of diabetic acidosis: A population based study. *Am J Epidemiol* 1983;117:551-558.
- 2 Berger W, Keller-U, Vorster D. Die letalität des coma diabeticum am Kantonspital Basel in den zwei aufeinanderfolgenden Beobachtungsperioden 1968-1973 und 1973-1978 mit konventioneller insulin therapie und Behandlung mit niederen insulin dosen. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1979;109:1820-1824.
- 3 Turnbridge WMG. Deaths due to diabetic ketoacidosis. *QJM* 1981;50:502-504.
- 4 Mc Larty DG, Kinabo L, Swai AB. Diabetes in tropical Africa: A prospective study, 1981-7 course and prognosis. *British Medical Journal* 1990;300:1107-1110.
- 5 Schade DS, Eaton RP, Alberti KGMN, Johnson DG (edits). *Diabetic coma*. University of New Mexico Press. Albuquerque EEUU, 1981
- 6 Keller U, Berger W, Ritz R, et al. Course and prognosis of 86 episodes of diabetic coma. A five year experience with a uniform schedule of treatment. *Diabetologia* 1975;11:93-100.
- 7 Berger W, Keller U. Treatment of diabetic ketoacidosis and non-ketotic hyperosmolar diabetic coma. *Bailliere's Clin Endocrinol Metabol* 1992;6:1-21
- 8 Herrera Pombo JL. Cetoacidosis diabética. En: *Diabetes Mellitus Insulindependiente Vol 1*. Ed. Serrano Ríos. Madrid; Elam, 1994: 123-140.
- 9 Chapman J, Wright AD, Natrass M, et al. Recurrent diabetic ketoacidosis. *Diabetic Medicine* 1988;5:659-661.
- 10 Gerich JE, Tsalikian E, Lorenzi M, et al. Plasma glucagon and alanine responses to acute insulin deficiency in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:526-529.
- 11 Schade DS, Eaton RP, Alberti KGMM, Johnson DG (edits). *Hormonal Alterations. En Diabetic Coma: 72-98*, University of New Mexico Press, Albuquerque, 1981
- 12 Cryer PE, Daughaday WH. Diabetic ketosis: Serial plasma growth hormone concentrations during therapy. *Diabetes* 1970;19:519-523.
- 13 Jensen MD, Caruso M, Heiling V, et al. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes* 1989;38:1595-1601.
- 14 Jensen MD, Heiling VJ, Miles JM. Effects of glucagon on free fatty acid metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metabol* 1991;72:308-315.
- 15 Nurjhan N, Consoli A, Gerich J. Increased lipolysis and its consequences on gluconeogenesis in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992;89:169-175.
- 16 Stryer L. Generation and storage of metabolic energy. En: *Biochemistry: 315-645*. Ed. Freeman and Company. Nueva York 1988
- 17 Foster DW, Mc Garry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983;309:159-169.
- 18 Rose BD. Proximal tubule. En *Clinical Physiology of Acid-base and Electrolyte Disorders: 102*. Ed Mc Graw-Hill. Nueva York 1989
- 19 Fleckman AM. Diabetic Ketoacidosis. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1993;22 (2):181-207.
- 20 Krentz AJ, Natrass M. Diabetic ketoacidosis, non-ketotic hyperosmolar coma and lactic acidosis. En *Pickup JC, Williams G (eds) Textbook of Diabetes, vol 1: 480-481*, Blackwell Scientific, Londres 1991.
- 21 Snorgaard O, Eskildsen PC, Vadstrup S, et al. Diabetic ketoacidosis in Denmark: Epidemiology, incidence rates, precipitating factors and mortality rates. *J Intern Med* 1989;226:223-228.
- 22 Beigelman PM, Warner NE. Thirty-two fatal cases of severe diabetic ketoacidosis, including a case of mucormycosis. *Diabetes* 1973;22:847-850.
- 23 Gomis R. Control metabólico de la diabetes mellitus. En: *Diabetes mellitus 1994:43-52*. Edición Técnica de Congresos. Salamanca 1994
- 24 Keller U. Die Urinketonprobe: Veralter oder immer noch aktuell?. *Schweizerische rundschan für medizin praxis* 1987;76:185-187.
- 25 Fleckman AM. Diabetic ketoacidosis. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1993;22:181-207.
- 26 Fulop M, Tannenbaum H, Dreyern. Ketotic hyperosmolar coma. *Lancet* 1973;2:635-639.
- 27 Katz MA. Hyperglycemia - induced hyponatremia - calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973;289:843-844.
- 28 Narins RG, Emmet M: Simple and mixed acid - base disorders. A practical approach. *Medicine* 1980;59:161-187.
- 29 Adrogue HJ, Barrero J, Eknoyang. Salutory effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volumen deficit. *JAMA* 1989;262:2108-2113.
- 30 Duck SC, Wyatt DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Journal of Pediatrics* 1988;113:10-14.
- 31 Brown RH, Rossini AA, Callaway CW et al. Caveat on fluid replacement in hyperglycemic, hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes Care* 1978;1:305-307.
- 32 Genuth SM. Constant intravenous insulin infusion in diabetic ketoacidosis. *JAMA* 1973;223:1348-1351.
- 33 Burghen Ga, Etteldorf JN, Fisher JN et al. Comparison of high - dose and low dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care* 1980;3:15-19.
- 34 Luzi L, Barret Ej, Groop LC et al. Metabolic effects of low - dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988;37:1470-1477.
- 35 Fulop M. Hiperkalemia in diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci* 1990;299:164-169.
- 36 Dormin RI, Crapo LM. Hipokalemia respiratory arrest in diabetic ketoacidosis. *JAMA* 1987;257:1517-1518.
- 37 De Frouze RA, Bia M. Intravenous potassium chloride therapy. *JAMA* 1981;245:2446.
- 38 Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986;105:836-840.
- 39 Bellingham AJ, Dettler JC, Lenfant C. The role of hemoglobin affinity for oxygen and red cell 2, 3 - Diphosphoglycerate in the management of diabetic ketoacidosis. *Trans Ass Am Phys* 1970;83:113-120.
- 40 Posner JB, Plum F. Spinal fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis. *N Engl J Med* 1967;277:605.
- 41 Alberti KGMM, Phil D. Diabetic emergencies. En: *Diabetes Mellitus 9ª edición*. Ed. Galloway JA.: 254 -275. Lilly Research Lab. Indianapolis. EEUU, 1988
- 42 Lentz RD, Brown DM, Kjellstrand CM. Treatment of severe hypophosphatemia. *Ann Intern Med* 1978;89:941-944.
- 43 Keller U, Berger W. Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes* 1980;29:87-95.
- 44 Sprung CL, Rackwon EC, Fein IA. A complication of diabetic ketoacidosis. *Chest* 1980;77:687-688.
- 45 Carroll P, Matz R. Adult respiratory distress syndrome complicating severely uncontrolled diabetes mellitus: Report of nine cases and review of the literature. *Diabetes Care* 1982;5:574-580.
- 46 Vinicor F, Lehrner LM, Karn RC, et al. Hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis: Sources and significance. *Ann Intern Med* 1979;91:200-204.
- 47 Paton RC. Haemostatic changes in diabetic coma. *Diabetologia* 1981;21:172-177.
- 48 Rosenbloom AI. Intracerebral crisis during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990;13:22-33.
- 49 Krane EJ, Rockoff MA, Wallmann JK, et al. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1985;312:1147-1151.