



Complicaciones hiperglucémicas agudas de la diabetes mellitus: cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico

M. J. García Rodríguez, A. C. Antolí Royo,
C. González Maroño y A. García Mingo

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca. España.

Epidemiología

La incidencia de cetoacidosis diabética (CAD) se ha estimado en 2-14 por 100.000 habitantes y año, o del 2-9% de los ingresos en pacientes diabéticos/año.

Más del 20% de los pacientes ingresados por CAD no eran diabéticos conocidos, mientras que el 15% de todos los ingresos por CAD representan pacientes con recurrencias. El rango de edad predominante se sitúa entre los 40 y los 50 años, disminuyendo el riesgo de padecerla con la edad. Es más frecuente en las mujeres jóvenes, representa la principal causa de muerte en menores de 24 años con diabetes mellitus (DM) y globalmente supone un 5% de mortalidad por esta causa, a pesar de los avances en el tratamiento.

La incidencia anual del estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH) es de 6 a 10 veces menor que la de CAD, los pacientes son de mayor edad y el porcentaje de los que no eran diabéticos conocidos también es más alto, alcanzando la mortalidad hasta un 15%.

El pronóstico de ambas condiciones viene determinado por las edades extremas de la vida y la presencia de coma e hipotensión^{1,2}.

PUNTOS CLAVE

Epidemiología. La cetoacidosis diabética es 6-10 veces más frecuente que el estado hiperosmolar hiperglucémico; sin embargo el índice de mortalidad es mucho mayor en este último, quizá por la mayor edad en la presentación y, por tanto, la mayor frecuencia de patología concomitante.

Fisiopatología. La base para el desarrollo de ambas complicaciones es la deficiencia de insulina, más acusada en la cetoacidosis diabética, pero también la "insulinorresistencia" que deparan las hormonas contrarreguladoras.

Factores precipitantes. Sin duda el papel relevante lo ocupa la infección, fundamentalmente la neumonía y las infecciones urinarias. La isquemia cardiaca o cerebral, el abuso de drogas, el empleo de ciertos medicamentos o los errores en el tratamiento son otras causas no desdeñables.

Diagnóstico. Sin dejar de lado la importancia de una anamnesis personal y social del paciente y los datos que la exploración física aporta, los criterios diagnósticos de estos trastornos están bien definidos. Cetoacidosis diabética: glucemia >250 mg/dl; pH arterial <7,3; bicarbonato <15 mEq/l y moderada cetonuria o cetonemia. Estado hiperosmolar hiperglucémico: glucemia >600 mg/dl; pH arterial >7,3; bicarbonato >15 mEq/l y osmolaridad sérica > 320 mOsm/kg.

Tratamiento. Los pilares sobre los que se sustenta la acción terapéutica son la reposición hidroelectrolítica y la utilización de insulino terapia intensiva. Recomendaciones de *grado 1A* es la reposición de líquidos y potasio; de *1B* el uso de insulina por vía intravenosa; el bicarbonato, siempre controvertido, de *grado 2B* y, por último, el fosfato de *grado 2C*, siendo recomendación *1A* el no empleo indiscriminado del mismo.

Complicaciones del tratamiento. Si bien la hipoglucemia y la hipopotasemia son las más frecuentes, las más graves vienen marcadas por el edema cerebral y el pulmonar, siendo las primeras más fáciles de corregir y evitar que las segundas.

Fisiopatología

La deficiencia relativa de insulina es necesaria para el desarrollo de ambos trastornos. Incluso en pacientes con DM tipo 2 y “niveles normales” de insulina se puede desarrollar CAD si la resistencia a la insulina incrementa mucho los requerimientos de la misma (fig. 1).

Múltiples estudios³ avalan la importancia del déficit de insulina y la resistencia a la misma debida a las hormonas contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento) en el desarrollo de la CAD. De hecho, la incidencia de CAD ha disminuido espectacularmente desde la introducción de la insulina en 1920 y su administración es el pilar del tratamiento de la CAD. Los estudios referidos demuestran que el déficit de insulina es la causa primaria de CAD, determinando bajos niveles plasmáticos de insulina, péptido C o de ambos en el transcurso de la hiperglucemia. Tampoco se debe subestimar la importancia del aumento de las hormonas contrarreguladoras en la génesis de la CAD y el EHH. La simple observación clínica aprecia un riesgo incrementado de CAD en situaciones de estrés fisiológico en pacientes con DM tipo 1, y niveles elevados de hormonas contrarreguladoras se pueden observar durante los episodios de CAD. Asimismo la gravedad de la CAD es menor en aquellas situaciones en las que hay un déficit de hormonas contrarreguladoras y, por otra parte, en ausencia de déficit insulínico, niveles elevados de hormonas contrarreguladoras no provocan CAD: la infusión de glucagón o de hormona de crecimiento no produce una elevación de los ácidos grasos libres o cuerpos cetónicos si los niveles de insulina son adecuados^{2, 4}.

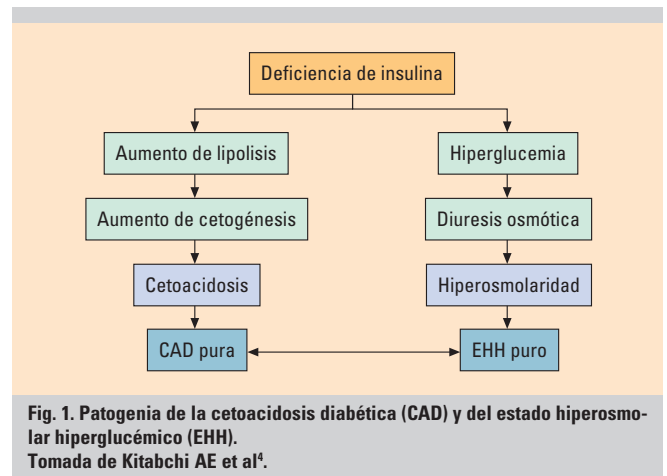
Hiperglucemia

Las alteraciones hormonales incrementan la producción hepática y renal de glucosa (neoglucogénesis) y disminuyen la utilización periférica de la misma, dando lugar a la hiperglucemia y a los cambios paralelos en la osmolaridad del espacio extracelular.

Se produce un aumento del flujo de precursores de la gluconeogénesis hacia el hígado, principalmente lactato, piruvato, glicerol y alanina. La gluconeogénesis se refiere a la producción de glucosa desde piruvato y oxalacetato, y la glucolisis al proceso inverso (la degradación de glucosa a piruvato). Ambos procesos utilizan enzimas comunes y no pueden ocurrir simultáneamente. En el hígado el glucagón y las catecolaminas inhiben la formación de fructosa 2,6-difosfato, que conlleva una inhibición de la glucolisis e incrementa la gluconeogénesis a partir de los sustratos mencionados anteriormente.

La utilización de glucosa (glucolisis) en los tejidos periféricos, fundamentalmente en músculo y tejido adiposo, está mediada por la insulina; sin insulina el metabolismo de la glucosa se reduce de forma acusada.

La glucogenosíntesis y glucogenolisis ocurren principalmente en hígado y músculo. El glucagón y la adrenalina inactivan la glucogenosintasa y activan la glucogenofosfori-



lasa induciendo, por tanto, la glucogenolisis e inhibiendo la glucogenosíntesis^{2,4-6}.

Deshidratación

Ocurre tanto en la CAD como en el EHH, ya que la hiperglucemia que se produce genera una diuresis osmótica (con orina hipoosmolar) que lleva a la deshidratación. Al principio la glucosuria produce un aumento del filtrado glomerular, que cuando se hace significativa desciende la hipovolemia, así como la glucosuria. Cuando esto sucede empeoran tanto la hiperglucemia como la hiperosmolaridad. Se calcula que las pérdidas de agua varían entre 5 y 12 litros, entre 400 y 700 mmol de sodio y de 300 a 1.000 mmol de potasio. En menor cuantía se pierde magnesio y fosfato^{2, 4}.

Cetogénesis y acidosis

Sólo en CAD aparece cetogénesis. En el EHH, el déficit de insulina es inadecuado para la utilización de glucosa por los tejidos periféricos, pero suficiente (como se determina por el péptido C residual) para prevenir la lipólisis y consiguientemente la cetogénesis. En el adipocito, la hormona sensible a la lipasa libera ácidos grasos libres y es estimulada por las hormonas contrarreguladoras e inhibida por la insulina. Por reacciones de oxidación-decarboxilación se convierten en acetoacetato, que espontáneamente puede convertirse en acetona o 3-β-hidroxiacetato. La relación normal entre el 3-β-hidroxiacetato y el acetoacetato es 1:1. La acetona está en niveles mucho más reducidos. En la CAD aumentan los niveles de las tres cetonas, se incrementan de forma espectacular los niveles de 3-β-hidroxiacetato en comparación con los de acetoacetato, llegando a la relación 10:1. En condiciones normales los cuerpos cetónicos aumentan la liberación de insulina por el páncreas, que suprime la cetogénesis, pero en el estado de insulino-deficiencia las células β pancreáticas son incapaces de responder, y se activa la cetogénesis.

La cetolisis tiene lugar en las mitocondrias, que pueden usar los cuerpos cetónicos como fuente de energía alternati-

va, y son una base importante para el sistema nervioso central en periodos de falta de glucosa. El gran contribuyente a la cetolisis es el músculo esquelético. Algunas cetonas también se pueden eliminar por la orina. El cetoacetato y el 3-β-hidroxiacetato son ácidos orgánicos fuertes, que se disocian por completo a pH fisiológico y contribuyen a la acidosis de la CAD. La acetona no se disocia, por lo que no empeora la acidosis, y se excreta únicamente por vía respiratoria. Esta acidosis provoca un efecto inotrópico negativo, vasodilatación periférica, salida del potasio intracelular, depresión del sistema nervioso central y resistencia a la insulina.

Para el diagnóstico de la acidosis la mejor medida es la cuantificación de β-hidroxiacetato en sangre, aunque no está disponible en muchos hospitales. Las tiras de nitroprusiato reaccionan con acetoacetato y acetona, pero no identifican el β-hidroxiacetato. Durante la insulino terapia el hidroxiacetato se transforma en acetoacetato, por lo que las tiras reactivas pueden dar un “falso” incremento a pesar del tratamiento. La alternativa es monitorizar la concentración de bicarbonato sérico y el anión gap. Su normalización es signo de desaparición de la cetoacidosis, aunque la cetonemia y la cetonuria pueden persistir más de 36 horas por la lenta eliminación de la acetona (fundamentalmente pulmonar), aunque es bioquímicamente neutra^{2,4-8}.

Factores desencadenantes

Véase tabla 1.

Con diferencia, el más frecuente de los factores precipitantes tanto en el desarrollo de la CAD como del EHH es la *infección* (del 20-40%) y entre las infecciones más frecuentes, la urinaria y la respiratoria, aunque cualquier otro foco infeccioso puede ser el desencadenante.

Otras causas incluyen el *infarto agudo de miocardio* (por el estímulo adrenérgico que conlleva), la *enfermedad cerebrovascular*, el *abuso de alcohol y drogas* (éxtasis y cocaína), empleo de *fármacos* (estimulantes betaadrenérgicos, glucocorticoides, diuréticos, antipsicóticos como risperidona, inhibidores de la proteasa y pentamidina), *pancreatitis* y *enfermedades endocrínicas* como el síndrome de Cushing, acromegalia, hipertiroidismo y feocromocitoma (por la sobreproducción de hormonas contrarreguladoras).

Los *errores en el tratamiento* de forma intencionada (omisión de dosis en adolescentes) o accidental (en enfermos dependientes) también pueden desencadenar una CAD².¹⁰.

Diagnóstico

Véase tabla 2.

Evaluación inicial

En la evaluación inicial del paciente con sospecha de complicación hiperglucémica aguda se han de contemplar los aspectos resumidos en la tabla 3.

TABLA 1
Factores precipitantes

Situaciones agudas	Fármacos
Infección (30-60%)	Bloqueadores beta
Neumonía	Calcioantagonistas
Infección del tracto urinario	Clorpromazina
Sepsis de otro origen	Clortalidona
Accidente cerebrovascular	Cimetidina
Hematoma subdural	Diazóxido
Síndrome coronario agudo	Diuréticos
Pancreatitis aguda	Encainida
Tromboembolismo pulmonar	Ácido etacrínico
Obstrucción intestinal	Inmunosupresores
Trombosis mesentérica	L-asparaginasa
Fallo renal agudo	Loxapina
Hipotermia	Fenitoína
Golpe de calor	Propranolol
Grandes quemados	Esteroides
Descompensaciones endocrinológicas	Nutrición parenteral
Tirotoxicosis	Drogas de abuso
Síndrome de Cushing	Cocaína
Feocromocitoma	Alcohol
Acromegalia	Éxtasis

Tomada y modificada de Ennis ED, et al⁹.

TABLA 2
Criterios diagnósticos de CAD Y EHH

	CAD			EHH
	Leve	Moderada	Grave	
Glucosa (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
pH	7,25-7,3	7-7,24	<7	>7,30
HCO ₃ (mEq/l)	15-18	10-15	<10	>15
Cetonuria*	≥ 3+	≥ 3+	≥ 3+	≤ 1+
Cetonemia	Positiva	Positiva	Positiva	Débil
Osmolaridad (mOsm/Kg)	Variable V	Variable	Variable	>320
Anión gap #	>10	>12	>12	<12
Estado de conciencia	Alerta	Alerta/adormilado	Estupor/coma	Estupor/coma

*Reacción de nitroprusiato

Anión gap: (Na+) - (Cl- + HCO₃-) mEq/l

CAD: cetoacidosis diabética; EHH: estado hiperosmolar hiperglucémico.

Tomada de: Kitabchi AE, et al¹¹.

Presentación clínica

El tiempo de instauración de la CAD generalmente es más corto (menos de 24 horas en la mayoría de los casos) que en el EHH, que tarda días o semanas. Los *síntomas del mal control* diabético suelen preceder en días al desarrollo de la descompensación metabólica aguda. En ambas, los pacientes tienen una historia de poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, vómitos, dolor abdominal (sólo en CAD, por la cetosis o por la causa desencadenante), deshidratación, debilidad, obnubilación y finalmente, coma. Pero el inicio puede ser súbito sin síntomas de alarma, fundamentalmente en la CAD.

La fiebre suele estar presente, ya que la infección es el principal factor desencadenante para ambos procesos, pero

TABLA 3

Evaluación inicial de la complicación hiperglucémica aguda

Situación social y grado de validez
Historia de su diabetes mellitus, tratamiento y síntomas
Complicaciones previas de su diabetes mellitus
Fármacos
Antecedentes personales (incluyendo consumo de alcohol)
Tolerancia alimentaria y presencia de vómitos
Estado hemodinámico
Identificar factores precipitantes
Grado de deshidratación
Presencia de cetonemia y alteración del equilibrio ácido-base

los pacientes pueden estar normotérmicos o incluso hipotérmicos por la vasodilatación periférica. La hipotermia es un signo de peor pronóstico.

Hasta un 25% de pacientes con CAD y EHH tiene vómitos, que pueden ser en posos de café debido a una gastritis hemorrágica constatada por esofagogastropia.

Hay que tener cuidado con los pacientes que presentan dolor abdominal de inicio, porque los síntomas pueden ser o indicar el factor precipitante de la CAD, sobre todo en pacientes jóvenes. Hay que estudiarlos más ampliamente si no se resuelve al corregir la deshidratación y la acidosis metabólica.

Incluso pueden tener rigidez de nuca en ausencia de meningitis, aunque si formara parte del diagnóstico diferencial de la causa precipitante, habría que hacer una punción lumbar².

En la *exploración física* podemos encontrar piel seca, respiración de Kussmaul (en la CAD por la acidosis), taquicardia, hipotensión, alteración del estado mental, shock y coma (más frecuente en la EHH). El nivel de consciencia se correlaciona más estrechamente con la osmolaridad sérica que con el grado de acidosis.

Para valorar el grado de deshidratación, la piel seca implica un 5%; un cambio en la presión del pulso con el ortostatismo, del 15 al 20% de déficit; y la hipotensión en decúbito sugiere una deshidratación grave, con una pérdida del volumen extracelular mayor de un 20% o sepsis subyacente. Suele ser menos valorable este examen en pacientes ancianos o en pacientes con neuropatía autonómica previa^{2, 7, 12}.

Estudio básico

1. Es necesaria la realización de una analítica completa, que incluya hemograma, bioquímica con glucemia, electrolitos, BUN (urea nitrogenada), creatinina, gasometría arterial (para la CAD), cetonas séricas y en orina, y estudio de coagulación.

2. Igualmente, hay que tomar cultivos de sangre, orina y esputo si se sospecha infección como causa precipitante.

3. Electrocardiograma y radiografía de tórax.

Hallazgos

Leucocitosis

Puede encontrarse en la CAD en ausencia de infección, lo que hace más difícil su diagnóstico. Es proporcional a la con-

centración de cuerpos cetónicos. El mecanismo por el que se produce no está claro².

Sodio

Puede estar bajo o normal. En pacientes muy deshidratados puede estar elevado por la hemoconcentración aunque el sodio real esté bajo. La hipertrigliceridemia grave puede falsear a la baja la concentración de sodio plasmático.

Potasio

La acidosis lleva el potasio intracelular al espacio extracelular, por lo que sus niveles plasmáticos pueden estar altos o normales. Una potasemia baja o normal implica un déficit de potasio a nivel corporal y requiere monitorización cardíaca. Salvo con niveles superiores a 5,5 mEq/l, fracaso renal agudo u oliguria, se debe reponer potasio al inicio del tratamiento, ya que para la resolución de la acidosis será necesaria la presencia de potasio intracelular, y su falta puede provocar arritmia cardíaca.

Osmolaridad

El cálculo de la osmolaridad sérica efectiva se realiza con la siguiente fórmula:

$$2 [\text{Na} + \text{K}] + \frac{(\text{glucosa en mg/dl})}{18} + \frac{\text{BUN}}{2,8}$$

Dado que el nivel de consciencia se correlaciona más con la osmolaridad plasmática que con el pH, en pacientes en coma con una osmolaridad menor de 320 mOsm/kg será necesario investigar otras causas que lo justifiquen.

Amilasa y lipasa sérica

Pueden estar elevadas hasta más de tres veces su valor en ausencia de pancreatitis en un 16% a 25% de las CAD, sin saberse la causa (se cree que es por su producción en glándulas no pancreáticas, como la parótida). Pero hay que tener en cuenta que puede coexistir una pancreatitis con CAD en un 10-15% de los pacientes^{2,13}.

Diagnóstico diferencial

La *cetosis del ayuno* y la *cetosis alcohólica* se distinguen por la historia clínica y por los niveles de glucemia, que van desde una hiperglucemia moderada (raramente mayor de 250 mg/dl) a hipoglucemia. Además, el bicarbonato sérico en la cetosis por ayuno no suele ser inferior a 18 mEq/l.

También se tiene que diferenciar de *otras acidosis metabólicas* con anión gap elevado, como la acidosis láctica, la toma de fármacos como el salicilato, metformina, metanol, tóxicos como etilenglicol (oxalato cálcico y cristales de hipurato en orina), paraldehído (olor fuerte en el aliento), y el fallo renal crónico (típicamente produce acidosis hiperclorémica más que con anión gap alto).

El embarazo puede provocar un estado de cetosis por el ayuno, ya que la aceleración de la lipólisis y la cetogénesis se puede acentuar y comenzar en un plazo de 6 horas^{2, 12}.

Tratamiento

Véase tabla 4.

El tratamiento de la CAD y del EHH se basa en la *corrección de las alteraciones metabólicas* que se producen (deshidratación, alteración electrolítica y del equilibrio ácido-base, glucemia) y el *de la causa precipitante*, lo que evitará recurrencias.

Las alteraciones hídricas y electrolíticas se tratan con suero salino, agua y potasio; la hiperglucemia con insulina; y la acidosis con insulina y bicarbonato. Véase tabla 5.

Reposición hídrica

Es necesaria para la expansión de volumen intra y extravascular y la restauración de la perfusión renal, con prioridad sobre la acidosis. Disminuye la glucemia independientemente de la insulina y también la acción de las hormonas contrarreguladoras, mejorando la sensibilidad a la insulina.

La media de reposición es de 3 a 6 l en la CAD y de 8 a 10 l en el EHH, por la mayor diuresis osmótica debida a la glucosuria.

Se inicia con suero salino isotónico (0,9% NaCl, 308 mOsm/kg), que resulta ser hipotónico en relación con la osmolaridad plasmática. Si el paciente está chocado o tiene una respuesta inadecuada al salino, se pueden añadir coloides junto con el suero salino isotónico. La infusión se debe comenzar según el estado del paciente y su depleción de volumen (en el shock, lo más rápido posible), infundiendo de 2 a 4 l en la primera hora de tratamiento hasta 1 l/h (15 a 20 ml/kg) si no hay compromiso vital. El resto de la reposición depende del estado de hidratación y de los electrolitos en sangre; si son normales o elevados se puede pasar a suero salino hiposódico (0,45% NaCl) infundido de 4 a 14 ml/kg/h. Se debe corregir el déficit de fluidos en 24 horas y la osmolaridad a una velocidad de 3 mOsm/kg/h. Una vez que la glucemia está por debajo de 250 mg/dl se cambiará a suero glucosalino hiposódico (5% dextrosa, 0,3% NaCl) y se ajustará la perfusión de insulina para mantener glucemias entre 120 y 180 mg/dl.

El progreso en la reposición se juzga por la monitorización hemodinámica (mejora la tensión arterial), el balance de líquidos y el examen clínico.

En niños se debe administrar 10-20 ml/kg durante la primera hora de tratamiento, generalmente sin exceder los 50 ml/kg en las primeras 4 horas, y el déficit se debe corregir en 48 horas.

La reposición de potasio se ha de iniciar tan pronto como se conozca su nivel plasmático (que sea menor de 5,5 mEq/l), en suero hiposódico y que el paciente no esté en oligoanuria^{2,10,11}.

Insulinoterapia

La infusión intravenosa continua es necesaria aunque el episodio de CAD sea moderado. Estos pacientes son “insulino-

TABLA 4
Objetivos del tratamiento

Objetivos	Tratamiento
Mejorar el grado de hidratación y perfusión tisular	Líquidos intravenosos
Detener la cetogénesis	Insulina
Corregir la hiperglucemia	Insulina
Corregir trastornos electrolíticos	Potasio, fosfato, bicarbonato
Actuar sobre factores desencadenantes	Antibióticos, oxigenoterapia...

Tomada de JJ Díez. *Medicine*, 7.ª serie. 2081.

TABLA 5
Grados de recomendación

Recomendaciones	Grado
Iniciar insulinoterapia de acuerdo con lo descrito posteriormente	A
Insulinoterapia continua salvo que el episodio de CAD sea leve	B
Ver si hay necesidad de bicarbonato (pH<6,9) y si es necesario seguir las recomendaciones	C
No hay evidencia de que la reposición de fosfato mejore clínicamente la cetoacidosis, pero es necesario administrarlo para evitar complicaciones cardíacas, debilidad muscular y depresión respiratoria, de forma cuidadosa, cuando el fosfato sea <1 mg/dl	A
Evitar la complicación de edema cerebral con una corrección gradual de la glucosa y osmolaridad usando con precaución los sueros iso- o hipotónicos dependiendo de los niveles séricos de sodio y del estado hemodinámico del paciente	C
El inicio de fluidoterapia como se indica en el texto	A

CAD: cetoacidosis diabética.
Adaptada de Kitabchi AE, et al¹¹.

resistentes” y requieren dosis suprafisiológicas para suprimir los fenómenos de lipólisis y gluconeogénesis hepática.

La vida media de la insulina intravenosa es de 4 a 5 minutos, mientras que la administrada vía intramuscular o subcutánea tiene una vida media de 2 o 4 horas respectivamente. La infusión continua de dosis “bajas” de insulina intravenosa se corresponde con un efecto constante sin picos y menos complicaciones metabólicas (tales como hipoglucemia, hipokalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hiperlactacidemia y desequilibrio osmótico) que las dosis altas intermitentes.

La única indicación relativa para posponer el tratamiento con insulina es la hipopotasemia (menor de 3,3 mEq/l), ya que la empeoraría al introducir el potasio en las células.

Se inicia con un bolo de 0,1-0,15 UI/kg de peso (generalmente 5-10 UI en adultos), seguido de una infusión continua a 0,1 UI/kg por hora (5-7 UI por hora en adultos). Suele disminuir la glucemia entre 50 y 75 mg/dl/h, que es suficiente para inhibir la lipólisis, frenar la cetogénesis y suprimir la glucogenogénesis hepática. Si la disminución de la glucemia es menor de 50 mg/dl en la primera hora, después de descartar que haya otras causas intercurrentes, como el empeoramiento de la acidosis o una inadecuada hidratación, repetir el bolo de insulina y doblar la perfusión cada hora hasta que se consiga una bajada de 50 a 75 mg/h.

Una vez que la glucemia esté por debajo de 250 mg/dl en CAD y 300 mg/dl en EHH, se debe bajar la infusión a 0,05-0,1 UI/kg/hora (3-6 UI/h) hasta que el paciente sea capaz de tolerar alimentación por vía oral. En este momento se puede iniciar la insulinoterapia subcutánea, manteniendo la perfu-

sión intravenosa hasta una o dos horas después de comenzar la subcutánea.

Se deben realizar determinaciones analíticas completas de control (salvo gasometría arterial) cada 2-4 horas.

En CAD y EHH moderados y buena situación hemodinámica se puede iniciar tratamiento con insulina subcutánea o intramuscular horaria, ya que se ha demostrado que son igual de efectivas en disminuir la glucemia y los cuerpos cetónicos que la administración intravenosa, aunque de forma más lenta las dos primeras horas de tratamiento. En CAD moderada es recomendable que la mitad de la primera dosis de insulina (0,4-0,6 UI/kg/h) sea intravenosa y la otra mitad subcutánea o intramuscular. Después, administrar 0,1 UI/kg/h.

Como criterios de resolución de CAD se pueden considerar una glucemia menor de 200 mg/dl, bicarbonato sérico mayor 18 mEq/l y un pH venoso mayor de 7,3.

Una vez que el episodio está resuelto, dependerá de si el paciente tolera por vía oral. Si no tolera, continuar con la perfusión intravenosa de insulina, administración de fluidos y la insulina subcutánea que precise cada 4 horas (en adultos la pauta podría ser 5 UI por cada 50 mg/dl que sobrepase 150 mg/dl de glucemia o por cada 20 mg/dl si la glucemia es mayor de 300 mg/dl). Si tolera la alimentación, se puede hacer una combinación de insulina de acción larga y de acción rápida, manteniendo la intravenosa las dos primeras horas para que persistan los niveles plasmáticos conseguidos.

Si previamente a la CAD/EHH estaba en tratamiento con insulina, se le puede administrar su dosis habitual y, si no, iniciar la insulina con 0,5-1,0 UI/kg/día, dividida en por lo menos dos dosis en un régimen que incluya la de acción corta y larga. Por último, los pacientes con DM tipo 2 pueden pasarse a antidiabéticos orales^{2, 10, 11}.

Potasio

A pesar de una depleción de potasio en el organismo, el potasio sérico puede estar normal o aumentado por su salida al espacio extracelular. Para prevenir la hipopotasemia al administrar insulina debe reponerse entre 20 y 30 mEq (2/3 KCl + 1/3 KPO₄ o todo KCl) por litro de suero siempre que la kalemia sea menor de 5,5 mEq/l. Si es mayor, infundir el suero sin potasio. Si la kalemia es menor de 3,3 mEq/l hay que esperar para iniciar el tratamiento con insulina a que esté por encima de 3,5 mEq/l, administrando 40 mEq de potasio por litro de suero.

El potasio sólo puede ser añadido al suero salino hipotónico, para no convertir el salino isotónico en hipertónico, ya que es osmóticamente tan activo como el sodio^{2, 10, 11},

Bicarbonato

Su administración es controvertida en la CAD. Está claro que no se debe pautar si el pH > 7, ya que el restablecimiento de la actividad de la insulina resuelve la cetoacidosis sin necesidad de bicarbonato. Si el pH está entre 6,9 y 7,1, no hay estudios que hayan demostrado mejoría en la morbimortali-

dad con el uso del bicarbonato; y no hay estudios prospectivos acerca del bicarbonato en pH < 6,9. Se debe administrar con un pH < 6,9 siempre que no haya clínica de acidemia, ya que uno de los efectos secundarios del bicarbonato es la hiperproducción de cuerpos cetónicos.

Un tratamiento prudente es añadir 100 mmol de bicarbonato sódico (más 10 mEq de ClK) a 400 ml de agua estéril e infundirlo a 200 ml/h si pH < 6,9; y en pacientes con pH entre 6,9 y 7,0, diluir 50 mmol (más 20 mEq de ClK) en 200 ml de agua estéril y pasarla a 200 ml/h. Se debe hacer una gasometría venosa a los 30 minutos y repetir la dosis si persiste pH < 7,0.

La administración de bicarbonato puede ocasionar tres problemas:

1. Su abuso puede elevar la pCO₂ (ya que no hay estimulación ácida que lleve a la hiperventilación)
2. Puede enlentecer la mejoría de la cetosis (pequeño estudio de 7 pacientes)⁸.
3. Puede llevar a una alcalosis metabólica postratamiento, ya que el metabolismo de los aniones cetósicos con la insulina generan bicarbonato y corrección espontánea de la acidosis^{2, 10, 11}.

Fosfato

La depleción de fosfato es frecuente en la CAD y en el EHH. Se libera el fosfato intracelular y aumenta su eliminación urinaria. Al administrar insulina pasa al interior de la célula dando lugar a hipofosfatemia.

La clínica aparece de forma secuencial: depresión miocárdica, debilidad en la musculatura respiratoria, rhabdomiólisis, depresión del sistema nervioso central, convulsiones, coma, fallo renal agudo y hemólisis. A pesar de esto, la mayoría de los estudios no muestran un beneficio obvio de la administración sistemática de fosfato en la CAD, que además puede provocar hipocalcemia sin evidencia de tetania.

Se reserva para hipofosfatemia grave (1,0 mg/dl o menos) y con nivel de calcio sérico normal. También con precaución, en pacientes con disfunción cardíaca, anemia hemolítica o depresión respiratoria. Se pueden dar pequeñas cantidades de fosfato potásico (20-30 mEq/l) junto con ClK, pero se debe pasar a la vía oral tan pronto como sea posible. No hay estudios para el uso del fosfato en EHH^{2, 10, 11}.

Complicaciones del tratamiento

Las complicaciones más frecuentes son la *hipoglucemia* e *hipokalemia* por la insulina y el bicarbonato, cuya incidencia ha disminuido desde el uso de pequeñas dosis de insulina. La hiperglucemia puede aparecer por la interrupción del tratamiento de insulina intravenosa antes del paso a subcutánea.

La *hipercloremia* y *acidosis hiperclorémica* son el resultado de la reposición de volumen y la alteración electrolítica, generalmente asintomáticas (salvo si hay fallo renal agudo u oligoanuria) y se corrigen espontáneamente.

La *hipocalcemia* se puede dar sobre todo durante el tratamiento con fosfato, por lo que hay que conocer los niveles de calcio sérico previos a comenzar la infusión.

El *edema pulmonar* o el *síndrome de distrés respiratorio* (o ambos) se pueden dar durante el tratamiento tanto de la CAD como del EHH, fundamentalmente en pacientes ancianos, por el exceso de fluidos administrados o disfunción del ventrículo derecho, que aumentan el contenido hídrico pulmonar y disminuyen su *compliance*. Se puede prevenir con control del balance hídrico y una monitorización exhaustiva (a veces invasiva).

El *edema cerebral* es una complicación infrecuente de la CAD (también se ha visto en el EHH); generalmente se produce en un 1% de los niños con CAD, y es más raro en adultos. Parece que no está asociado a la velocidad de administración de fluidos ni a la rapidez en el descenso de la glucemia, aunque la única prevención posible es la cuidadosa fluidoterapia y la adición de dextrosa al alcanzar 250 mg/dl de glucemia. Se inicia con un deterioro brusco del nivel de consciencia, y el tratamiento de elección es la terapia hiperosmolar. Tiene una alta mortalidad una vez se instaura la letargia (>70%), y sólo un 7-14% se recupera sin secuelas.

La *trombosis venosa* y el *embolismo pulmonar* son “complicaciones” raras de CAD y EHH, ya que éstos se comportan como estados de hipercoagulabilidad, que se deben prevenir en situaciones de alto riesgo (incluyendo ancianos y obesos) con profilaxis antitrombótica^{2, 10}.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. DeFronzo RA, Matsuda M, Barrett E. Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic-nephrologic approach to therapy. *Diabetes Rev.* 1994;2:209-38.
2. ●● Wyckoff J, Abrahamson MJ. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. En: Kahn CR, Weir GC, et al, editors. *Joslin, Diabetes mellitus, chapter 53.* 14 th. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2005.
3. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(2):83-8.
4. ●● Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. En: Kahn CR, Weir GC, editors. *Joslin, Diabetes Mellitus.* 13th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1994. p.738-70.
5. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15:412-26.
6. Cox M, Nelson D. Carbohydrate biosynthesis. En: *Lehninger principles of biochemistry.* 3rd ed. New York: Worth; 2000. p. 722-33.
7. ●● Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. En: DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus.* 3rd ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004. p. 1101.
8. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders.* 5th ed. New York: McGraw-Hill;2001. p. 809-15.
9. Ennis ED, Stahl EJVB, Kreisberg RA. The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Diabetes Rev.* 1994;2:115-26.
10. ●● Kitabchi AE, Haerian H, Rose BD. Treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults. *UpToDate, 16.1 version.*
11. ●● Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(1):131-53.
12. Marshall SM, Walker M, Alberti KGMM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic non-ketotic coma. En: Alberti kGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus.* 2nd ed. Nex York: John Wiley;1997. p. 1215-29.
13. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Aponte JE, Jacobson AM, Cole CF. Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care.* 1994;17:1178-85.

Páginas web
www.uptodate.com