

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

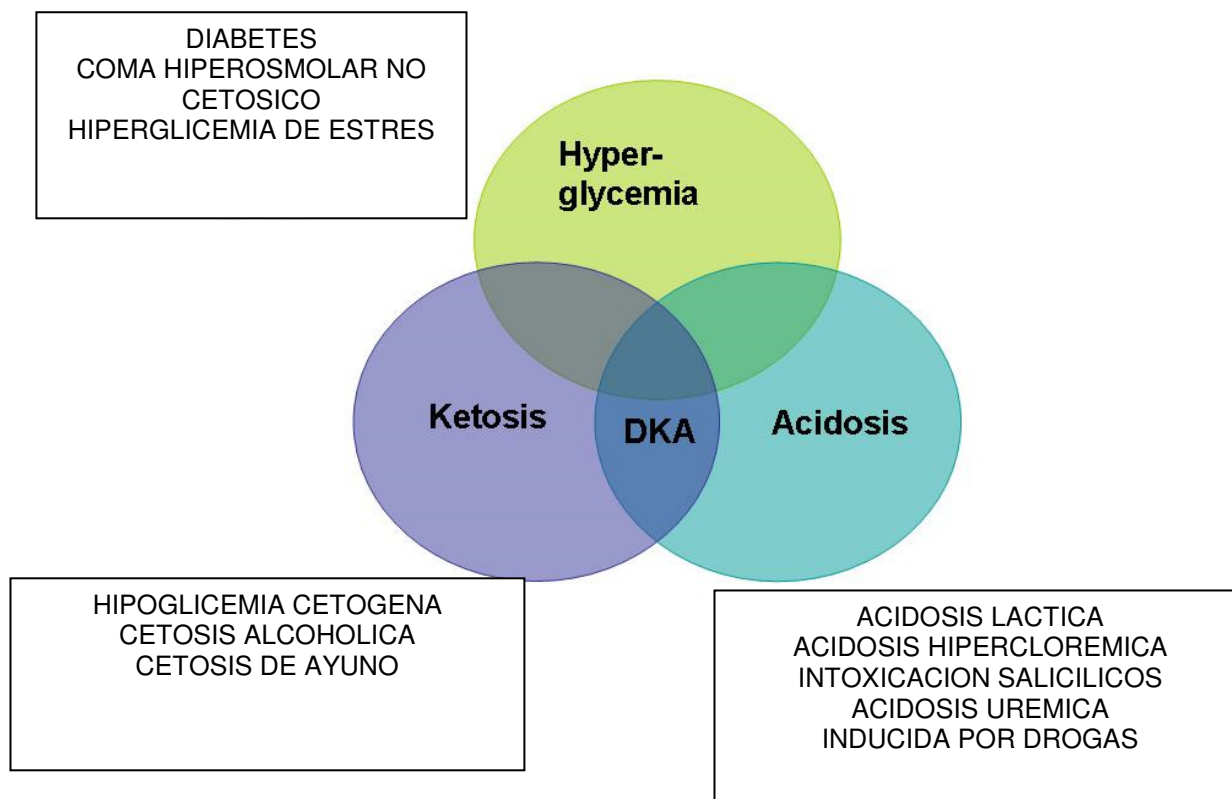
Unidad:
DIABETES MELLITUS

Tema:
COMPLICACIONES AGUDAS

Dr. Rafael Ríos S.



CETOACIDOSIS DIABETICA Y ESTADO HIPERGLICEMICO HIPEROSMOLAR



(Adaptado de endotext.com, Kitalli and Wall)

La cetoacidosis diabética (CAD) y el síndrome hiperglicémico hiperosmolar (SHH) son complicaciones agudas y potencialmente mortales de la diabetes mellitus (DM). Su prevalencia es mayor en los extremos de la población diabética, lo que conlleva un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.

En términos generales, la CAD es más frecuente que se presente en niños y adolescentes con DM tipo 1, es el 35-40% de la forma de debut de la enfermedad y el SHH se presenta preferentemente en adultos mayores portadores de mayor comorbilidad, generalmente con DM tipo 2.

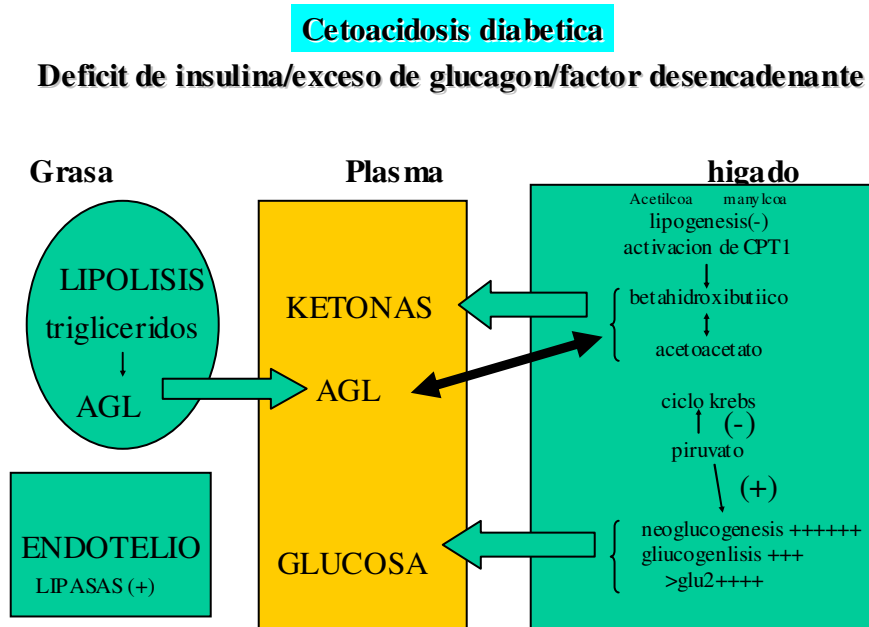
La mortalidad de estas complicaciones es variable, 1-7% en distintas series para la CAD, y hasta 35-40% para el SHH, pero esta mortalidad va asociada a la oportunidad del manejo, por lo que diagnosticarlas en forma precoz y realizar un tratamiento adecuado es fundamental para prevenir muertes en la población de riesgo, niños y personas mayores.

DEFINICIONES

CETOACIDOSIS DIABETICA (CAD) consiste en la tríada de hiperglucemia, cetonemia y acidosis metabólica. El estado **HIPEROSMOLAR HIPERGLUCEMICO (SHH)** ha reemplazado al COMA HIPEROSMOLAR como término, dado que este estado tiene hiperosmolaridad más hiperglicemia, con grados variables de compromiso de conciencia y leve cetonemia .

La CAD es un estado en que las células no pueden utilizar la glucosa adecuadamente y los mecanismos homeostáticos producen una gran cantidad de glucosa, cetonas y ácidos grasos. LA INSULINOPENIA ES ABSOLUTA Y LA CONJUNCIÓN DE UN FACTOR DESENCADENANTE MAS EL EXCESO DE HORMONAS DE CONTRAREGULACIÓN (Glucagón, Catecolaminas, Cortisol, Hormona del Crecimiento), terminan completando el cuadro.

FISIOPATOLOGIA



En este estado se producen principalmente dos situaciones: la hiperglicemia por sobreproducción de glucosa hepática, con una ineficiente utilización de la glucosa como sustrato energético y la hipercetosis hepática y grasa. Ambas situaciones se relacionan con la alteración de la relación INSULINA/GLUCAGON.

En general, el cuerpo sufre un estado catabólico. La hiperglucemia es el resultado de tres eventos: el aumento de la gluconeogénesis, el aumento de glucogenólisis, y la reducción la utilización de glucosa por el hígado, músculo y grasa. Además se produce un aumento de alanina y glutamina, y ácido láctico muscular, que por el ciclo de Cori se utilizan para la gluconeogénesis. Se suma lo anterior a la disminución de la utilización de glucosa por un aumento de los niveles de catecolaminas

y ácidos grasos libres (AGL).

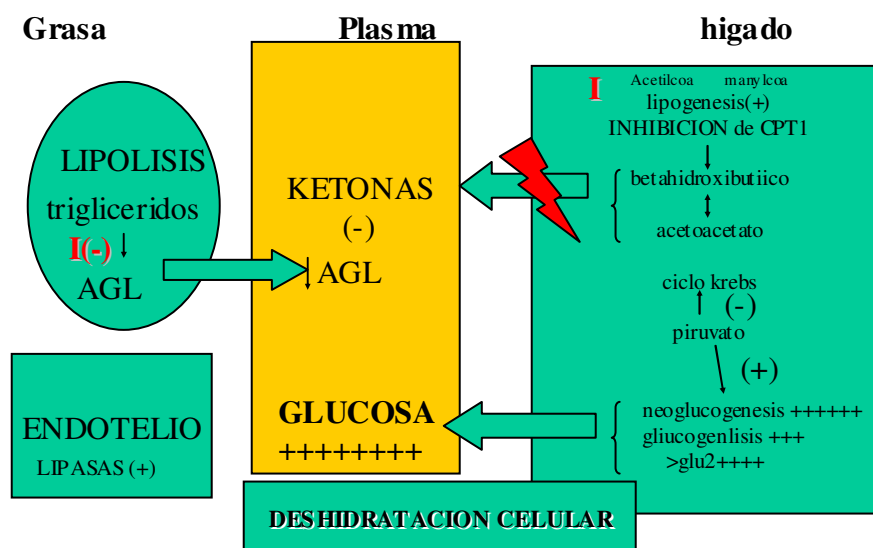
El exceso de catecolaminas, y la insulinopenia favorecen la LIPOLISIS de los TRIGLICERIDOS en ácidos grasos libres (AGL) y glicerol, este último proporciona un sustrato para la gluconeogénesis, mientras que los AGL son el sustrato para la CETOGENESIS por OXIDACION. Esta se produce por la activación de la carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT1) en el hígado y grasa, principalmente por el aumento de la relación glucagón/insulina, resultando en el aumento de la producción de cuerpos cetónicos (acetoacetato y β -hidroxibutirato), lo que lleva a cetonemia y acidosis metabólica con aumento del ANION GAP.

Los factores desencadenantes, que aumentan las hormonas de contra regulación amplifican estos fenómenos. En ausencia de situaciones de estrés, como la deshidratación, vómitos o enfermedad intercurrente, la cetosis puede ser leve.

También se produce la elevación de citoquinas proinflamatorias, peroxidación lipídica, y aumento de factores pro-coagulantes como inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y proteína C-reactiva (CRP). Este estado inflamatorio y pro-coagulante se puede asociar a la hiperglicemia y explica la asociación entre CAD y HHS con estados pro trombóticos.

SINDROME HIPEGLICEMICO NO CETOSICO

DEFICIT RELATIVO DE INSULINA/EXCESO GLUCAGON



En el estado de hiperglicemia hiperosmolar (SHH) la patogenia es similar a la CAD. LA DIFERENCIA ESTA DADA POR LA INSULINOPENIA RELATIVA, hay insulina a nivel hepático suficiente para prevenir la lipólisis y cetogénesis pero no suficiente para estimular la utilización de glucosa, lo que sumado al aumento de las hormonas de contra-regulación, determina un estado de hiperglicemia masiva, que se asocia a grados variables de hiperosmolaridad y de hipercoagulabilidad.

La hiperglicemia más deshidratación por diuresis osmótica, determina alteraciones neurológicas por cambios de flujos intracelulares, con efectos clínicos que pueden llevar al coma, dado la severa deshidratación y pro-trombosis el riesgo de accidentes vasculares.

Aumenta exponencialmente si no se detiene la espiral de fenómenos metabólicos. La acidosis metabólica y la cetonemia se producen pero en mucho menor cuantía que la CAD.

CAD ocurre más frecuentemente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 pero también en la diabetes tipo 2 en condiciones de estrés extremo, tales como infección grave, traumatismo, emergencias cardiovasculares, y, con menos frecuencia, como debut de la diabetes tipo 2, un trastorno llamado diabetes de tipo 2 con predisposición a la cetosis. Del mismo modo, mientras que el HHS ocurre más comúnmente en DM tipo 2, se puede observar en DM tipo 1 en relación con CAD.

DIAGNÓSTICO

LABORATORIO

La evaluación inicial de la sospecha de CAD o SHH debe incluir glucosa en plasma, NU, creatinina, cetonas, Na, K, Cl, bicarbonato (calculado anión GAP= $\text{Na} - [\text{Cl} + \text{HCO}_3]$), la osmolaridad, análisis de orina, cetonas en la orina y gasometría arterial.

La osmolaridad se calcula, si no es posible medirla con $= 2 (\text{Na} + \text{Cl}) + (\text{Glu}/18) + (\text{NU}/2,8)$. La natremia a pesar de los déficit severos de agua, por diuresis osmótica y pérdida de electrolitos, puede ser falsamente baja. Hay que considerar ajustes al sodio, por las glicemias sobre 300 mgr/dl: $(\text{Na} + (1,6 * (\text{Glu} - 100) / 100))$, dado el efecto osmótico de la hiperglicemia más insulinoopenia. También la hipertrigliceridemia en exceso contribuye a falsear las natremias a la baja.

Ejemplo glicemia 380, Na=135, K=4, NU=42
Osmolaridad=314 Osmolaridad con Na corregido=337

Esto determina el diagnóstico y también la gravedad de la CAD, como leve, moderada o severa, según el nivel de la acidosis metabólica ($\text{pH} < 7,3$) y la presencia de un estado mental alterado (confusión a coma)

Los pacientes con HHS suelen tener $\text{pH} > 7,30$, el nivel de bicarbonato $> 20 \text{ mEq/L}$, cuerpos cetónicos negativos en el plasma y la orina. Sin embargo, algunos de ellos pueden tener cetonemia leve.

Existe una relación directa entre la osmolaridad y las alteraciones mentales, por lo que un coma sin elevación de osmolaridad debe plantear otras etiologías distintas al SHH o CAD.

Más del 30% de los pacientes tienen características de HHS y CAD.

El Potasio sérico pueden estar elevado por la deficiencia de insulina, la deshidratación y la acidosis, pero el potasio tisular está bajo y debe considerarse esto en la terapia. La fosfatemia es variable pero su valor tisular puede ser baja, normal o alto.

La hiperamilasemia y elevación de lipasa se ve hasta el 25% de los CAD.

La hipertrigliceridemia y la leucocitosis son comunes en CAD, pero valores inferiores a 25000 debe hacer pensar en focos infecciosos.

La prueba de nitroprusiato detecta acetoacetato, pero no β hidroxibutirato, el que se convierte en acetoacetato durante el tratamiento, en la medida que esto ocurre se pueden dar valores de cetonemia erróneamente, elevándolos medicamentos con grupos sulfhídricos como el captopril, lo que puede dar cetonemia positiva.

Diagnóstico de laboratorio de cetoacidosis y síndrome hiperglicémico hiperosmolar

	Cetoacidosis diabética			SHH
	Leve	Moderada	Severa	
Glicemia (mg/dL)	>250	> 250	> 250	> 600
pH arterial	7.25-7.30	7.0-7.24	< 7.0	>7.3
Bicarbonato (mEq/L)	15-18	10-<15	< 10	>15
Cetonuria	++++	++++	++++	débil
Cetonemia	++++	++++	++++	débil
Osmolalidad sérica efectiva (mOsm/Kg)	Variable	Variable	Variable	>320
Anion gap	>10	>12	>12	Variable

CLÍNICA

Puede ser la forma de debut en diabéticos tipo 1 en la mayoría de los casos, pero hay un incremento importante del debut de diabéticos tipo 2, como CAD. Las características clínicas de estos casos incluyen, obesidad, historia familiar de diabetes y ausencia de marcadores de autoinmunidad, el debut como CAD está determinado por mecanismo de glucolipototoxicidad en las células beta.

El cuadro clínico se presenta con poliuria, polidipsia, pérdida de peso, náuseas, vómitos y disminución del apetito que se instala en menos de 24 hrs, aunque se pueden llevar semanas en forma asintomática. Ocasionalmente aparece dolor abdominal que puede simular un abdomen agudo quirúrgico. La pérdida de apetito reviste importancia ya que es la primera manifestación del paso de la hiperglicemia simple a la cetosis.

El diagnóstico del abdomen agudo metabólico solo se puede admitir cuando no exista otra causa de dolor abdominal. Deben descartarse otras posibilidades diagnósticas como la trombosis mesentérica y la pancreatitis aguda.

Las alteraciones del estado de conciencia, principalmente el letargo y la somnolencia, son frecuentemente de aparición más tardía y pueden progresar al coma en el paciente no tratado. Un número pequeño de casos se presenta en coma. Otros síntomas incluyen: debilidad general, astenia y cansancio fácil.

Se puede ver un patrón respiratorio característico (respiración de Kussmaul) con respiraciones profundas, regulares y lentas y percibirse un olor típico, a manzana, en el aire espirado. La respiración de Kussmaul aparece cuando el pH es inferior a 7,20–7,10 y constituye el signo clínico de cetoacidosis.

La exploración física muestra signos de deshidratación, y la temperatura puede ser normal o baja debido a la presencia de vasodilatación periférica importante, la presencia de hipotermia es un signo de mal pronóstico.

LOS FACTORES PRECIPITANTES:

Infecciones (urinarias y respiratorias)
La omisión de insulina
Debut de diabetes
Infarto agudo de miocardio
Infarto cerebrales
Pancreatitis aguda,
Alcohol, Glucocorticoides, tiacidas, simpaticomiméticos y b -bloqueadores
Trauma
Cirugía
Embarazo (cetosis de ayuno mas hiperemesis gravídica)
Estrés, depresión, psicopatías (anti-psicóticos)

DIABÉTICOS JÓVENES, DEBUT, INICIO AGUDO

GLICEMIA > 300 mg/dL
GLUCOSURIA ++
CETONURIA ++
CETONEMIA
50-300 MGR
BICARBONATO < 15 mEq/L
AG > 12
pH < 7,2

CLÍNICA DE HHS

El estado hiperglicémico hiperosmolar aparece casi siempre en adultos mayores. Los síntomas se desarrollan en general lentamente, excepto cuando hay una causa precipitante. Los síntomas más frecuentes son poliuria, polidipsia que refleja la diuresis osmótica concomitante. Puede haber alteraciones del estado de conciencia, crisis convulsivas y coma, y signo de Babinski, que generalmente remiten con el tratamiento. En la exploración física se evidencian signos de depleción de volumen extracelular, como taquicardia, hipotensión arterial y deshidratación grave. La turgencia de la piel es escasa, pero éste es un dato inespecífico que se detecta en muchos ancianos. Se puede plantear que hay una fase de precoma prolongada más poliuria y polidipsia creciente, luego ausencia de sed, deshidratación e hipovolemia y shock hipovolémico. A nivel abdominal puede haber náuseas, vómitos dolor abdominal más íleo gástrico y trombosis arteriales por hipercoagulabilidad e hiperviscosidad sanguínea.

FACTORES DESENCADENANTES MÁS FRECUENTES DE HHS

Abandono de Terapia
Edad Avanzada (mayores de 65 años)
Diuréticos
Glucocorticoides
Insuficiencia ATE
Insuficiencia Renal, Cardíaca, Hepática
Secuelas Neurológicas invalidantes
Alcoholismo
Infartos
Sepsis
Hemorragia Digestiva
AVE
Pancreatitis, Cirugía

RESUMEN DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIO HHS

PRESENTACIÓN EN MAYORES DE EDAD, SECUELADOS
PRESENTACIÓN LARVADA (SEMANAS O DÍAS)
HIPERGLICEMIA > 600 MG/ML
OSM > 340 mOsm/l (280-300)
CETONEMIA(-) O LEVEMENTE POSITIVA
HIPONATREMIA INICIAL, LUEGO HIPERNATREMIA
HIPOFOSFEMIA
HIPOMAGNESEMIA
pH > 7,3

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ACIDOSIS

Las condiciones que pueden simular una CAD son:

- Acidosis alcohólica
- Acidosis por ayuno
- Acidosis láctica
- Insuficiencia renal crónica avanzada
- Intoxicación con SALICILATOS, METANOL Y ETILENGLICOL

Algunos pacientes pueden presentar condiciones metabólicas parecidas a CAD y SHH.

EL AYUNO se puede presentar con cetoacidosis leve, pero no se presenta con hiperglicemia. La acidosis láctica, ingestión de fármacos como el salicilato, metanol y etilenglicol e insuficiencia renal crónica, se presentan con anión gap aumentado pero sin hiperglicemia. Los metanos en general dan una severa acidosis, pero se presentan más bien con hipoglicemia. Por último, los pacientes con

diabetes insípida que presentan poliuria y deshidratación, si son tratados con glucosa se pueden confundir con SHH.

TRATAMIENTO

EL GOLD STANDARD DEL TRATAMIENTO DE LA CAD Y DEL HHS INCLUYE:

- 1. MEJORAR EL VOLUMEN CIRCULATORIO (ADMINISTRACIÓN DE LÍQUIDOS)**
- 2. REDUCCIÓN GRADUAL DE GLICEMIA Y OSMOLARIDAD**
- 3. CORRECCIÓN DEL DESBALANCE ELECTROLÍTICO Y DEL PH ALTERADO (REDUCCIÓN DE CETOSIS)**
- 4. IDENTIFICACIÓN Y TRATAMIENTO OPORTUNO DEL FACTOR DESCENCADENANTE**

El monitoreo de la terapia debe SER CONTINUO y dependiendo de la edad y comorbilidades asociadas, idealmente con el paciente hospitalizado en una unidad de cuidados intermedios o UCI cuando se requiera, esto sobretodo en pacientes con HHS que por lo general son añosos y con comorbilidad cardiocirculatoria.

REPOSICIÓN DE VOLUMEN

Lo primero a realizar es la administración de líquidos por vía intravenosa para lograr la corrección del déficit de volumen y de la inadecuada perfusión producida por la diuresis osmótica. El déficit de agua se estima en 6 L en CAD y 9 L en SHH.

Se utiliza solución salina isotónica (al 0.9%) 1L/hora, la primera hora, posteriormente la velocidad de infusión y el tipo de volumen dependerá del grado de deshidratación y la natremia (corregida) En pacientes hipernatremicos o normonatremicos, NaCl al 0,45% a 4–14 ml/kg/hora es apropiado y en hiponatremia se prefiere el NaCl al 0,9%.

LA META ES REMPLAZAR LA MITAD DEL DEFICIT CALCULADO EN 12-24 HRS.

Los pacientes en shock deberán manejarse en una UCI CON MONITOREO HEMODINÁMICO y un aporte de volumen agresivo.

Tan pronto como la glicemia desciende por debajo de 200 mg / dl, la solución de NaCl debe ser sustituido con glucosa al 5% aproximadamente 100 ml/hr hasta completar las 48 hrs siguientes. Cabe destacar que la sustitución de las pérdidas de orina es también importante para evitar un retraso en el restablecimiento de sodio, potasio, y los déficit de agua.

Se calcula el déficit de agua con las siguientes fórmulas:

Déficit de agua = H₂O ideal - H₂O real

H₂O ideal = peso X 0.6

H₂O real = H₂O ideal x osmolaridad ideal/osmolaridad real (2 Na + BUN/2.8 + glic/18)

Osmolaridad ideal = 300

INSULINOTERAPIA

Se recomienda un bolo de (0,1 U / kg de peso corporal) y una infusión continua de insulina cristalina (rápida) de 0.1U/kg/hr como el método de elección, siempre y cuando el potasio este sobre 3,3 meq/l. La manera de hacerlo es añadiendo 50U de insulina cristalina a 500 ml de suero fisiológico para conseguir una concentración de 0.1 U/ml. Lo ideal es obtener un descenso de los niveles de la glucosa del 10% por hora.

De no contar con bomba, se puede utilizar insulina ev e im horaria, dosis inicial de 0.4-0.6 U/kg, la mitad como bolo intravenoso y la mitad subcutáneo o intramuscular, seguido de 0.1 U/Kg/h de insulina regular vía s.c. o im.

Hasta lograr que la glicemia descienda bajo 200 mgr/dl, luego se inicia la infusión de glucosa (5% 100 ml/hora) al tiempo que se disminuye la infusión de la insulina a la mitad manteniéndose hasta que haya desaparecido la cetonuria.

Una vez iniciado la ingesta oral se pasa a insulina s.c. La primera inyección subcutánea se aplica 30 minutos antes de retirar la infusión, después de 24 horas de estabilidad, siguiendo el esquema habitual de insulina s.c. cada 6 hrs., en dosis crecientes de 5 unidades por cada incremento de 50 mg/dL por sobre 150 mg/dL. Cuando el paciente es capaz de comer, se debe iniciar una mezcla de insulina rápida y basal de acción intermedia o larga.

SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO

El índice óptimo de glucosa en la reducción sería de entre 50 - 70 mg /dL/ hr. Si no se logra en la primera hora, la dosis de insulina puede ser duplicada con el fin de obtener la constante disminución en el nivel de glucosa. Cuando la glicemia llega a 250 mg/dL se puede bajar la infusión a 0.05-0.1 U/Kg/h y agregar glucosa al 5% a la hidratación. La cetonemia demora más en ser controlada que la hiperglicemia. Se debe realizar determinación de electrolitos, glicemia, glucosa, creatinemia, nitrógeno ureico y PH venoso cada 2-4 horas. No es necesario repetir gases arteriales.

**EL OBJETIVO DEL TRATAMIENTO ES LOGRAR GLICEMIA <200mg/dl,
pH >7,3 Y BICARBONATO >18meq/lt**

CORRECCION ELECTROLITICAS Y DE OSMOLARIDAD

El déficit de potasio puede ser hasta de 1000 mEq/L. La hipofosfatemia es universal, produciendo debilidad muscular y riesgo de insuficiencia cardiaca más depresión respiratoria, sin embargo no hay acuerdo total del uso de fosfato en CAD.

Se recomienda la sustitución de fosfato ante la sospecha clínica de debilidad muscular, insuficiencia respiratoria o cuando con fosfatemia es menor a 1mg/dl.

Se debe utilizar fosfato de potasio 20-30mEq, con control del calcio y control clínico de tetania.

La corrección del pH va asociada a la corrección de la glicemia y la disminución de los cuerpos cetónicos, al usar insulina, por lo que aportar bicarbonato no es recomendable a menos que el pH

sea inferior a 6,9. Se puede aportar bicarbonato de Na 2/3 molar el equivalente a 100 mmol, siendo infundido a 200ml/hr, con control de pH cada 2 hrs.

La hipomagnesemia puede ser otra complicación asociada a la poliuria y en pacientes con déficit de magnesio, su aporte dependerá de los valores séricos.

Otra complicación electrolítica es la hipocalcemia, se debe medir rutinariamente en pacientes con enfermedades asociadas del metabolismo del calcio.

COMPLICACIONES DE LA TERAPIA

Las complicaciones más frecuentes del tratamiento de la CAD incluyen la hipokalemia, la hipoglucemia y el edema cerebral. De ellas el edema cerebral constituye la más severa complicación de esta entidad llegando a ocurrir en un rango que oscila entre el 1% y 13,2%, preferentemente en niños. Las complicaciones de SHH son hipoglucemia, y sobre- hidratación con insuficiencia cardíaca en pacientes añosos.

Se ha atribuido el desarrollo de edema cerebral a rápidos cambios en la osmolaridad sérica o una vigorosa aporte de líquidos durante el tratamiento de la CAD. Los niños con riesgo aumentado de desarrollar edema cerebral incluyen aquellos con altas concentraciones de nitrógeno ureico, es decir muy deshidratados al inicio del tratamiento, así como aquellos con marcada hipocapnia al ingreso.

Ningún agente farmacológico ha demostrado claramente ser efectivo en el tratamiento del edema cerebral relacionado con CAD, no obstante, se han reportado casos que sugieren que el precoz tratamiento con manitol a una dosis adecuada lo revierte.

BIBLIOGRAFÍA

Bode BW edit. Medical Management of type 1 diabetes. American Diabetes Association. Alexandria 2004. [Http://Www.Diabetes.Org/](http://www.Diabetes.Org/)

Diabetes manager hyperglycemic crises in patienets with diabetes: diabetic ketoacidosis (DKA) and Hyperglycemic hyperosmolar state (HHS) 2007, Abbas E Kitabchi, MD, PhD, Laleh Razavi, MD
[Http://Www.Endotext.Com](http://www.Endotext.Com)

Guías Clínicas del Servicio de Medicina, Hospital San Borja Arriaran 2009

María Isabel Hodgson B, Juan Cristóbal Ossa A, Nicolás Velasco F, Pascuala Urrejola N, Antonio Arteaga LI. Cuadro clínico de inicio de la diabetes tipo 1 en el niño

Rev. Méd. Chile v.134 (12), 2006.

CASO CLÍNICO

Paciente de 25 años, sin antecedentes de diabetes, quien refiere polidipsia y poliuria, compromiso del estado general, sudoración y cansancio físico extremo, consulta a urgencia al examen físico le encuentran turgor disminuido, respiración entrecortada y rápida, presión 90/60, pulso=100 por minuto, t° 38°C. Se le realiza un hemoglucotest = 400mgr/dl, Leucocitosis de 15000/mm3 en el hemograma rápido.

¿Que exámenes le pide a la paciente para terminar de diagnosticar adecuadamente que complicación ocurre, del punto de vista metabólico?

- A.- glicemia, cetonemia, calcio, cultivos de orina
- B.- glicemia, cetonemia, gases venosos, electrolitos plasmáticos
- C.- glicemia, cetonuria, gases arteriales, electrolitos urinarios
- D.- glicemia, cetonuria, gases venosos, uremia
- E.- glicemia, cetonemia, perfil lipidico

Respuesta correcta: B

Para diagnosticar que tipo de complicación tiene la paciente hay que ver si tiene cuerpos cetónicos positivos, pH ácido, lo que confirmaría que se trata de una cetoacidosis. Por otro lado, el tener los electrolitos y el bicarbonato, nos permite medir el anión gap, que podría estar aumentado. De tener cuerpos cetónicos negativos, y osmolaridad aumentada, para cuyo cálculo con los electrolitos plasmáticos nos bastaría, se podría plantear un síndrome hiperglicémico hiperosmolar.

La respuesta A, no nos sirve puesto el calcio no es útil para diagnosticar CAD o SHH y el cultivo de orina sólo nos aclararía si cursa con un factor desencadenante

La respuesta C, en ella sobran los electrolitos urinarios y faltan los gases.

La respuesta D, tiene cetonuria que podría servirnos, pero le falta electrolitos plasmáticos.

La respuesta E, presenta perfil lipidico, lo que no nos ayuda en el diagnóstico de la complicación metabólica en curso.