

PREÁMBULO

Como se anunció en el primer número del Volumen 10 del 2012, el Comité Editor de la Revista continúa con la publicación de una serie de artículos especiales, fundamentalmente protocolos de diagnóstico y tratamiento de diferentes patologías, aplicados en las unidades de endocrinología de los principales centros de salud del estado venezolano. El objetivo es lograr que todos los especialistas puedan conocerlos, contrastarlos, discutirlos, plantear posibles controversias para obtener un resultado final que sea una propuesta nacional y cuyo fin primordial es el de mejorar la práctica clínica y la utilización de los recursos sanitarios. En este número se incluyen 2 artículos de esta serie.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN ADULTOS Y ESTADO HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

María A. Vergel, Jueida Azkoul, Marisol Meza, Alba Salas, Elsy Velázquez M, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida-Venezuela (ENDO-MER).

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(3): 170-175

RESUMEN

Las principales complicaciones agudas de la diabetes tipo 2 son la cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH); estas entidades son causadas por la deficiencia absoluta o relativa de insulina, que se acompaña de depleción de la volemia con o sin anomalías del equilibrio ácido base. Entre los factores precipitantes se describen: diagnóstico reciente de diabetes mellitus e incumplimiento del tratamiento, enfermedades cardiovasculares, transgresiones alimentarias, infecciones, estrés emocional y drogas. Ambos desórdenes se asocian con complicaciones potencialmente letales, si no se diagnostican y se tratan de forma oportuna. Las diferencias y similitudes de estas dos complicaciones se describirán en el siguiente artículo, basado en revisión bibliográfica y pautas clínicas de la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA). Se incluyen criterios diagnósticos, tratamiento, seguimiento, criterios de resolución y complicaciones.

Palabras clave: cetoacidosis diabética, estado hiperglucémico hiperosmolar.

ABSTRACT

The main acute complications in type 2 diabetes mellitus (DM2) are the diabetic ketoacidosis (CAD) and hyperosmolar hyperglycemic status (EHH). These conditions are due to an absolute or relative insulin deficiency leading to volemia depletion with or without acid-basic equilibrium abnormalities. The main triggering factors include the onset of diabetes, oral or insulin treatment withdrawal, cardiovascular diseases, food transgressions, infections, emotional stress and drugs. The early diagnosis and treatment may prevent lethal complications. This review is focused on published literature and clinical guidelines from the Endocrinology Unit of the Autonomous Institute University Hospital of the Andes, Mérida, Venezuela. It includes the diagnosis, treatment, resolution and complications criteria.

Key words: adults diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemic status

Artículo recibido en: Julio 2012. **Aceptado para publicación en:** Agosto 2012.

Dirigir correspondencia a: Elsy M. Velázquez-Maldonado, email: elsyvm@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH) son las principales complicaciones metabólicas agudas de la diabetes, causadas por la deficiencia absoluta o relativa de insulina. El diagnóstico y tratamiento precoz evita el desarrollo de complicaciones que amenacen la vida del paciente¹⁻⁴. La base terapéutica implica la identificación de la causa precipitante, la corrección de la hiperglucemia y de los trastornos hidroelectrolíticos, lo cual, debe ser dirigido por un equipo médico multidisciplinario, particularmente durante las primeras horas de tratamiento^{1,3-5}. En vista de lo señalado, se presentan las pautas clínicas de la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes para el diagnóstico y manejo de los pacientes con CAD y EHH. Para tal fin, se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos relacionados, considerándose ensayos clínicos, revisiones de expertos y metanálisis.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA.

Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.

La CAD es un síndrome caracterizado por hiperglucemia, cetosis y acidosis², lo cual es consecuencia de la deficiencia absoluta o relativa de insulina asociada a un exceso de hormonas

contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento)^{2,3,6,7}. Entre los factores precipitantes se destacan los siguientes: diagnóstico reciente de diabetes mellitus, omisión de la insulina, transgresiones alimentarias, infecciones, embarazo, trauma, estrés emocional, ingesta excesiva de alcohol, infarto agudo del miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Cushing, hipertiroidismo, drogas y raramente, feocromocitoma⁶.

La incidencia anual de CAD varía entre 4,6 y 8 episodios por cada 1000 pacientes diabéticos y la mortalidad oscila entre 1 y 5%^{2,3,7,8}.

Cuando la hiperglucemia excede la capacidad tubular de reabsorción de glucosa se produce glucosuria, diuresis osmótica y pérdida de solutos (sodio, cloro y potasio). Paralelamente, la deficiencia de insulina y las concentraciones elevadas de glucagón, favorecen la lipólisis y con ello, el incremento de ácidos grasos libres circulantes, los cuales son sustratos para la síntesis de cuerpos cetónicos; éstos se comportan como ácidos débiles que al acumularse conducen a la acidosis metabólica⁷. Por otra parte, los ácidos grasos agravan la resistencia periférica a la acción de la insulina y con ello la hiperglucemia. Así, el desbalance hormonal conduce a diuresis osmótica, deshidratación y acidosis metabólica.

Tabla I. Valores de Laboratorio en CAD

Glucosa (mg/dl)	250 – 600
Sodio (mEq/L)	125 – 135
Potasio (mEq/L)	Normal – alto
Fósforo	Disminuido
Anión Gap [Na – (Cl + Hco3)]	Aumentado > 30
Creatinina	Ligeramente aumentada
Urea	Ligeramente aumentada
Hematología	Hematocrito elevado, Leucocitosis <25.000 /mm ³ , VSG elevada
Amilasas	Elevadas
Uroanálisis	Cetonuria – glucosuria – sedimento indicativo de infección

Debe realizarse electrocardiograma y Rx de Torác.

Adaptado de las referencias ^{7, 11-13}.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Las manifestaciones clínicas derivadas de la deshidratación incluyen: sequedad de piel y mucosas, taquicardia, extremidades frías, llenado capilar lento, debilidad muscular, hipotensión arterial y oliguria. La taquipnea o respiración de Kussmaul se presenta cuando el pH sanguíneo desciende a un valor entre 7,1-7,2⁹. El exceso de cuerpos cetónicos circulantes, se asocia con dolor abdominal, náuseas, vómitos y aliento cetónico. Tanto la deshidratación como la cetosis causan alteraciones del estado de conciencia que evolucionan progresivamente desde un estado de somnolencia hasta el estupor y finalmente coma^{1,10}. En la **tabla I** se muestran los valores de laboratorio en la CAD^{7, 11-13}.

En la **tabla II** se resumen los criterios de severidad para CAD. Dependiendo de los parámetros bioquímicos, la CAD puede ser clasificada de acuerdo a su severidad en leve, moderada o severa^{2,7,12}.

Tabla II. Clasificación de la CAD de acuerdo a la severidad

	Leve	Moderada	Severa
Glucemia (mg/dl)	>250	>250	>250
pH arterial	7,25-7,30	7,00-7,24	<7,00
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15-18	10-15	<10

Adaptado de las referencias ^{2,7,12}.

La presencia de cuerpos cetónicos en plasma y orina, así como una osmolaridad plasmática <320 mosm/L (fórmula: $[2(\text{Na}) + \text{glucemia}/18]$), permiten establecer la diferencia entre CAD y EHH ya que en este último caso no existe cetonemia ni cetonuria y la osmolaridad plasmática es >320 mosm/L^{2,7}.

Un parámetro que puede ser evaluado en estos pacientes es el anión Gap, el cual refleja la concentración de productos ácidos no medibles en plasma, pero cuya inclusión no es indispensable como criterio diagnóstico en la CAD. Sin embargo, es de gran utilidad en pacientes adultos con deshidratación y acidosis para descartar otras causas como: ingestión de metanol, acidosis urémica, acidosis láctica, cetosis por malnutrición, cetoacidosis alcohólica, toxicidad por paraldehído, hierro,

isoniazida, etanol, etilenglicol y salicilatos².

TRATAMIENTO

I. HIDRATACIÓN: Debe realizarse en dos etapas: corrección de volemia y mantenimiento. En la CAD el déficit de agua se estima en 6 L aproximadamente. La corrección debe realizarse con una primera expansión utilizando solución salina (SS 0,9%)¹⁴, a razón de 1000-1500 cc vía intravenosa en la primera hora; una vez evaluados los signos vitales y el estado de hidratación del paciente, si el caso lo amerita, se administra una segunda expansión con 500 cc de solución salina en la segunda hora, si no, se iniciará la hidratación de mantenimiento; ésta dependerá del estado de hidratación, concentración de electrolitos séricos y diuresis; lo ideal es reponer la mitad del déficit de agua estimado en un periodo de 12 a 24 horas^{1,4,5}. Una vez que la glucemia ha disminuido a concentraciones ≤ 250 mg/dL debe cambiarse la SS 0,9% por solución 0,45% con dextrosa, lo cual garantiza un aporte adecuado de glucosa para su consumo periférico y evita el desarrollo de hipoglucemia que comprometa la vida del paciente, mientras se logra inhibir la lipólisis y la cetogénesis con la administración continuada de insulina⁷.

II. POTASIO: El objetivo terapéutico es mantener su concentración plasmática entre 3,5 – 5,0 mEq/L. Se recomienda su administración junto con la infusión de insulina a razón de 20 mEq/L, y se ajustará de acuerdo a sus concentraciones séricas: si es < 3,5 mEq/L, se deben administrar 40 mEq por cada litro de solución y si el valor se encuentra entre 3,5 y 5,0 mEq/L se deben administrar 20-30 mEq por litro de solución³. La cantidad total de potasio a administrar en un día, no debe exceder los 200 mEq¹⁵. La suplementación de potasio está contraindicada si hay oliguria (diuresis < 40 ml/h), concentración sérica de potasio >5 mEq/L y signos al ECG de hiperkalemia (ondas T estrechas y picudas), los cuales reflejan concentraciones séricas >6,5 mEq/L; valores superiores a 7,5 mEq/L cursan con acortamiento del intervalo QT, ensanchamiento del QRS, acortamiento del intervalo PR y reducción en la amplitud de la onda P¹⁵⁻¹⁸.

III. INSULINA: La insulino terapia debe incluir un bolo endovenoso y una infusión continua de insulina, ambos calculados a razón de 0,1 U/kg peso de insulina cristalina^{3,19}. La infusión se

prepara con 250 cc de SS 0,9% con adición de 50 unidades de insulina cristalina y se administra a una velocidad de 0,1 U/kg/h. La glucemia debería disminuir un 10%/hora¹; si no hay el descenso esperado, se debe duplicar el goteo, y si el descenso es ≥ 70 mg/hora, el goteo se debe disminuir a la mitad^{1,8}. Si hay hipotensión o hipokalemia ($K^+ < 3,3$ mEq/L) debe diferirse el uso de insulina hasta que se haya corregido este desorden. La resolución de la acidosis toma más tiempo que la normalización de la glucemia, se debe mantener insulina para inhibir lipólisis y cetogénesis, administrando glucosa para evitar hipoglucemia y hasta alcanzar los criterios de resolución de CAD^{3,4,7,10}.

IV. BICARBONATO: Se debe administrar cuando el pH arterial sea $\leq 6,9$ una vez corregida la deshidratación^{2,3,5,7,19}. Se recomienda utilizar una infusión de 1 a 2 mEq/kg durante 1 hora o hasta que el pH sea $\geq 7,0$ ^{1,5}. La dosis a administrar en 24 horas se calcula a través de la siguiente fórmula: $(HCO_3^- \text{ ideal} - HCO_3^- \text{ real}) \times 0,3 \times Kg^{11}$, de lo cual será administrado sólo un 1/3 de la dosis.

SEGUIMIENTO Y CRITERIOS DE RESOLUCIÓN:

La evaluación clínica debe incluir la cuantificación de glucemia, pH arterial, electrolitos, urea y creatinina cada dos horas. Con el objeto de evitar punciones arteriales repetidas para la evaluación del pH, se recomienda su medición en sangre venosa; la adición de 0,03 al valor del pH venoso puede indicar un valor equivalente al pH arterial⁴.

La tolerancia oral se debe probar cuando el paciente se encuentre hidratado, con pH $> 7,3$, bicarbonato > 18 mEq y glucemia < 250 mg/dL⁵, que son los criterios de resolución de la CAD; si hay buena tolerancia oral, se cumplirá la dosis de insulina subcutánea; la infusión de insulina se debe mantener por dos horas después del inicio de la tolerancia oral. La dosis de insulina subcutánea para pacientes debutantes se calcula a 0,5 U/kg/día, distribuidas en tres dosis preprandiales de insulina cristalina y una dosis nocturna de insulina NPH o análogos de acción ultra lenta (insulina glargina o detemir). Después de 24 horas se puede iniciar el esquema combinado de insulina de acción rápida e intermedia en 2 dosis/día, fraccionado en 2/3 de la dosis antes del desayuno y 1/3 antes de

la cena o dosis múltiples de ser necesario. Los análogos de insulina de acción rápida (Aspart, Lispro y Glulisina) también pueden usarse para el inicio del esquema combinado. En pacientes diabéticos conocidos con insulino terapia previa, el cálculo de la dosis se hará tomando como referencia el esquema utilizado previo a la hospitalización.

ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO (EHH)

El EHH se caracteriza por hiperosmolaridad plasmática, la cual es consecuencia de la deshidratación grave secundaria a la diuresis osmótica inducida por el aumento sostenido de las cifras de glucemia, usualmente ≥ 600 mg/dl³.

La incidencia anual de EHH es de 1/1000 pacientes diabéticos y la mortalidad es de 5-20%^{3,7,8}. Al igual que en la CAD, el EHH se caracteriza por un aumento de las hormonas contrarreguladoras, pero con mayor grado de deshidratación que en la CAD y una hiperosmolaridad marcada.

Estos pacientes característicamente tienen concentraciones bajas de insulina aunque suficientes para inhibir la lipólisis y la cetogénesis, pero insuficientes para reducir la gluconeogénesis o permitir la captación periférica de glucosa¹⁵.

El EHH ocurre principalmente en pacientes con DM2, la cual es no conocida en un 30-40% de los pacientes. Los factores precipitantes son las infecciones, enfermedades cardiovasculares (infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca, embolismo pulmonar), fármacos (glucocorticoides, tiazidas, β bloqueantes), pacientes que dependen del cuidado de otras personas para la ingesta de agua, incumplimiento del tratamiento hipoglucemiante o un inadecuado monitoreo de la glucemia. Los síntomas y signos son propios de la hiperosmolaridad y la deshidratación marcada (poliuria con posterior oliguria, polidipsia, pérdida de peso, sequedad de mucosas, hipotensión arterial, confusión, letargia, entre otras manifestaciones). El compromiso del estado de consciencia se correlaciona con el grado de hiperosmolaridad (afasia, déficit motor y sensitivo, convulsiones y coma)^{1,8}. En la tabla III se detallan los criterios diagnósticos del EHH.

Tabla III. Criterios diagnósticos de EHH.

Glucemia (mg/dL)	>600
pH arterial	>7,30
Bicarbonato sérico (mEq/L)	>15
Osmolaridad plasmática efectiva (mOsm/L)	>320

Adaptado de las referencias ^{2,5,7,12}.**TRATAMIENTO**

I. HIDRATACIÓN: Se iniciará con SS 0,9%, 1000-1500 cc vía intravenosa en la primera hora. Según las condiciones hemodinámicas del paciente, se indicará hidratación de mantenimiento con 500 cc SS 0,9% en la segunda hora⁵. Si las concentraciones de sodio son ≥ 145 mEq/L posterior a la expansión, se considerará el uso de soluciones hipotónicas (solución 0,45% sin dextrosa) ⁷. El resto de los fluidos; dependerá del déficit de agua libre y es aproximadamente de 9 a 10 litro en estos paciente, y debe ser restituido en un periodo de 24 a 48 horas, a una tasa de infusión de 200 a 300 cc hora^{1,4,5,13}.

II. POTASIO: El objetivo terapéutico es mantener su concentración plasmática entre 3,5-5 mEq/L. Se recomienda su administración junto con la infusión de insulina a razón de 20 mEq/L, y se ajusta de acuerdo a las concentraciones séricas. Si la concentración es $< 3,5$ mEq/L, se debe administrar 40 mEq por cada litro de solución. Si el valor se encuentra entre 3,5 y 5 mEq/L se debe administrar 20-30 mEq^{1,3}.

III. INSULINA: La insulino terapia debe incluir un bolo intravenoso seguido de una infusión continua de insulina, ambos calculados a razón de 0,1 U/kg de peso de insulina cristalina^{3,19}. La infusión se prepara con 250 cc de SS 0,9% a la cual se le adicionan 50 unidades de insulina cristalina y se administra a razón de 0,1 U/kg/h. La glucemia debería disminuir un 10 %/hora ¹; la velocidad de infusión se debe duplicar si no hay el descenso esperado o disminuir a la mitad si el descenso es ≥ 70 mg/hora^{1,8}. Una vez que la glucemia ha disminuido a concentraciones ≤ 250 mg/dl debe cambiarse la SS 0,9% de mantenimiento por solución 0,45% con dextrosa, para evitar episodios de hipoglucemia que comprometa la vida del paciente ⁷.

SEGUIMIENTO Y CRITERIOS DE RESOLUCIÓN:

La evaluación clínica de los pacientes debe incluir la cuantificación de glucemia, electrolitos al menos cada dos horas. El objetivo terapéutico para la resolución del EHH es corregir la deshidratación y con ello obtener una osmolaridad plasmática efectiva < 320 mOsm/L, glucemia < 250 mg/dL y un adecuado nivel cognitivo¹, posterior a lo cual puede iniciarse la tolerancia oral⁵.

COMPLICACIONES

La mortalidad en estos pacientes suele ser del 21-24% de los casos. Entre las complicaciones más frecuentes se describen la hipoglucemia e hipokalemia, las cuales pueden evitarse mediante la observación estrecha y la reposición oportuna. En el 1% de los casos puede presentarse edema cerebral, paro lo cual se consideran como factores de riesgo la reposición excesiva de líquidos, el uso de soluciones hipotónicas y la disminución rápida de la glucemia. Entre otras complicaciones se encuentran la acidosis hiperclorémica y la trombosis venosa^{5,7,19}.

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

Yajaira Zerpa, Mariela Paoli-Valeri, Yajaira Briceño, Andrés Bermúdez, Lilia Uzcátegui, Mayela Guillén, Roald Gómez-Pérez, Marly Vielma, Jenny Rivera, Isabel Benítez, Miguel Sánchez, Marcos Lima, Yorgi Rincón, Víctor Gil, Magda Luna, José Zerpa, Miguel Aguirre, Yanire Mejía, Julio Pacheco, Yorly Guerrero, Yubriangel Reyes, Sonia Araujo, Gabriela Arata-Bellabarba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kitabchi AE, Razavi L. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA) and Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS) 2009 En: <http://www.endotext.org/diabetes/diabetes24/diabetesframe24.htm> 28/01/2012.
2. Charfen MA, Fernández-Frackelton M. Diabetic ketoacidosis. Emerg Med Clin N Am 2005; 23: 609–28.
3. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Statement American Diabetes Association. Diabetes

- Care 2009; 32: 1335-43.
4. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 725–51.
 5. Asociación Latinoamericana de Diabetes. ALAD. Guía de Diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Complicaciones agudas severas de la DM2. 2007; 39-42.
 6. McGill JB. Diabetes mellitus type 1. *The Washington Manual, Endocrinology*. 2d ed. 2009: 238-49.
 7. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2. Venezuela 2003: 75 – 86.
 8. Nugent BW. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23: 629–48.
 9. Kandel G, Aberman A. Selected developments in the understanding of diabetic ketoacidosis. *Can Med Assoc J*. 1983; 128: 392–397.
 10. Estopiñán V, Martínez JA. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la cetoacidosis diabética en el paciente adulto. *Endocrinol Nutr* 2006; 53 (Supl 2):14-6.
 11. Einsenbarth G, Polonsky K, Buse J. Diabetes mellitus tipo 1. En: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P. Williams Tratado de Endocrinología. Elsevier Saunders. Barcelona. España. 11ª edición. 2009. Capítulo 31. 1421-1425.
 12. Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 2007;83:79–86.
 13. Powers AC. Diabetes mellitus. En: Larry J, eds. *Harrison's Endocrinology*. Chapter 17. New York: Mc Graw-Hill; 2006: 283 – 331.
 14. Dhataria KK. Diabetic ketoacidosis. *BMJ* 2007;334:1284-5.
 15. Campistol JM. Capítulo 223: Alteraciones del metabolismo del potasio. En: Ferreras P, Rozman C, 15 eds. *Medicina interna*. Madrid:Elsevier; 2006: 1847-1852.
 16. Montagne B, Quellet J. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hiperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:324-330.
 17. Palmer B. Acid-Base and electrolyte teaching case. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hiperkalemia. *Am J Kidney Dis* 2010;56:387-393.
 18. Ziakas A, Basagiannis C, Stiliadis I. Pseudoinfarction pattern in a patient with hiperkalemia, diabetic ketoacidosis and normal coronary vessels: a case report. *J Med Case Reports* 2010, 4:115.
 19. Chaithongdi N, Subauste JS, Koch CA, Geraci SA. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies. *Hormones*. 2011;10:250-260.