

## CETOACIDOSIS DIABETICA

EFRAIN OLARTE RUEDA \*

### RESUMEN

La cetoacidosis diabética ocurre como consecuencia de profundos cambios en el metabolismo de la glucosa y de la formación de ácidos acetoacético e hidroxibutírico. El origen de los mismos es una marcada deficiencia de insulina asociada a una gran acumulación de glucagón. Constituye una grave emergencia médica pero con un adecuado tratamiento a base de Insulina en microdosis, solución salina Isotónica y juiciosa administración de potasio es posible revertir el proceso la mayoría de las veces. No obstante si se presentan complicaciones especialmente de tipo infeccioso la enfermedad se puede perpetuar y el pronóstico es grave: de 20 pacientes tratados en la Unidad de Cuidado Intensivo del hospital Universitario Ramón González Valencia entre Agosto de 1980 y Diciembre de 1989 fallecieron 13.

PALABRAS CLAVES: Cetogénesis, glucagón, Insulina, Neumonía, Infección.

### INTRODUCCION

La presente revisión pretende ser una metódica actualización sobre la cetoacidosis diabética. Se esbozan los cambios bioquímicos que se producen, sus manifestaciones clínicas y la forma en que se debe afrontar su tratamiento. Quiere además llamar la atención sobre la urgencia de identificar una infección -principalmente la bronconeumonía- como causa desencadenante o complicación de la misma.

La siguiente reseña histórica no sólo refiere en detalle la forma en que fue descubierta la insulina y su aplicación en un primer paciente afectado de diabetes, sino que bosqueja además la presentación clínica de la cetoacidosis diabética y de paso alerta sobre la complicación arriba mencionada que como se verá en el siguiente trabajo, con frecuencia resulta fatal.

El día 21 de Diciembre de 1921 un paciente llamado Leonard Thompson, quien tenía 13 años fue internado en el Hospital General de Toronto. Refería que dos años atrás había comenzado a presentar nicturia y pérdida progresiva de peso; el examen reveló un paciente enflaquecido que pesaba 29 Kgr. Una glicemia que se le tomó, reportó 560 mgs. %.

Días más tarde el cirujano ortopedista Frederick G. Banting y un estudiante de medicina Charles H. Best asesorados por el Profesor de fisiología JR MacCleod lograron preparar un extracto pancreático que disminuía los niveles sanguíneos de glucosa cuando lo inyectaban en perros de experimentación.

Como Banting y Best no estaban autorizados para trabajar en el hospital se valieron del médico interno Dr. Jeffrey quien inyectó a Thompson 7.5 cc del llamado "Suero MacCleod" el día 11 de Enero de 1922. La glicemia del paciente cayó de 470 mgs.% a 320 mgs.% en las siguientes seis horas.

\* Profesor Asistente Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud UIS. Apartado aéreo 678, Bucaramanga.

Como no se disponía de más extracto, el tratamiento continuó a base de dieta hipoglúcida; pero más tarde el bioquímico Dr. Collip logró purificar el "Suero MacCleod" y el 23 de enero inyectó 5 cc en el abdomen del paciente y luego 10 cc en dos ocasiones. Su glicemia bajó de 500 mgs.% a 120 mgs.%; al día siguiente, luego de otras inyecciones una nueva glicemia reportó 100 mgs.%.

Leonard Thompson continuó recibiendo el "Suero Collip" durante diez días obteniendo marcada mejoría. Finalmente fue dado de alta el 21 de Mayo y a partir de entonces llevó una vida relativamente normal con un tratamiento a base de Insulina.

13 años más tarde, el 25 de Abril de 1935, fue internado en el hospital de Toronto en estado de cetoacidosis: presentaba vómito, poliuria, polipnea y somnolencia. Los exámenes de laboratorio revelaron: glucosa: 286 mgs.%, Cetonemia + + +, Cetonuria + +, 13.400 leucocitos. Se le inició tratamiento con Insulina 40 U cada 4 horas, pero no obtuvo mejoría.

Tres días después murió; una última glicemia reportó 49 mgs.%. Los hallazgos de autopsia evidenciaron una Bronconeumonía por Estafilococo. Leonard Thompson fue el primer paciente en el mundo que fue tratado con Insulina (1).

## CAMBIOS METABOLICOS

La cetoacidosis provoca dos alteraciones fundamentales: 1) Una exagerada producción de glucosa que ocasiona diuresis osmótica, severa deshidratación e hipovolemia. 2) Una acelerada producción de cuerpos cetónicos que son los responsables de la acidosis (2).

glucosa: La primera causa de la sobreproducción de la glucosa es un incremento en la relación glucagón/Insulina en el sistema venoso porta: algunos trabajos han demostrado cómo la administración de somatostatina -hormona que bloquea la liberación de glucagón- en pacientes diabéticos a quienes se ha suspendido la aplicación de Insulina, logra inducir en ellos un marcado descenso de su hiperglicemia (4).

El glucagón estimula la síntesis de glucosa sérica provocando una disminución en los niveles hepáticos de fructosa 2,6 difosfato, un importante intermediario que estimula la glicólisis mediante la activación de la

fosfo fructoquinasa y a su vez bloquea la gluconeogénesis inhibiendo la fructosa difosfatasa. El resultado final es una gran producción de glucosa que no es utilizada debido a la escasa o ninguna cantidad de Insulina circulante (3-5).

Además del glucagón otras hormonas parecen influir en la sobreproducción de glucosa: las catecolaminas, el cortisol y la hormona de crecimiento (3). Se presume que ciertos fenómenos fisiopatológicos interrecurrentes como la infección o el stress causarían el aumento de estas hormonas (3). Algunos autores postulan además que en los estados cetoacidóticos se produciría una exagerada sensibilidad a los efectos del glucagón, la adrenalina y el cortisol (6).

## CETOGENESIS

La elevada concentración de acetoacetato e hidroxibutirato en el plasma de pacientes con cetoacidosis se debe a la movilización de los ácidos grasos de los depósitos de tejido adiposo (7).

Algunos estudios han sugerido que este fenómeno es fundamentalmente inducido por la deficiencia de Insulina (7). Los ácidos grasos son transportados al hígado y allí son inmediatamente esterificados a la forma de coenzyma A (CoA). Como la CoA no cruza la membrana mitocondrial, la acil carnitina transferasa I trans-esterifica la CoA grasa a acil carnitina grasa que atraviesa la membrana. La reacción inversa ocurre por acción de la acil carnitina transferasa II. El producto, la acil CoA grasa entra entonces en la vía betaoxidativa para formar acetil coenzyma A (ACoA) que luego es utilizada para formar acetoacetato e hidroxibutirato (3).

El exceso de glucagón activa la cetogénesis por dos vías: primero incrementando los niveles hepáticos de carnitina y en segundo lugar provocando una caída rápida en los niveles de la malonil CoA hepática que es un potente inhibidor competitivo de la acil carnitina transferasa I (3-5).

### 1.1 CLINICA

La cetoacidosis es una grave emergencia médica. Su tasa de mortalidad fluctúa entre el 6 y el 10% (8). No obstante puede ser mucho más alta si está asociada a severas complicaciones que ameriten su tratamiento

en las Unidades de Cuidado Intensivo (8-9). Al respecto vale la pena anotar que de 20 pacientes que fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Universitario Ramón González Valencia entre Agosto de 1980 y Diciembre de 1989, fallecieron 13 (65%) (Tabla 1).

Tabla 1. Complicaciones en 20 pacientes con cetoacidosis hospitalizados en la UCI del H.U.R.G.V.

COMPLICACIONES	No. PACIENTES	MUERTES
Neumonía	9	6
Sepsis	2	2
Celulitis	2	2
A C V	2	2
Meningitis	1	1

Las dos causas más frecuentes en el desarrollo de la cetoacidosis son la interrupción del tratamiento con Insulina en aquellos pacientes que son insulino-dependientes y la infección (8-9). De los 20 pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Universitario Ramón González Valencia, nueve habían abandonado el tratamiento con Insulina pero un número sustancial - 11 pacientes -no referían antecedentes previos de diabetes y la cetoacidosis fue el evento inicial de la enfermedad. Seis de ellos presentaban bronconeumonía al ingreso, dos celulitis y uno meningitis. Además otros dos sufrían pancreatitis aguda.

Los pacientes suelen presentar poliuria, polidipsia y vómito. Algunos se quejan de dolor abdominal. Al examen evidencian deshidratación severa, trastornos del sensorio y respiración de Kussmaul. Es típico además su aliento a manzanas (acetonas) (9). Solamente un 10% de los pacientes presentaban verdadero coma y es más frecuente en niños. Se ha sugerido que la disminución en la perfusión cerebral es la causa determinante del mismo (10). La infección a menudo cursa sin hipertemia pero una temperatura mayor de 38 grados es siempre muy sugestiva de infección (9).

## LABORATORIO

Aunque el promedio en la concentración de la glucosa sanguínea suele ser de 500 mgs % este puede variar de un rango cercano al normal hasta grandes valores característicos del coma hiperosmolar (7). El prome-

dio de la glicemia en los 20 pacientes cetoacidóticos hospitalizados en la UCI del H.U.R.G.V. fue de 562 mgs %. Sólo uno de ellos alcanzó la cifra de 1.040 mgs %.

Como la producción hepática de glucosa en estos pacientes es muy grande se puede pensar que el grado de hiperglicemia se relaciona directamente con la severidad de la depleción de volumen: Algunos autores piensan que los niveles de glucosa llegan a ser muy altos sólo cuando la volemia ha caído tanto que disminuye el flujo urinario y la capacidad de excretar glucosa (2). Otros han demostrado caídas dramáticas en la glicemia de pacientes tratados sin Insulina, únicamente con líquidos (11).

La acidosis metabólica es debida fundamentalmente a la acumulación en el plasma de ácidos acetoacético e hidroxibutírico de modo que los niveles de acetona suelen ser muy altos (7).

Los niveles de sodio por lo regular son bajos porque la glucosa en ausencia de Insulina es osmóticamente activa a través de la membrana celular. Se produce entonces un flujo de agua hacia el espacio extracelular que diluye el sodio. Hiponatremias muy severas del rango de 1200 mgs/lit son debidas con frecuencia a estados de hipertrigliceridemia (2).

Las concentraciones iniciales del potasio suelen ser altas por efecto de la acidosis metabólica (12).

La única anormalidad importante en el cuadro hemático es la leucocitosis. Incluso pueden presentarse reacciones leucemoides sin que ello necesariamente implique la presencia de una infección (2).

## 1.2 TRATAMIENTO

Todo paciente en estado de cetoacidosis es un enfermo grave y requiere tratamiento de emergencia.

Su manejo debe considerar los siguientes puntos:

- Aplicación de Insulina
- Hidratación
- Administración de potasio
- Administración de bicarbonato
- Tratamiento de la infección u otras complicaciones (13-14).

### 1.3 INSULINA

La Insulina es definitiva en el tratamiento del paciente cetoacidótico por las siguientes razones:

- Disminuye los niveles plasmáticos del glucagón.
- Contrarresta los efectos del glucagón en el hígado.
- Inhibe la liberación de los ácidos grasos de los depósitos periféricos
- Acelera la utilización de la glucosa por parte de los tejidos blancos (2).

Hoyse preconiza el empleo de las microdosis. Algunos estudios han demostrado su eficacia para revertir el estado cetoacidótico con riesgo mínimo de inducir hipoglicemia e hipokalemia (16). Se acostumbra a aplicar 20 a 40 unidades como dosis inicial y luego se continúa con 10 unidades cada hora por infusión continua. Si no se produce un descenso en el nivel de los cuerpos cetónicos o un aumento del PH después de 3 a 4 horas de iniciada la terapia se deben aplicar grandes dosis de Insulina en presunción de que existe algún grado de resistencia a la misma (15-16).

La vida media de la Insulina en el lugar de la inyección es de dos horas por vía subcutánea. Por vía venosa la vida media es de 4 a 5 minutos: Esta notable diferencia hace que algunos autores prefieran la vía venosa. Se evita así que una mala perfusión por el colapso vascular impida la adecuada absorción de Insulina cuando se administra por vía subcutánea o muscular (17).

La efectividad del tratamiento con Insulina se mide por la depuración de los cuerpos cetónicos tanto en orina como en sangre: la persistencia de los mismos indica que el hígado aún los está produciendo y la acidosis puede volverse recurrente si alguna complicación induce la movilización de los ácidos grasos de los depósitos de tejido adiposo (2).

Como los niveles de glucosa en el plasma caen casi invariablemente antes de ser revertida la cetogénesis, se debe administrar glucosa una vez que los niveles de la misma caigan por debajo de 250 mg%; No se debe suspender la aplicación de la Insulina simplemente por que la glicemia ha descendido a un rango próximo al normal (2).

### 1.4 LIQUIDOS

La sobreproducción de glucosa y la consecuente diure-

sis osmótica son las responsables de la intensa deshidratación e hipovolemia que caracterizan el estado cetoacidótico (13-14).

El déficit de líquidos suele fluctuar entre los tres y los cinco litros. Se prefiere iniciar el tratamiento con solución salina isotónica a razón de un litro por hora durante las primeras tres horas. Luego, dependiendo de la respuesta clínica y del gasto urinario se podrá infundir a un ritmo menor. Si llegare a sobrevenir hipernatremia deberá aplicarse entonces solución salina hipotónica (13).

### 1.5 POTASIO

Las concentraciones séricas del potasio son altas por lo regular como consecuencia del desplazamiento de este catión del espacio intra al extracelular debido a la acidosis grave. La aplicación del mismo sólo será necesaria dos a tres horas después de iniciado el tratamiento cuando la regresión de la acidosis y la acción de la Insulina provoquen el desplazamiento del potasio hacia el espacio intracelular (12).

No obstante si las concentraciones iniciales son normales o bajas su reemplazo deberá iniciarse de inmediato: se trata de evitar arritmias cardíacas graves originadas en una brusca caída del potasio una vez se ha iniciado el tratamiento para contrarrestar la acidosis y la hiperglicemia (12).

### 1.6 BICARBONATO

El uso del bicarbonato en pacientes con cetoacidosis severa ha sido muy controvertido (18). Algunos autores han preconizado su aplicación argumentando que mejora la función miocárdica, eleva el umbral de fibrilación ventricular y reduce el período de recuperación del coma (19). Otros por el contrario aducen serias desventajas al usarlo como la hipokalemia (20), acidosis paradójica del líquido cefaloraquídeo e hipoxia cerebral (21) y disfunción cerebral (22). Hay quienes recomiendan su aplicación sólo cuando la acidosis es muy severa (PH menor de 7) (2).

En un estudio que comprendió 78 pacientes y 95 episodios de cetoacidosis severa (PH menor de 7.1 y cuerpos cetónicos tres cruces o más) no se encontró ninguna diferencia con respecto a los niveles de glucosa y bicarbonato plasmáticos, PH sanguíneo y estado de con-

ciencia entre aquellos pacientes que fueron tratados con bicarbonato y aquellos que no (18).

## 1.7 COMPLICACIONES

### INFECCION

La infección es la causa documentada más frecuentemente asociada a la cetoacidosis diabética (13). Aquellos pacientes que desarrollan tal estado padecen defectos en la función de sus neutrófilos tales como la quimiotaxis (23), la adhesión al endotelio y la fagocitosis (24).

Suelen por lo tanto ser víctimas de neumonías severas, septicemias o pielonefritis (8). Las bacterias que causan infección pulmonar son inoculadas en el tracto respiratorio por cuatro mecanismos:

- Inhalación de organismos aéreos
- Aspiración del contenido orofaríngeo
- Directa extensión de sitios contiguos
- Siembra hematológica

La forma habitual como los diabéticos desarrollan neumonías es la aspiración endógena. Klebsiella, E Coli y Enterobacter son los gérmenes que con más frecuencia se hallan colonizando la faringe de tales pacientes (25). En una serie de 112 pacientes diabéticos vistos en la clínica Joslin las neumonías causadas por el estafilococo o la klebsiella fueron las complicaciones más frecuentes (26). Del mismo modo la neumonía fue la complicación más frecuente en 20 pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Universitario Ramón González Valencia (Tabla 1).

Seis pacientes presentaron neumonía a su ingreso al hospital y en otros tres la misma se desarrolló luego de varios días de hospitalización. El estudio del esputo o del aspirado traqueobronquial evidenció estafilococo en cuatro de ellos y Klebsiella en dos. Sólo sobrevivieron tres de los pacientes.

### SHOCK

Se produce por el estado de profunda hipovolemia sumado a la severa hipotensión que puede desencadenar la acidosis metabólica. Regularmente cede con una adecuada hidratación y la aplicación de bicarbonato. Si llegare a persistir a pesar del tratamiento se

debe sospechar una septicemia o un infarto agudo del miocardio (2).

### TROMBOSIS VASCULAR

En la cetoacidosis se produce un estado de hipercoagulabilidad inducido por la deshidratación severa, el bajo gasto cardíaco, el aumento de factor VIII de la coagulación y la disminución de la antitrombina III. Todos estos factores y la arterosclerosis subyacente que padecen muchos diabéticos predisponen al desarrollo de trombosis cerebrales que por lo general se presentan horas o días después de iniciado el tratamiento (27).

### EDEMA CEREBRAL

Es una complicación inesperada que presentan los niños y pacientes jóvenes que se hallan en aparente estado de recuperación: Cuando la hiperglicemia ha sido controlada, la circulación restablecida y la acidosis parcialmente corregida. Se produce de pronto un rápido empeoramiento en el estado del paciente que progresa rápidamente al coma. Su mortalidad se calcula en 90% (28). La causa es desconocida. Algunos autores postulan que obedece a un desequilibrio osmótico causado por la acumulación de polioles (sorbitol - Xylitol - dulcitol) (29). Otros especulan que se produce por la administración de bicarbonato induciendo una acidosis paradójica del líquido cefaloraquídeo que podría ocasionar hipoxia cerebral y el consiguiente edema (21).

## SUMMARY

Diabetic ketoacidosis occurs as a consequence of profound changes in glucose metabolism with the formation of acetoacetic and hydroxybutyric acids, originated in severe insulin depletion associated with accumulation of glucagon. It is a very serious medical emergency, but if appropriately treated with microdoses of insulin, normal saline solution and rigorous controlled administration of potassium, it is possible to revert the process in a great majority of cases; but if there is any complications, mainly of the infectious type, its prognosis is poor: thirteen out of twenty patients treated at the Intensive Care Unit (ICU) of the Ramon Gonzalez Valencia University Hospital between august 1980 and December 1989, died from this sequence of events in diabetic ketoacidosis.

KEY WORDS: Glucagon, Ketoacidosis, Insulin, Infection.

## REFERENCIAS

1. BURROW et al. A case of diabetes mellitus. *N. Engl J med* 1982; 306: 340-3.
2. FOSTER D. et al. The metabolic derangements and treatment of Diabetic Ketoacidosis. *N. Engl Med* 1983; 309: 159-69.
3. ALBERTI K. et al. Role of glucagon and other hormones in development of diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1975 1: 1.307-11.
4. GERICH J. E. et al. Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin: evidence for an essential role of glucagon. *N. Eng J. Med.* 1975 292: 985-9.
5. UNGER RH et al. Glucagon and the A cell. *Physiology and Pathophysiology.* *N Engl J Med* 1981; 304: 1.518-24.
6. SHAMOON H. et al. Altered responsiveness to cortisol, epinephrine and glucagon in insuline infused juvenile - onset diabetics: a mechanism for diabetic inestability. *Diabetes*: 1980; 29: 284-91.
7. MILES JM et al. Effects of acute insulin deficiency on glucose and ketone body turnover in man: evidence for the primary of over production of glucose and ketone bodies in the genesis of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1980; 29: 926-30.
8. JOHNSON DD et al. Diabetic ketoacidosis in a community based population. *Mayo clin proc* 1980; 55: 83-8.
9. COHEN As et al. Diabetic Acidosis. An evaluation of the cause. Course and therapy of 73 cases. *Ann Intern Med* 1960; 52: 55-86.
10. BEIGELMAN PM et al. Severe diabetic ketoacidosis (diabetic "coma") 482 episodes in 257 patients. Experience of three years. *Diabetes* 1971; 20: 450-500.
11. WALDHAUSW et al. Severe Hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and glucose concentration. *Diabetes* 1979; 28: 577-84.
12. BEIGELMAN PM et al. Potassium in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med.* 1973; 54: 119-84.
13. KREINBERG R A. et al. Diabetic ketoacidosis. New concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann interm Med* 1978 -88: 681-95.
14. LEVIENE SN et al. Treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch Inter Med* 1976; 84: 633-38.
15. MADISON LL. et al. Low - dose insulin - a plea for caution. *N. Engl J Med* 1976; 294: 393-4.
16. PADILLA AJ et al. "Low - dose" Versus "Highdose" insulin regimen in the management of uncontrolled diabetes: a survey. *Am J Med* 1977; 63: 843-8.
17. SOLER NG et al. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1975; 2: 1.225-4.
18. ERIC LEVERT et al. Sodium bicarbonate therapy in severe Diabetic ketoacidosis. *Am. J Med.* 1983; 75: 263-71.
19. Addis GJ et al. Bicarbonate therapy in diabetic acidosis. *Lancet* 1964; 2: 223-35.
20. Zimmet PZ et al. Acid production in diabetic acidosis: a more rational approach to alkali replacement. *Br Med. J* 1970; 3: 610-12.
21. BUREAUMA et al. Cerebral Hipoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatric* 1980; 6: 968-973.
22. POSNER JB et al. Spinal Fluid Ph neurologic Symptoms. *N Engl J Med* 1967; 277: 605-13.
23. MOWAT AG et al. Chemotaxis of poly-morphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1971; 284: 621.
24. BAGDADE J D et al. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974; 23: 9.
25. VALENTI WM et al. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gram negative bacilli in the aged. *N Engl J Med* 298; 1108-1111. 1978.
26. Case records of the Massachusetts General Hospital (case 36 1987) *N Eng J Med* 1987; 317: 614-624.
27. TIMPERLEY WR et al. Cerebral intravascular coagulation in diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1974; 1: 952-6.
28. ELLIOT J Crane et al. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N. Eng J Med* 1985; 312: 1147-51.
29. PROCKOP LD et al. Hyperglycemia, polyo accumulation and increased intracranial pressure. *Arch Neurol* 1971; 25: 136-40.