

# CETOACIDOSIS DIABÉTICA: ASPECTOS GENERALES Y NUEVOS CONCEPTOS TERAPÉUTICOS

*Dr. Milton A. González N.*

## PRIMERA PARTE

### CONSIDERACIONES GENERALES

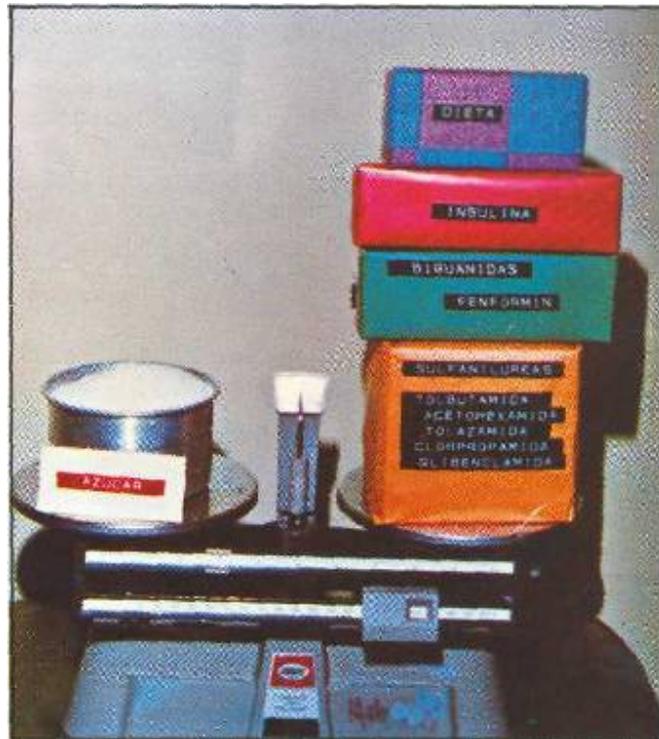
Un hecho bien conocido por el médico es que la cetoacidosis diabética es una situación de urgencia que requiere diagnóstico precoz y tratamiento oportuno y adecuado. (4,5).

La cetoacidosis es resultado del desequilibrio que ocurre entre la insulina, hormona preponderantemente anabólica, y las hormonas esencialmente catabólicas (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento). Este desequilibrio conduce a serias alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas (1,2,4).

Hasta hace poco se había sostenido que en los estadios iniciales de la cetoacidosis sólo existía déficit de insulina sin cambios sustanciales en el resto de las hormonas catabólicas

mencionadas (1). Actualmente sabemos que en el estadio inicial de la cetoacidosis diabética ocurren dos cambios hormonales fundamentales:

- 1.- Deficiencia absoluta o relativa de insulina debido a:
  - Falla en la producción endógena de insulina efi-



caz, en una persona que desconoce su diabetes. Aporte inadecuado de insulina exógena en el diabético insulino-dependiente ;

Aumento de los requerimientos insulínicos debidos a factores asociados a stress (trauma, infección)

Tegucigalpa, D.C.  
Honduras, C. A.

y que podría atribuirse a secreción aumentada de hormonas antagonicas a la insulina. (4).

- Gerich demostró que en las primeras etapas de deficiencia insulínica ocurre un aumento absoluto o relativo de la concentración de glucagón en el plasma, el cual se asocia a un incremento en la concentración plasmática de cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres y glucosa. (1,5).

De aquí la tesis que el glucagón juega un papel importante en las primeras etapas del desarrollo de la cetoacidosis, cuando la falta de insulina es absoluta y el glucagón puede alcanzar - concentraciones de 400 p.g./litro, es decir, cuatro veces su valor normal. (5). El cuadro clínico de la cetoacidosis no puede explicarse únicamente por las alteraciones del glucagón, aunque hay quienes afirman que sin glucagón no se produce cetogénesis ni acidosis (2,5).

De acuerdo con McGarry y Foster (2) no son los valores absolutos elevados o disminuidos de una u otra hormona lo que produce las manifestaciones clínicas de la cetoacidosis, sino que el incremento en la relación glucagón/insulina (teoría bihormonal) lo que estimula el potencial cetogénico hepático y con ello la mayor producción de cuerpos cetónicos (2). Se desconoce la causa exacta del aumento de la relación glucagón/insulina aunque algunos autores consideran que la misma insulinopenia es la causa de la hiperglucagone-

mia a través de una mayor producción de AMP cíclico por las células alfa (5). Actualmente se ha demostrado la presencia de somatostatina (factor inhibidor de la liberación de somatotrofina, SRIF) en las células delta del páncreas, la cual inhibe la secreción de glucagón, de tal manera que también se piensa que pudiera existir una alteración a nivel de estas células, con lo cual se tendría que hablar de una teoría trihormonal, y no bihormonal, en la patogenia de la cetoacidosis. Esto estaría de acuerdo con la teoría poligenética multifactorial sobre el origen de la diabetes.

Ahora bien, todos los estados cetósicos, fisiológicos (ayuno) o patológicos, se caracterizan por una deficiencia absoluta o relativa de insulina, la cual produce disminución de la utilización periférica de glucosa que frena la lipogénesis a nivel del adipocito. Queda como vía alternativa la activación (insulinopriva) de la lipasa tisular para la movilización de ácidos grasos desde los tejidos periféricos hacia el hígado, donde son necesarios para la síntesis de triglicéridos endógenos, (2, 4,5).

Esta alta concentración de ácidos grasos plasmáticos es captada por el hígado donde pueden seguir el camino de la reesterificación con alfa-glicerofosfato y formar triglicéridos; o bien, seguir la vía i mitocondrial para formar acetil-CoA. (5).

Volviendo a la teoría bihormonal, el aumento del glucagón activaría la segunda vía hepática mencionada y por tan-

to, en estas condiciones se elevaría la relación glucagón/insulina para activar la beta oxidación de los ácidos grasos (2,5). Normalmente, esta oxidación grasa termina con la producción de acetil Co-A, el cual ingresa al ciclo de Krebs donde se une con el ácido oxaloacético incremento así la producción de ATP, el cual a su vez frena la actividad de la cítrico-sintetasa acumulándose el exceso de Acetil-Co-A. Además se produce una dificultad adicional en la oxidación por la disminución del ácido oxálico ya que su síntesis a partir del ácido málico se bloquea al aumentar la relación NADH/NAD por la oxidación de los ácidos grasos.

El aumento de Acetil-CoA da lugar a la unión de dos de sus moléculas para formar acetoacetil-CoA y luego ácido acetoacético libre, el que por acción de la deshidrogenasa correspondiente da lugar a la formación de Beta-hidroxi-butarato. Finalmente la acetona se forma por descarboxilación espontánea del anterior. Estos tres cuerpos cetónicos pasan a la sangre provocando acidosis metabólica.

En el hígado tampoco hay paso de glucosa al hepatocito, pero a diferencia del adipocito, en su interior se genera fuerza debido a la acentuada glucogenólisis y a la neoglucogénesis que se lleva a cabo a partir de aminoácidos glucogénicos (alanina, fenilalanina, glicina y valina). Si bien es cierto que estos dos fenómenos hiperglicemiantes se deben a déficit de insulina, en la actualidad se piensa que también son mediados por la hiperglucagonemia. Este último concepto también se

utiliza para explicar (en parte al menos), el por qué en el coma diabético la glicemia sigue subiendo aún en ausencia de ingesta de alimentos. También se piensa que esta falta de frenación del glucagón ante la hiperglicemia sea debida a glucorreceptores alfa defectuosos (sordera de células alfa) (5), o a déficit funcional o cuantitativo de somatostatina.

Para finalizar, mencionaremos también que en el músculo esquelético, por falta de utilización de glucosa, tampoco hay síntesis de glucógeno muscular, en lugar, hay degradación proteica con liberación al torrente circulatorio de aminoácidos (5). Además, el músculo esquelético es un gran consumidor de cuerpos cetónicos a través de sistemas enzimáticos especiales que le permiten obtener energía a partir de aquellos, y mientras la producción hepática no sobrepase la capacidad muscular (alrededor de 70 mg/o) se evita la cetonemia clínica, aunque una vez sobrepasado este mecanismo de defensa se desarrolla el cuadro sintomático.

Si se considera que la cetonemia normal es de 1 a 2 mg/o y el músculo consume hasta 70 mg/o se deduce que existe un amplio margen de seguridad antes del inicio de los síntomas (este período sería el que se conoce como cetosis química). Además, vale la pena mencionar que para que se alcance el nivel crítico que sobrepasa la capacidad periférica de consumo de cuerpos cetónicos, deben pasar varios días. De esto se deduce que el enfermo podría reconocer sus, síntomas y que, teóricamente

el coma cetoacidótico podría prevenirse.

En términos generales se puede inferir que el estado cetótico es la expresión clínica del aumento de los ácidos grasos circulantes, causado por déficit de insulina (primer requisito para la producción de cetoacidosis según la teoría de McGarry y Foster) y del aumento de la capacidad cetogénica del hígado (segundo requisito de McGarry y Foster).

Por último, no debe olvidarse que dentro de la patogenia de la cetoacidosis, además de estas alteraciones hormonales mencionadas, intervienen la severa deshidratación la hiperosmolaridad plasmática, los trastornos del potasio y del sodio y la severa acidosis metabólica, recordando que no todas las hiperglicemias son acidóticas (coma hiperosmolar) ni todas las cetoacidosis son diabéticas (acidosis alcohólica, láctica). (1,2,3,4).

#### HALLAZGOS CLÍNICOS.

La sospecha de un coma diabético surge ante un paciente gravemente enfermo, cuyo deterioro clínico no se ha desarrollado en forma aguda, sino que en forma paulatina, (4,5).

Los signos y síntomas de la cetoacidosis diabética son conocidos. En primer lugar, figuran los síntomas de descompensación: poliuria y polidipsia fuera de lo habitual, seguidas de acentuada deshidratación, que en etapas muy avanzadas puede conducir a un estado de oliguria (1,5) y/o un estado de intensa hipo-

volemia. (12). La deshidratación que suele ser del orden de 5 a 6 litros se evalúa con mayor facilidad en piel y mucosas. (5). En forma concomitante existen pérdidas variables de electrolitos plasmáticos: 500 mmoles de sodio (500 mEq), 350 mmoles de potasio (300-1,000 mEq), 50 a 100 mmoles del calcio y fosfato (150-300 mEq), 25 a 50 mmoles de magnesio (50-100 mEq), además de un déficit teórico de 300 a 500 mmoles de base (300-500 mEq). (1).

La acidosis metabólica es la causa directa de la respiración acidótica polipneica de Kussmaul y del aliento cetónico (5,11,12). El enfermo cetoacidótico también presenta síntomas gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómitos (4,5) además de gastroestasia e íleo. (1) La explicación de estos síntomas no es clara aunque se piensa que pueden ser debidos al déficit intracelular de potasio y/o magnesio. (1) El dolor abdominal que suele presentarse con alguna frecuencia, sobre todo en niños, no tiene explicación aparente, aunque se supone que se debe a distensión de la pared abdominal como resultado del secuestro de líquidos en ella (1,5) lo que también contribuye a la deshidratación.

Es usual encontrar compromiso de conciencia, el cual varía desde la obnubilación hasta el coma profundo, (5,12) Grado 0: despierto; Grado 1: somnolencia; Grado 2: comatoso con respuesta a estímulos dolorosos; Grado 3: comatoso sin respuesta a estímulos dolorosos (6,7). La causa del coma es difícil de

explicar, y se sabe que no existe buena correlación con la concentración de glucosa, cuerpos cetónicos, hidrogeniones o electrolitos plasmáticos. Se ha observado mejor correlación entre la osmolaridad del plasma y el estado de conciencia, aunque esto no necesariamente implica que la osmolaridad aumentada sea la causa de la depresión del estado de conciencia. (1) Actualmente se sostiene que el compromiso de conciencia es debido básicamente a la deshidratación neuronal y no a la acidosis metabólica como se pensó en un tiempo. (5)

Un signo de importancia que debe ser buscado es la hipotermia o normotermia inapropiada. (1,4,5,12) La hipotermia severa es rara y la hipertermia importante se aprecia con más frecuencia en el coma hiperosmolar. (1) Se ha observado que en los cetoacidóticos infectados y en los no infectados, la hipotermia no tiene comportamiento estadísticamente significativo. La explicación de estas alteraciones de la temperatura probablemente radica en la vasodilatación periférica que suele ocurrir en los estados de acidosis. (4,5)

Finalmente, además de todas estas características clínicas se deben buscar uno o más síntomas o signos de enfermedad o trastorno subyacente, que actuó como factor desencadenante de la descompensación metabólica que a la postre es la que conduce a la cetoacidosis diabética. Por lo general, estas causas desencadenantes tienen como factor común el stress. (12) Los diferentes trabajos revisados coinciden en gran medida con las mismas

causas precipitantes del coma cetoacidótico.

Las infecciones son los factores que con mayor facilidad conducen a la cetoacidosis diabética grave. Entre las más frecuentes figuran las infecciones del aparato gastrointestinal, del tracto urinario (desde balanitis por fimosis hasta pielitis aguda), e infecciones del aparato respiratorio (bronquitis y neumonías); siguen las infecciones vulvovaginales, las sepsis de miembros inferiores (celulitis, absesos, gangrena), infecciones virales no identificadas, hepatitis viral y finalmente la meningitis, empiema y pericarditis, con una incidencia en conjunto muy baja. (9)

#### DIAGNOSTICO.

Una vez sospechado y fundamentado en hechos clínicos, debe confirmarse por el laboratorio, considerando perentorio la hospitalización, de ser posible en una unidad de cuidados intensivos. (5,6,10,12) Al momento del ingreso deben practicarse de urgencia los siguientes exámenes: (4,5,8,9,7,11,13).

- Glicemia
- Cetonemia
- Glucosuria
- Hemograma
- Electrolitos plasmáticos
- Cetonuria

- BUN
- Gases arteriales
- E.C.G.

En algunos estudios se analizaron otros parámetros para documentar más el diagnóstico:

creatinina y proteínas plasmáticas, (6,11) piruvato, (8) lactato, (8,9) ácidos grasos libres y glicerol, (7,9) y en individuos que no habían recibido nunca antes insulina se determinó esta hormona mediante inmunoensayo usando la técnica del doble anticuerpo. (8,9)

De los análisis efectuados se usaron algunos criterios (además de la clínica) para incluir a los enfermos dentro del esquema de cetoacidosis:

- Glicemia mayor de 3.0. gramos/litro. (4,7,8,9,10,11,13)
- Cetonemia positiva en una dilución 1:2 (método semicuantitativo). (4,5,7,8)
- Cetonemia mayor de 100 mg/o. (5)
- Glucosuria tres a cuatro cruces (semicuantitativo). (4)
- Cetonuria positiva (semicuantitativo). (4)
- Cetonuria positiva (semicuantitativo). (5)
- pH menor de 7.3. (4,7,8,9)
- Bicarbonato sérico menor de 15mEq/l (8)
  - a) CO<sub>2</sub>: 9 a 14 mEq/l, Acidosis severa. (7,10,11,13)
  - b) CO: menor de 9 mEq/l, coma. (7,10,11,13)

De los electrolitos plasmáticos las alteraciones que requieren mayor atención son las del potasio. Aunque la mayoría de enfermos pueden presentarse con una potasemia normal o levemente aumentada, ésta debe vigilarse en forma estrecha, sobre todo en aquel grupo de pacientes que al momento del ingreso tienen un potasio menor o igual a 3.6 mEq/l, (10,11) Usualmente no se aprecian mayores alteraciones en el sodio.