



CONFERENCIAS / Urgencias - Cuidados Intensivos

Tratamiento de urgencia de la Cetoacidosis Diabética **Linda Barton**

La cetoacidosis diabética (DKA) es una complicación peligrosa de la diabetes mellitus caracterizada por la presencia de concentraciones anormalmente elevadas de cuerpos cetónicos en los tejidos corporales y líquidos de los pacientes con diabetes. Los factores responsables del favorecimiento de la cetogénesis con el déficit de insulina, el incremento de las hormonas diabetogénicas (glucagón, catecolaminas, cortisol, hormona del crecimiento), ayuno y deshidratación. En el manejo de la DKA es importante buscar la causa subyacente que contribuye a la producción de hormonas contrarreguladoras y, se es posible, tratarla.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele sospecharse por la historia y hallazgos de la exploración física, sobre todo en los pacientes en los que se ha diagnosticado una diabetes previamente. Los signos comunes en la presentación son la PU/PD, pérdida de peso, anorexia y deshidratación. No obstante, en muchos pacientes se diagnostica la diabetes mellitus y la DKA de forma concurrente. En un reciente estudio retrospectivo de 127 perros con DKA, el 65% había recibido el diagnóstico de DKA en el momento del diagnóstico inicial de la diabetes¹. El diagnóstico se confirma demostrando la presencia de hiperglicemia, glucosuria, cetonuria y acidosis metabólica.

TRATAMIENTO

El manejo satisfactorio de los pacientes en estado crítico por DKA debería centrarse en:

1. Sustitución de los déficits de líquidos y anomalías electrolíticas
2. Eliminar las cetonas
3. Control de la hiperglicemia
4. Identificar la causa subyacente mientras se realizan los 3 primeros puntos

Los datos iniciales deberían incluir el hematocrito / sólidos totales, gas en sangre venosa, hemograma, perfil bioquímico, urianálisis y cultivo urinario. Tras la estabilización inicial, deberían realizarse radiografías abdominales y torácicas y/o ecografías abdominales en la búsqueda de enfermedades concurrentes.

Líquidos y electrolitos

En caso de haber hipoperfusión, debería corregirse inmediatamente con bolos de cristaloides y/o coloides. Tras la corrección de la hipoperfusión, el resto del déficit estimado por deshidratación debería reemplazarse en las siguientes 24 horas además del líquido de mantenimiento. Deberían tenerse en cuenta las pérdidas continuadas de líquido por la diuresis osmótica inducida por la hiperglicemia. Pueden utilizarse las mediciones seriadas del peso del animal para hacer un seguimiento de la fluidoterapia. El suero fisiológico es el que suele estar recomendado en la literatura, independientemente del nivel de sodio porque los pacientes cetoacidóticos suelen estar faltos de sodio. La acidez del NaCl al 0,9% puede ser poco deseable para estos pacientes. Plasmalyte o Normosol-R son dos primeras elecciones razonables puesto que la cantidad de sodio difieren muy poco y tienen la ventaja adicional de contener algo de magnesio. Si la concentración sérica de sodio es elevada tras la sustitución del déficit de líquido extracelular, deberemos reemplazar el déficit de agua libre en las siguientes 48 horas.

Un hallazgo normal en el paciente DKA es la acidosis por diferencia aniónica elevada. La diferencia aniónica se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Diferencia aniónica} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

Los aumentos de la diferencia aniónica ocurren cuando se elevan los ácidos orgánicos (casi siempre las cetonas, lactato, sulfato y fosfatos) que titulan (consumen) el bicarbonato, con la formación subsiguiente de elevados aniones no medidos. En el paciente DKA, las cetonas elevadas causan una gran acidosis metabólica por diferencia aniónica. Los niveles elevados de lactato y/o fosfatos también pueden contribuir a la acidosis si hay una hipoperfusión concurrente y/o insuficiencia renal.

El uso de bicarbonato sódico para corregir la acidosis metabólica es polémico y casi nunca estaría indicado. La fluidoterapia inicial corregirá la acidosis láctica y la administración de insulina promoverá la regeneración del bicarbonato a través del metabolismo de las cetonas. La adición conservadora de bicarbonato (corregir el HCO_3^- hasta los 15 mEq/l) puede usarse si persiste la acidosis intensa ($\text{pH} < 7,0$, $\text{HCO}_3^- < 10$ mEq/l) tras haber corregido los déficits de perfusión.

Debería considerarse siempre que los pacientes con DKA tienen una falta de potasio por la pérdida del mismo en la orina, independientemente del valor sérico de potasio en la presentación. Los líquidos IV deben recibir un suplemento de potasio. La acidosis causa un cambio del potasio hacia fuera de la célula. Este trasvase transcelular puede causar niveles séricos normales independientemente de cuál sea la concentración celular de potasio o el potasio total. El inicio del tratamiento con insulina causará un cambio del potasio hacia el interior de la célula. Los niveles de potasio deben ser $> 2,5$ mEq/l antes de administrar la insulina. Debe hacerse un seguimiento estrecho de los niveles de potasio tras iniciar la fluidoterapia IV, y el tratamiento con la insulina y el bicarbonato.

El sodio total suele estar por los suelos en los pacientes DKA, pero la concentración sérica de sodio puede estar elevada, disminuida o normal en el momento de la presentación. Puede verse hiponatremia hiperosmolar de forma secundaria a hiperglicemia. La hiperglicemia extrae agua del LIC hacia el LEC, diluyendo la $[\text{Na}^+]$. La concentración sérica de sodio cae 1,6 mEq/l por cada 100 mg/dl de incremento en la glucosa sérica. Esta relación no es lineal, de modo que la reducción del sodio será mayor al superar los 400 mg/dl, de hasta 2,4 mEq/l por cada aumento en 100 mg/dl de glucosa han sugerido algunos autores cuando la glicemia es superior a los 400 mg/dl.2

En cambio, puede que haya hipernatremia como reflejo de la pérdida de agua y un exceso de sodio (hipernatremia hipovolémica) asociados a la diuresis osmótica inducida por la glucosa.

La glicemia elevada es importante en el manejo inicial del paciente DKA porque afecta la osmolalidad del suero. La osmolalidad del suero se calcula según la fórmula siguiente:

$$\text{Osmolalidad calculada} = 2[\text{Na}^+] + [\text{Glucosa}]/18 + [\text{BUN}]/2,8$$

La urea se considera un osmol inefectivo. Se trata de una molécula completamente permeable a través de las membranas celulares, por lo que es incapaz de crear un gradiente osmótico para el movimiento del agua entre los espacios del líquido corporal. En consecuencia, la BUN puede eliminarse el cálculo de la osmolalidad más importante para la clínica.

La osmolalidad normal del suero es de 290-310 mOsm/kg en perros y 290-330 mOsm/kg en gatos. La hiperosmolalidad crónica secundaria a hipernatremia y/o hiperglicemia debería corregirse lentamente para evitar un edema cerebral.

Los niveles séricos de magnesio y fósforo suelen ser anormales y deberían evaluarse y seguirse en los pacientes DKA.

El magnesio es un ión intracelular, por lo que los niveles séricos representan solo el 1% del contenido total. Los niveles séricos no suelen reflejar los niveles totales o los niveles celulares. El magnesio es importante en la función de bomba (Na/KATPasa , CaATPasa), síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, producción de ATP, regulación del tono de los músculos lisos vasculares, mensajeros celulares secundarios y transducción de señales. El déficit de magnesio puede ocasionar problemas cardíacos (ritmo irregular, ectopia ventricular, cambios en la conducción), debilidad muscular (a través de la regulación del K^+) y cambios en el estado mental. La hipopotasemia puede no responder a la adición de un suplemento cuando hay un déficit de magnesio concurrente. Debería administrarse magnesio cuando el nivel sérico sea bajo o cuando el paciente tenga hipopotasemia que no responda a la suplementación agresiva. El paciente debería recibir mEq/kg/día el día 1 y 0,3-0,5 mEq/kg/día durante los 3 a 5 próximos días.

El fósforo sérico suele estar normal en el momento de la presentación aún cuando hay una merma de la cantidad total.

El fósforo se traslada hacia fuera de las células de forma parecida a como lo hace el K⁺ (es decir, la acidosis lo saca de la célula). La corrección de la acidosis más el inicio del tratamiento con insulina puede ocasionar una hipofosfatemia al llevar el fósforo del espacio extracelular al intracelular. Los niveles de fósforo sérico < 1,5 mg/dl pueden causar hemólisis.

El fósforo debe volver a evaluarse a las 12 horas de haber iniciado el tratamiento. Si el nivel sérico es < 2 mg/dl, debería administrarse a razón de 0,06-0,12 mmol/kg/h durante 6 horas, y volver a evaluarse. Cuando se haya normalizado, se disminuye el aporte en suplementos para asegurar el lleno.

Eliminación de cetonas – control de la hiperglicemia

El tratamiento con insulina es necesario para revertir la cetogénesis excesiva. No obstante, es importante recordar que, aunque es importante llegar al diagnóstico de DAK, lo más peligroso no es la hiperglicemia ni la cetonemia. La hipovolemia, hipersomolalidad y los trastornos electrolíticos son mucho más importantes. Inicialmente, el objetivo del tratamiento con insulina es el de normalizar el metabolismo intermediario, no el conseguir una normoglicemia. El nivel de insulina en suero necesario para inhibir la lipólisis es bajo: 1-20U/ml para la antilipólisis. Se necesita un nivel sérico de insulina de 10-50U/ml para parar la producción hepática de glucosa, y de 30-500U/ml para aumentar la toma de glucosa en la grasa y los músculos. Debería empezarse el tratamiento con dosis bajas de insulina lo antes posible; tras la corrección de la hipoperfusión y la hipopotasemia grave (<2.5 mEq/L).

Se han descrito varios protocolos para la insulina. A continuación repasamos los protocolos a base de bolo y los de infusión a velocidad controlada.

PROTOCOLO DE INYECCIÓN DE UN BOLO DE INSULINA

1. Se administra insulina regular (IM or SC) cada seis horas según las lecturas de la glucosa sanguínea. Debería administrarse IM si el paciente está deshidratado.
2. Medir la glucosa sanguínea cada seis horas. Ajustar la dosis de insulina con el objetivo de disminuir la glucosa sanguínea unos 20-50 mg/dL por hora, y con el objetivo final del mantenimiento de una glucosa sanguínea de 150-250 mg/dL.
3. La administración de insulina debe continuar para inhibir la cetogénesis aunque la glucosa llegue a estar debajo de los 250 mg/dL. En ese caso se necesitará la administración de un suplemento de glucosa al 2,5-5,0% para evitar la hipoglucemia.
4. Debe hacerse un seguimiento de los electrolitos cada seis horas para detectar los cambios en el sodio y magnesio y la corrección de la acidosis.
5. Una vez que el paciente esté bien hidratado, los electrolitos sean normales, y se recupere el apetito, se inicia el mantenimiento con insulina.

ESCALA FIJA PARA LA INSULINA REGULAR EN GATOS

Glucosa en sangre	Insulina QID (IM o SC)	Líquidos / Glucosa
>400	1,0U	fisiológico
250-399	1,0U	fisiológico
200-249	0,5U	fisiológico + glucosado 2,5%
150-199	0,5U	fisiológico + glucosado 2,5%
100-149	0,5U	fisiológico + glucosado 5,0%
<100	0	fisiológico + glucosado 5,0%
<60	0	Bolo de 1-2ml/kg glucosado al 25% y continuar con fisiológico + 5% glucosado

PROTOCOLO DE INSULINA EN INFUSIÓN A VELOCIDAD CONSTANTE

1. Se administra insulina regular en IVC a 1,1U/kg/día (gato) o 2,2 U/Kg/día (perro). La dosis diaria se mezcla con 250 ml de suero fisiológico al 0,9% y administrada a razón de 10 ml/hr con una bomba de infusión. Debe

- hacerse pasar 50 ml de la solución de insulina en suero por el tubo porque la insulina queda adsorbida en el tubo y así se satura.
- La dosis de insulina se ajusta siguiendo la escala siguiente. Debe disminuir la glucosa sanguínea unos 25-50 mg/dl/hora o menos. Si no hay descenso alguno tras la primera comprobación, se aumenta la velocidad de la IVC a 15 ml/h. Deben administrarse líquidos adicionales en infusión por otro catéter o creando una bolsa subcutánea.
 - Medir la glucosa sanguínea cada 2 horas. Hacerlo cada hora si ésta disminuye de forma muy rápida.
 - Debería añadirse glucosa cuando la glucosa sanguínea alcance los 250 mg/dL, y puede ajustarse de modo que se mantenga una glicemia de 150-250 mg/dL.
 - Medir los electrolitos cada seis horas para detectar cambios en el sodio, magnesio o en la corrección de la acidosis.
 - Una vez que el paciente está bien hidratado, los electrolitos normales y recupere el apetito, se inicia el tratamiento con insulina de mantenimiento.

EJEMPLO DE INFUSIÓN DE INSULINA A VELOCIDAD CONSTANTE

Glucosa sanguínea	Solución de insulina	Líquidos / Glucosa
>400	10ml/hr	fisiológico
250-399	10ml/hr	fisiológico
200-249	10ml/hr	fisiológico + glucosado 2,5%
150-199	5ml/hr	fisiológico + glucosado 2,5%
100-149	5ml/hr	fisiológico + glucosado 5,0%
<100	0ml/hr	fisiológico + glucosado 5,0%
<60	0ml/hr	Bolo de 1-2ml/kg glucosado al 25% y continuar con fisiológico + 5% glucosado

Debe estudiarse el caso detalladamente para identificar y tratar las enfermedades concurrentes que pueden haber causado el aumento de los niveles de las hormonas contrarreguladoras. Las enfermedades concurrentes habituales en el gato son la lipidosis hepática, colangiohepatitis, pancreatitis, insuficiencia renal crónica, ITU, y neoplasia. La DKA se ha asociado, en perros, con enfermedad cardíaca, ITU, pancreatitis, síndrome de Cushing, trastornos renales y pioderma.

En un estudio retrospectivo, Hume y colaboradores descubrieron que el 69% de los perros con DKA recibían el diagnóstico de otra enfermedad concurrente. La pancreatitis aguda pudo hallarse en un 41% de los casos. Se diagnosticó infección del tracto urinario en el 20%, e hiperadrenocorticismismo en el 15% de los casos.

La cetoacidosis es una complicación peligrosa de la diabetes mellitus que puede ser todo un reto, pero que a menudo resulta gratificante. La literatura veterinaria informa de una tasa de supervivencia en perros y gatos con DKA de aproximadamente un 70%^{1,3,4}. El resultado será mejor para el paciente si nos centramos en corregir las anomalías en los líquidos y electrolitos y en la normalización del metabolismo intermediario más que en la normoglicemia.

- Hume DZ, Drobatz KJ, Hess RS. Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003) J Vet Intern Med 2006 May- Jun; 20(3):547-555.
- Hillier TA, et al. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. Am J Med 1999 Apr; 106 (4):399-403.
- Bruskiewicz KA, Nelson RW, Feldman EC, et al. Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980-1995) J Am Vet Med Assoc 1997;211:188-192.
- Macintire DK. Treatment of diabetic ketoacidosis in dogs by continuous low-dose intravenous infusion of insulin. J Am Vet Med Assoc 1993;202:1266-1272.