

Complicaciones agudas de la diabetes mellitus: Fisiopatología y tratamiento

AQUILES AYALA*

Se actualizan aquí las bases de fisiopatología, diagnóstico y tratamiento sobre las complicaciones agudas y más graves que puede exhibir el paciente con diabetes mellitus.

CLAVES: Diabetes mellitus, fisiopatología, tratamiento.

SUMMARY

A review is made upon the essentials of physiopathology, diagnosis and treatment of acute complications observed with decompensated diabetes mellitus.

KEYWORDS: Diabetes mellitus, physiopathology, treatment.

Antes del descubrimiento de la insulina, la cetoacidosis diabética era una causa frecuente de muerte en el sujeto diabético descompensado. En la actualidad aunque esta situación se ha modificado, la cetoacidosis diabética se ve catalogada en nuestro medio como la complicación aguda casi única del diabético, concepción generada a partir de su alta frecuencia y asociación a cuadros de infección. Existen sin embargo otras situaciones "agudas" o graves para el individuo con diabetes mellitus, a saber: coma hiperosmolar no cetósico, acidosis láctica, coma hipoglucémico, cetosis inducida por alcohol, y otros tipos de coma no particulares del diabético que se comparten con la población general, por ejemplo los asociados a infarto del miocardio, encefalopatía hipertensiva, uremia, eclampsia, accidente vascular cerebral, septicemia, insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo, intoxicación por medicamentos, insuficiencia hepática, hemorragia con colapso vascular, traumatismo endocraneano, tumor cerebral, insuficiencia respiratoria y convulsiones. Actualmente se estima que de

los pacientes diabéticos en descontrol cerca de un 20 por ciento evolucionan hacia el coma, mientras que otro tanto (20%) llegan a exhibir sólo alteraciones menores de su estado de conciencia.^{1,2} A continuación se discuten las 4 complicaciones agudas más graves del paciente diabético: cetoacidosis, coma hiperosmolar no cetósico, acidosis láctica y coma hipoglucémico.

Cetoacidosis

La deficiencia relativa o absoluta de insulina es la causa primaria de diabetes mellitus descompensada y su forma más dramática es la cetoacidosis. Pero además ocurre también una liberación aumentada de sustancias con actividad antagónica de insulina como son catecolaminas, hormona de crecimiento, cortisol y glucagon. Así, el sujeto con diabetes expuesto a cualquier situación determinante de hipoxia o que exija una mayor demanda de insulina a la habitual, rompe con la homeostasis de glucosa (Figura 1) y puede caer en cetoacidosis. Entre las más frecuentes están infecciones, infarto del miocar-

* Académico numerario. Dirección de Investigación y Enseñanza. Nuevo Hospital Juárez de México. SS.

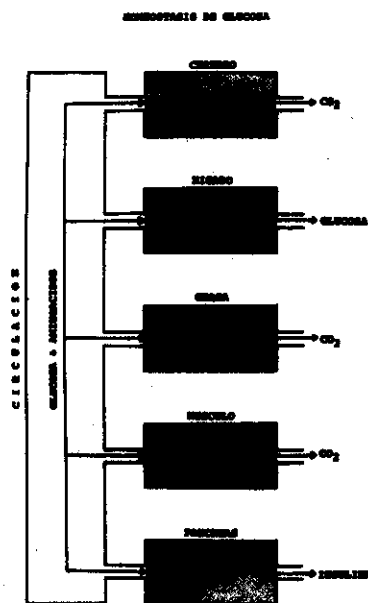


Figura 1. La homeostasis en el metabolismo de glucosa amerita de un balance entre la producción de insulina y el aporte de energía a los tejidos.

dio, cirugía, embarazo y trauma emocional; sin embargo en ocasiones el factor desencadenante de la cetoacidosis no se llega a reconocer.

El mecanismo de formación de cetoacidosis (Figura 2) se inicia por la incapacidad de la insulina para incorporar glucosa dentro de la célula. Por otra parte, su acción lipogénica se ve reducida en tal magnitud, que el organismo precisa echar mano de otras fuentes de grasa. El exceso de catecolaminas, glucagon, cortisol y hormona de crecimiento, a su vez acelera la lipólisis. La lipólisis aumentada eleva la producción de ácidos grasos libres que son transportados principalmente al hígado, conformándose así el sustrato esencial para la formación de cuerpos cetónicos. En el hígado los ácidos grasos libres pueden esterificarse a triglicéridos en el citoplasma celular y oxidarse en la mitocondria.³ La tasa de oxidación determina la cetogénesis, y condiciona a menor oxidación, a mayor producción de cuerpos cetónicos. Como parte de un sistema compensatorio, el tejido muscular en presencia de hipoxia libera aminoácidos para restablecer niveles de glucógeno hepático (gluconeogénesis), lo que facilita la producción de más cuerpos cetónicos.⁴⁵ La producción de cuerpos cetónicos (ácidos 3-hidroxibutírico y acetoacético) en el hígado es responsable de la acidosis. Aunque también hay sobreproducción de acetona, ésta es neutral. Los ácidos citados son ácidos orgánicos muy fuertes, que se disocian

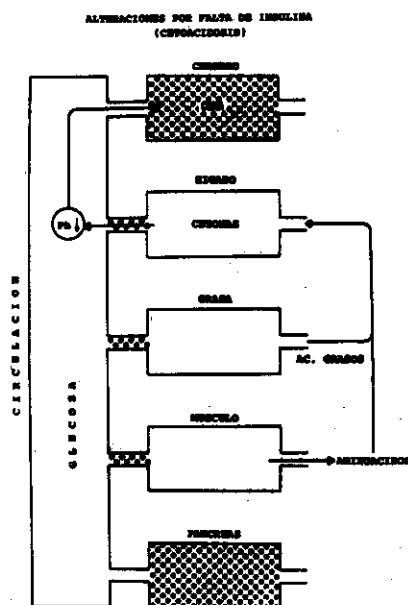


Figura 2. La falta en la producción de insulina condiciona la aparición de cetosis vía tejido adiposo, disminución del pH, acidosis y coma.

completamente con el pH del cuerpo proveyendo un ión H^+ por cada anión cetooácido. En condiciones normales estas cetonas se utilizan en tejidos periféricos oxidándose para la formación de CO_2 y agua. En el paciente diabético el metabolismo de cetooácidos también se encuentra disminuido,⁶ lo que contribuye a su elevación plasmática en los estados de desequilibrio.

La hiperglucemia en el caso de diabetes descompensada es consecuencia de una sobreproducción hepática de glucosa. La deficiencia de insulina disminuye la captación de glucosa y aminoácidos por el músculo, el que a su vez responde con una formación excesiva de lactato, piruvato y alanina. Estos metabolitos son incorporados al hígado donde junto con el glicerol constituyen el sustrato natural para la gluconeogénesis. La energía para este proceso se deriva de la oxidación de ácidos grasos.³ También se presenta glucogenolisis hepática acelerada y las hormonas contrarreguladoras de insulina como el glucagon, contribuyen a la formación acelerada de glucosa por el hígado. La hiperglucemia sobrecarga al riñón de solutos y agua por lo que provoca diuresis osmótica en exceso de electrolitos. Durante el desarrollo de cetoacidosis, las pérdidas de cetonas en orina promedian 20-30 g/día, mientras que las de glucosa 150-200 g/día. Cada gramo de glucosa urinaria añade 6 mOsm en la carga de solutos y cada gramo de cetonas excretadas da 20 mOsm a la carga osmótica urinaria⁷

llegando a obtenerse una carga total promedio 1300-1800 mOsm, lo que conforma hasta tres veces las pérdidas osmolares urinarias diarias. Los niveles circulantes de glucosa en cetoacidosis se encuentran alrededor de los 300 mg/dl.⁸

Coma hiperosmolar no cetósico

Este es un trastorno que se presenta con más frecuencia en sujetos diabéticos de edad avanzada, cuyo grado de descompensación no es de la magnitud suficiente para producir cetosis pero sí hiperglucemia acentuada con depleción de agua y electrolitos.^{9,10} Casi siempre se trata de pacientes diabéticos estables (tipo 2) controlados con dieta o hipoglucemiantes bucales o bien, personas en las que no se ha reconocido diabetes antes del estado de hiperosmolaridad. Puede ocurrir también en individuos con tendencia a la cetosis. Los eventos desencadenantes pueden ser semejantes a los de cetoacidosis. Sin embargo, existen algunas condiciones predisponentes como quemadura, tratamientos con grandes cantidades de glucosa, hiperalimentación parenteral, diálisis peritoneal y hemodiálisis con dializados hipertónicos de glucosa; también el empleo de algunos fármacos como tiazidas, difenilhidantoína y glucocorticoides. Las concentraciones de glucosa en sangre por lo general exceden 600 mg/dl y las osmolaridades en plasma rebasan 320 mOsm/L. Las diferencias clínicas y bioquímicas con la cetoacidosis, aún a pesar de la falla básica común es el déficit de insulina, aparentemente son debidas a que en el coma hiperosmolar el déficit de insulina es proporcionalmente menor. Se ha estimado que la concentración de insulina requerida para inhibir la formación de ácidos grasos es una décima parte de la que se necesita para inhibir la producción de glucosa así como su captación por los tejidos (Figura 3). De modo es que el paciente con deficiencia parcial de insulina puede desarrollar hiperglucemia sin liberación aumentada de ácidos grasos. De hecho, la cantidad de ácidos grasos libres circulantes es menor en el caso del coma hiperosmolar que en el de cetoacidosis. Se ha visto además que los niveles de cetonemia exhiben una relación inversa con la función residual de las células B del páncreas.¹¹ Por otra parte, se ha observado que la misma condición de hiperosmolaridad bloquea la formación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo, inhibiendo simultáneamente la capacidad de cetogénesis y secreción de insulina.¹² Las pérdidas de agua son mayores en el coma hiperosmolar que en la cetoacidosis, alrededor de 8 ó 5 L respectivamente.¹³ La diuresis osmótica provoca hipovolemia, deshidratación y pérdida de electrolitos. Si la hipovolemia llega a disminuir el filtrado glomeru-

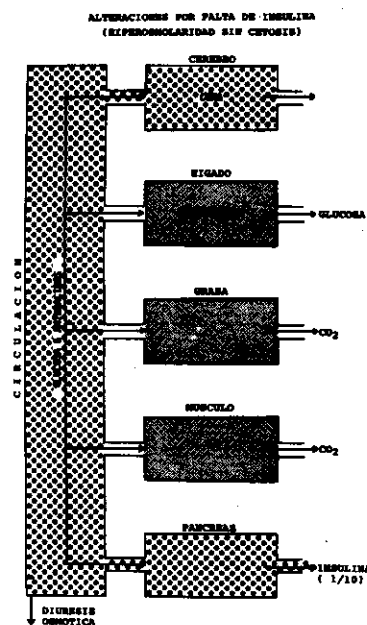


Figura 3. El coma hiperosmolar sin cetosis se caracteriza por un déficit parcial en la producción de insulina, que permite inhibir la cetosis pero no la hiperglucemia que por acentuamiento de diuresis osmótica, produce deshidratación y colapso.

lar, los niveles de glucosa pueden excederse todavía más.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

La cetoacidosis y el coma hiperosmolar no cetósico comparten casi el mismo tipo de sintomatología generada por la alteración común de hiperglucemia, y el grado de severidad va a depender del estado de hidratación y balance hidroelectrolítico. Las diferencias entre estos 2 estados van a ser dadas por el grado de equilibrio ácido-básico y su impacto sobre órganos vitales, v. gr., corazón, pulmón y riñón. Así, se pueden observar manifestaciones como taquipnea (respiración de Kussmaul) por efecto de acidosis metabólica, más frecuente en los casos de cetoacidosis. Existen además debilidad, pérdida de peso, alteraciones visuales, parestesias y manifestaciones de deshidratación. Los síntomas gastrointestinales como náusea, vómito y dolor abdominal son tan frecuentes que llegan a encontrar hasta en un 80 por ciento de pacientes.¹⁴ Estos trastornos se corrigen con la instalación de sonda nasogástrica. La temperatura suele ser normal aunque puede presentarse fiebre aún en ausencia de infección. También se ha reportado hipotermia en casos de cetoacidosis.¹⁵ Pueden detectarse frotos pleurales y/o pericárdicos acompañados de dolor y cambios electrocardiográficos sugestivos de

pericarditis. Estas manifestaciones por lo común desaparecen con la restitución de líquidos, de no ser así debe investigarse pleuritis infecciosa, pericarditis viral, infarto del miocardio o pericarditis urémica. Los focos neumónicos en el estudio radiológico del tórax, pueden hacerse evidentes sólo hasta que se rehidrata al enfermo. El estado de conciencia no se ha visto que guarde relación con el grado de cetosis o los niveles de pH, sino más bien con la osmolaridad,^{16,17} y puede encontrarse signo de Babinski, debilidad unilateral, anomalías visuales y afasia. Como resultado de la diuresis osmótica puede haber hipotensión o calpso vascular, que de no corregirse mediante la restitución de volumen habrá de indagarse efectos por acidosis como vasodilatación periférica, alteraciones en la actividad ventricular y disminución de la respuesta a catecolaminas. De persistir la hipotensión a pesar de subsanarse la acidosis debe investigarse septicemia, infarto del miocardio, sangre oculta e hiperkalemia. En el sujeto senil debe considerarse además síndrome de *stress* respiratorio, trombosis arterial, coagulación intravascular, hemólisis e hipofosfatemia.

El estudio de laboratorio provee de índices auxiliares básicos para determinar el tratamiento, como son, niveles plasmáticos de glucosa ($\uparrow \uparrow \uparrow$), gases en sangre (pH $\downarrow$, bicarbonato $\downarrow$, PCO₂ $\uparrow$ y PO₂ $\downarrow$) y electrolitos (sodio N- $\uparrow$, potasio- $\downarrow$) séricos y urinarios. Las pérdidas de potasio son semejantes en cetosis y coma hiperosmolar; sin embargo, en los casos de acidosis metabólica el potasio sérico tiende a elevarse a pesar de haber déficit corporal total. De hecho se estima que por cada 0.1 de unidad disminuida en el pH el potasio en suero se eleva aproximadamente 0.6 mEq/L.¹⁸ La baja de potasio en la diabetes descontrolada es provocada por la diuresis osmótica, pérdida de aniones cetónicos, desnutrición y vómito. Puede ser causa de debilidad e íleo intestinal. La hiperkalemia puede dar ondas T acuminadas y, aunque es raro, hasta paro cardíaco. La hipokalemia puede dar aplanamiento de T asociada a ondas U, con anomalías de la conducción y aumento de la sensibilidad a la digital. Algunos trastornos de la neuroconducción pueden deberse a hipofosfatemia, por lo que deben verificarse las concentraciones séricas y fósforo. Estas suelen disminuir con la infusión de insulina y glucosa, aunque también pueden alterarse por el grado de diuresis osmótica y la falta de ingestión durante la enfermedad. Pueden encontrarse además hipocalcemia e hipomagnesemia que, por lo común, son asintomáticas. El análisis de citología hemática con cambios en número de leucocitos, hematocrito y hemoglobina va a depender del grado de concentración en el volumen de líquido extracelular y acidosis, por lo mis-

mo que los niveles de urea y creatinina. Un tercio de los pacientes con cetosis y coma hiperosmolar exhiben elevación de enzimas (transaminasa glutámico-oxaloacética TGO, glutámico-pirúvica-TGP; creatin-fosfoquinasa-CK y dehidrogenasa láctica DHL). La amilasa sérica puede elevarse en casos de cetosis sin que haya pancreatitis, lo que se ha demostrado ser de origen salival.¹⁹ El descontrol diabético hace que se eleven considerablemente los niveles de colesterol y triglicéridos. Esto último es importante, ya que la lipemia se ha visto que interfiere con varias mediciones laboratoriales²⁰ como albúmina, amilasa, bilirrubina, calcio, proteínas totales, TGO, TGP, BUN y sodio (este último puede reportarse como falsamente bajo).²¹

El objetivo del tratamiento debe ser el corregir: A. las alteraciones hidroelectrolíticas; B. revertir las manifestaciones por falta de insulina y C. tratar la enfermedad o evento desencadenante de cetosis o coma hiperosmolar. En el cuadro I se halla resumido un esquema general de tratamiento de la diabetes mellitus descontrolada.

Otras complicaciones graves del paciente diabético (acidosis láctica y coma hipoglucémico)

La acidosis láctica es una forma de acidosis metabólica (puede formar parte de los cuadros de cetosis), en la que tienden a acumularse aniones (iones con carga negativa, v. gr., Cl⁻, HCO₃⁻) "no medibles" en suero, con incremento de iones hidrógeno (H⁺) que dan lugar a una proporción de "brecha" aumentada de aniones (*anion gap*) y acidosis. Si un ácido fuerte es pasado a la circulación, los iones H⁺ del ácido transforman al bicarbonato (HCO₃⁻) en ácido carbónico (H₂CO₃), el que rápidamente se deshidrata a CO₂ y se elimina por vía pulmonar. Los ácidos láctico, fosfórico y acetoacético, provocan que el bicarbonato (HCO₃⁻) "medible" sea sustituido por algunos aniones "no medibles" v. gr., lactato, fosfato, acetoacetato; ampliándose así lo que se denomina como "brecha" de aniones (*anion gap*). La determinación de esta "brecha" de aniones puede ser el único indicador de una complicación mayor de cetosis. Esta se calcula a partir de la concentración obtenida de electrolitos en suero expresados en miliequivalentes por litro, con la siguiente operación: BA = Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻). La "brecha" de aniones normales es de 12.4 $\pm$ 2.0 mEq/L y es el resultado de cargas negativas sobre albúmina.

Esta sustitución de aniones "no medibles" (acidosis láctica) o no tan fáciles de eliminar como el bicarbonato, se trata de una condición grave dada por una activación mayor de la glucólisis anaeróbica, cuyo producto

Esquema terapéutico de la diabetes mellitus descontrolada

A. Medidas generales

1. Química sanguínea, análisis de orina, ECG, tele tórax, al ingreso. (Signos vitales).
2. Sonda nasogástrica, investigación sangrado, si es positivo o con retención gástrica, dejar sonda.
3. Indicar antimicrobianos ante sospecha de infección.
4. Glucosa, electrolitos y gases en sangre, estudiar de inmediato y repetir cada 1-2 H inicialmente y luego cada 3-4 horas.
5. Calcio, fósforo y magnesio.
6. Vigilar temperatura ya que la hipotermia es frecuente en cetoacidosis.

B. Insulina

1. Iniciar 10-15u a 0.2 U/kg-bolo IV seguido de 0.1 U/kg/hora (5-10 U/hora).
2. Disminuir dosis de 2-3 U/hora cuando glucosa descienda a 250-300 mg/dl.
3. De lograrse estabilizar glucosa con 2-3 U/hora, cambiar a 8-12 U subcutáneas cada 4 horas.

C. Líquidos

1. Iniciar solución salina isotónica (1000-2000 en la primera hora); 1000 cc a la segunda hora o hasta tercera hora; 500 cc a la cuarta hora. Al obtenerse expansión de volumen y descenso de glucosa comenzar glucosado al 5% o solución mixta (500 cc glucosado al 5% + 500 cc solución salina).
2. Si la tensión arterial se mantiene baja, usar cristaloides o coloides (albúmina). Iniciar las soluciones glucosadas sólo hasta que la glucosa se encuentre 250-300 mg/dl.

D. Suministro de potasio

1. K sérico > 5.0 mEq/L: nada
2. K sérico 4-5 mEq/L: 20 mEq/L/hora
3. K sérico < 4.0 mEq/L: 40 mEq/L/hora (ECG)
4. K sérico < 3.0 mEq/L: 60 mEq/L/hora (ECG)

E. Bicarbonato de sodio

1. pH > 7.1: nada
2. pH < 7.1: 20-40 mEq/hora
3. Acidosis severa o hiperkalemia: 80 mEq/hora

F. Fosfatos, magnesio y calcio

1. En general no necesarios
2. Puede requerirse suministro de fosfatos
3. El uso de magnesio evita tetania en caso de emplearse fosfatos

Modificado de Matz, R. & Fleischer, N.¹⁰

final es el ácido láctico. Los mayores productores de ácido láctico son músculo, piel, cerebro y eritrocitos. El factor más importante en la génesis de acidosis láctica es la hipoxia celular (Figura 4). La concentración normal de lactato en plasma es de 0.4 a 1.3 mmol/L, en condiciones de acidosis láctica se llega a rebasar la cifra de 5 mmol/L que da lugar a acidemia severa e hiperventilación exagerada.²² Entre las causas más comunes de acidosis láctica están colapso vascular, choque séptico o hemorrágico, uso de biguanidas, diabetes, hepatitis aguda e ingestión de alcohol, por lo que el tratamiento debe encaminarse a establecer antes que nada la etiología, aunque puede iniciarse la infusión de grandes cantidades de bicarbonato (~2000 mEq).

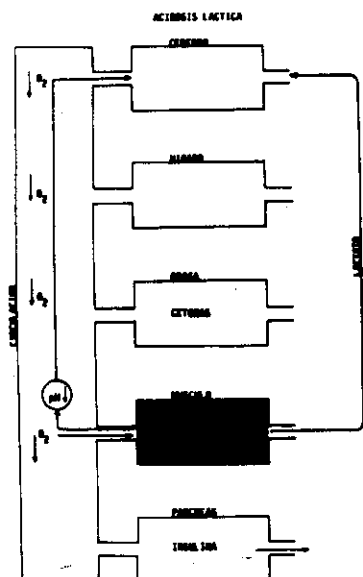


Figura 4. La hipoxia tisular, activa la glucólisis anaeróbica de algunos tejidos (músculo) elevándose la formación de lactato con producción de acidosis.

Una complicación frecuente en el paciente diabético es el coma hipoglucémico sobretodo en aquellos bajo medicación hipoglucemiante o que han ingerido alcohol (etanol). Por fortuna la detección de cantidades bajas de glucosa en circulación (<60mg/dl) ayudan a establecer el diagnóstico con facilidad. La administración aguda endovenosa de dextrosa en agua al 50 por ciento corrige con cierta rapidez el estado estuporoso o comatoso. La causa del coma está dada por el bajo flujo de glucosa hacia tejido cerebral, a lo que es muy sensible (Figura 5).

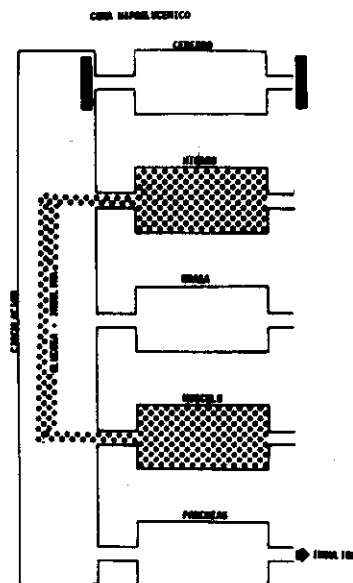


Figura 5. La hipoglucemia ya sea mediada por insulina o etanol, incorpora mayores cantidades de glucosa sobre todo a aquellos tejidos dependientes de insulina, lo que priva el cerebro de energía.

Conclusiones

La cetoacidosis, el coma hiperosmolar no cetósico, la acidosis láctica y el coma hiperglucémico son de las complicaciones graves más frecuentes en el paciente diabético. Con excepción de la acidosis láctica, que es de pronóstico grave, el resto de las condiciones discutidas aquí se pueden subsanar con relativa facilidad mediante la cobertura de niveles adecuados de insulina y el aporte de glucosa-potasio o los tejidos. El diagnóstico oportuno y un control hecho a expensas de una evaluación clínica cuidadosa así como por datos básicos de laboratorio deben permitir alcanzar un mayor grado de resolución.

Referencias

1. Alberti KGM, Nattress M. Severe diabetic ketoacidosis. Med Clin North Am. 1978; 62: 799-814.
2. Carroll P, Matz R. Uncontrolled diabetes mellitus in adults: experience in treating diabetes ketoacidosis and hyperosmolar non-ketotic coma with low dose insulin and a uniform treatment regimen. Diabetes care. 1983; 6: 579-585.
3. Foster DW, Mc Garry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl Med. 1983; 309: 159-169.

4. Alberti KGMM, Hockaday TDR. Diabetic coma: a reappraisal after five years. *Clin Endocrinol Metab.* 1977; 6: 421-455.
5. Flatt JP. On the maximal possible rate of ketogenesis. *Diabetes.* 1972; 21: 50-53.
6. Sherwin RS, Hendler RG, Felix P. Effect of diabetes mellitus and insulin on the turnover and metabolic response to ketones in man. *Diabetes.* 1976; 25: 776-784.
7. Barrett EJ, De Fronzo RA. Diabetic ketoacidosis: diagnosis and treatment. *Hosp Pract.* 1984; 19: 89-104.
8. Munro JF, Campbell IW, Mc Cuish AC. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J.* 1973; 2: 578-580.
9. Gordon EE, Kibadi VM. Hyperglucemic hyperosmolar, nonketotic coma in a ketosis-prone juvenile diabetic. *Ann Intern Med.* 1968; 69: 1245-1246.
10. Matz R, Fleischer N. Diabetic coma. En: Kohler, P.O. de Jordan, RM (eds) *Clinical Endocrinology*. New York: John Wiley & Sons, 1986: 623-632.
11. Malchoff CD, Pohl SI, Kaiser DL. Determinants of glucose and ketoacid concentrations in acutely hyperglycemic diabetic patients. *Am J Med.* 1984; 77: 275-285.
12. Gerich JE, Pinhos JC, Gutman RA. Effect of dehydration and hyperosmolarity of glucose, free fatty acid and ketone body metabolism in the rat. *Diabetes.* 1973; 22: 264-271.
13. Arielf AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglucemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine.* 1972; 51: 73-94.
14. Danowski TS. Diabetic acidosis and coma. En: Ellenberg M, Rifkin H (eds). *Diabetes Mellitus: Theory and practice*. New York, McGraw-Hill. 1970; 674-683.
15. Matz R. Hypothermia in diabetic ketoacidosis. *Hormones.* 1972; 3: 36-41.
16. Fulop M, Tannenbaum H, Dreyer N. Ketotic hyperosmolar coma. *Lancet.* 1973; 2: 635-639.
17. Fulop M, Rosenblatt A, Kreitzer SM. Hyperosmolar nature of diabetic coma. *Diabetes.* 1975; 24: 594-599.
18. Burnell JM, Villamil ME, Uyeno BI. The effect in humans of extracellular pH change on the relationship between serum potassium concentration and intracellular potassium. *J Clin Invest.* 1956; 35: 935-939.
19. Warshaw AL, Feller ER, Lee KH. On the cause of the raised serum-amylase in diabetic ketoacidosis. *Lancet.* 1977; 1: 929-931.
20. Young DS, Thomas DW, Friedman RB. Effects of drugs on clinical laboratory tests. *Clin. Chem.* 1972; 18: 1041-1043.
21. Albrink MJ, Hald PM, Man EB. The displacement of serum water by the lipids of hyperlipemic serum: a new method for the rapid determination of serum water. *J Clin Invest.* 1955; 34: 1483-488.
22. Alberti KGMM, Natrass M. Lactic acidosis. *Lancet* 1977; 2: 25-29.

