

Emergencias hiperglucémicas en pacientes adultos con diabetes

Félix Miguel Puchulu

CETOACIDOSIS DIABETICA (CAD)

- *1) Causas predisponentes*
- a) El enfermo y su momento biológico (niño, embarazada).
- b) La enfermedad y sus características metabólicas (diabetes lábil).
- c) Tratamiento: tipo y adherencia al mismo (insulinoterapia intensificada, bomba de infusión, monodosis , abandono de la insulina, etc.).

CETOACIDOSIS DIABETICA (CAD)

- 2) *Causas desencadenantes*
 - a) Falta de insulina (aumento del requerimiento, error en la aplicación, etc.).
 - b) Procesos intercurrentes (cirugía, traumatismos, infarto de miocardio, infecciones, etc.).
 - c) Transgresiones alimentarias (habitualmente asociado con alguno de los factores previamente mencionados.)

HORMONA	HIGADO	HIGADO	MUSCULO	MUSCULO	TEJIDO ADIPOSO	TEJIDO ADIPOSO
	Glucógeno	Neoglucogénesis	Consumo de glucosa	Proteólisis	Consumo de glucosa	Lipólisis
Hormona de Crecimiento	+	+	-	?	-	+
Cortisol	+	+	-	+	-	+
Catecolaminas	-	+	-	-	?	+
Glucagon	-	+	0	?	0	+

(+): Estímulo o aumento

(-): Inhibición o descenso

(0): sin efecto

(?): Dudoso

Síndrome Hiperosmolar no cetósico (CHNC)

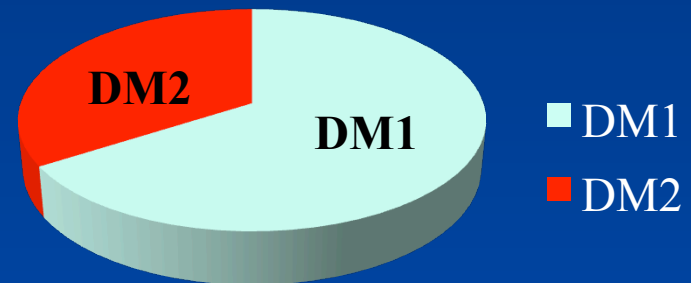
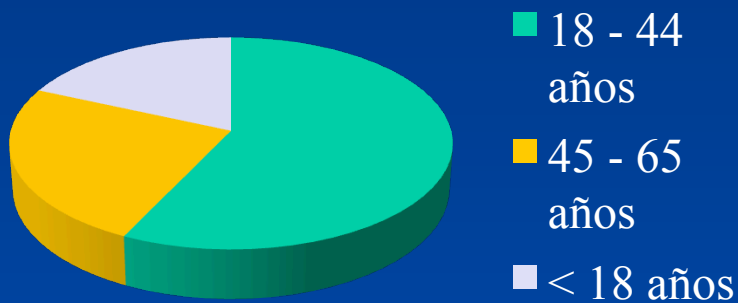
Es un síndrome de grave estupor diabético, sin cetosis, con gran deshidratación y signos neurológicos que incluyen depresión sensorial o coma franco.

CAD - CHNC

- La CAD se caracteriza por la tríada de hiperglucemia, acidosis metabólica y aumento de cuerpos cetónicos.
- El CHNC se caracteriza por severa hiperglucemia, hiperosmolaridad y deshidratación, de presentar cuerpos cetónicos o acidosis, habitualmente no es significativa.
- Estas urgencias son el resultado del déficit absoluto o relativo de insulina y el aumento de las hormonas de contrarregulación (glucagon, catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento)

CAD

- CAD según edad: 56% presentan entre 18 y 44 años, 24% entre 45 y 65 años y 18% ≤ 20 años.
- Dos tercios presentan DM1, y un tercio DM2.



CAD - Mortalidad

- Mortalidad general: < 1%.
- Aumenta al 5% en adultos mayores y en aquellos que presentan comorbilidades
- Es la causa más común de muerte en niños y adolescentes con DM1, y constituye el 50% de las muertes de los pacientes con diabetes menores de 24 años.

- National Center for Health Statistics. <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/hdasd/nhds.htm>

- Wolfsdorf J, et al. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:1150–2259

- White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:657–682

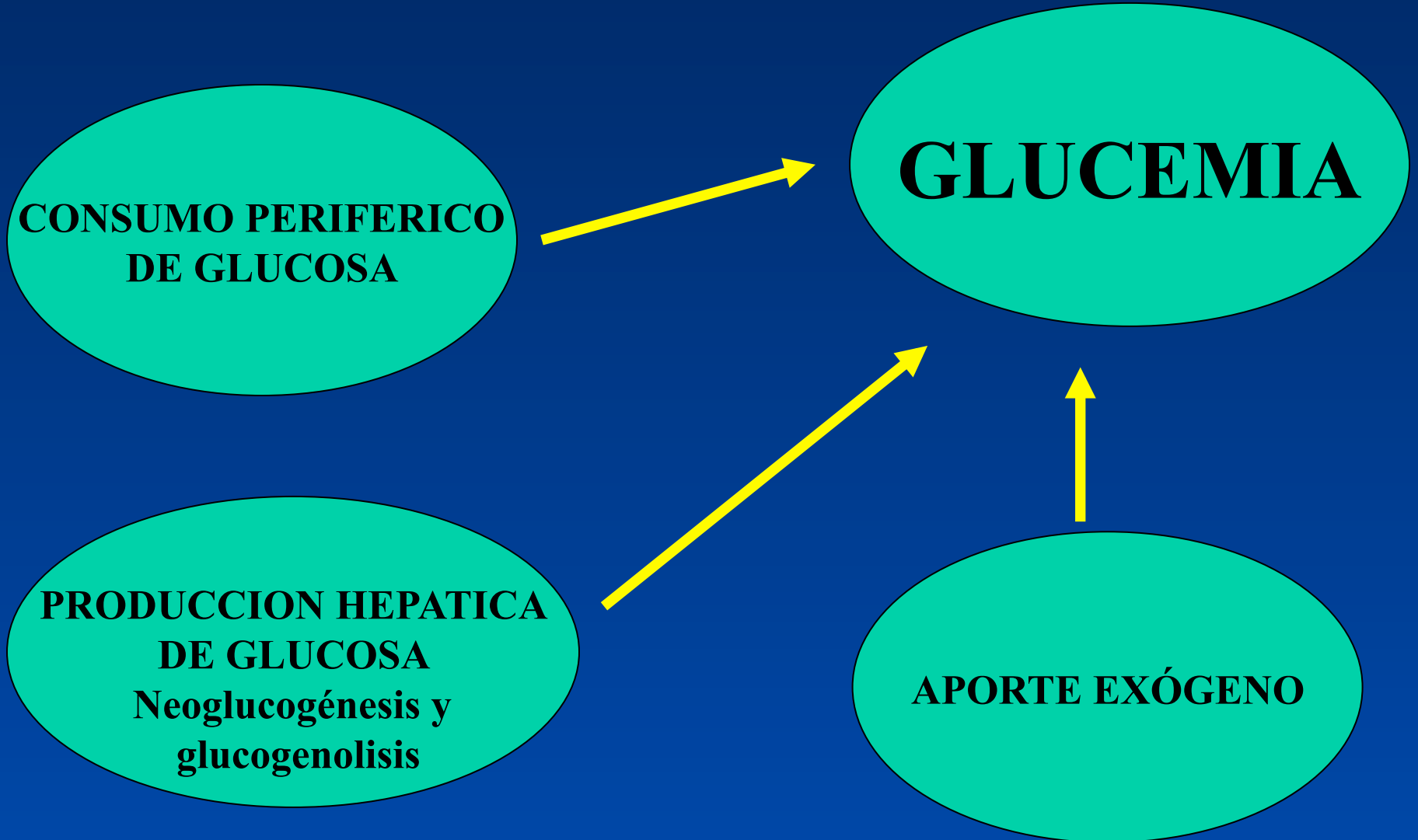
CHNC - Mortalidad

- La mortalidad atribuida al CHNC es superior a la de la CAD, atribuyéndosele según diferentes estadísticas 20 - 50%.
- La mortalidad está relacionada estrechamente con la edad, la deshidratación, la hipernatremia, la presencia de coma y de comorbilidades.

SINDROME HIPEROSMOLAR NO CETOSICO

- Afecta a uno de cada 500 pacientes con diabetes.
- Constituye el 5-15% de las emergencias hiperglucémicas.
- Incidencia 1/6 a 1/10 en relación con la CAD.

GLUCEMIA



Hiperglucemia e inflamación

Hiperglucemia



Estado proinflamatorio

Elevación de citocinas proinflamatorias
(TNF alfa, interleukinas 6, 8)

Proteína C reactiva

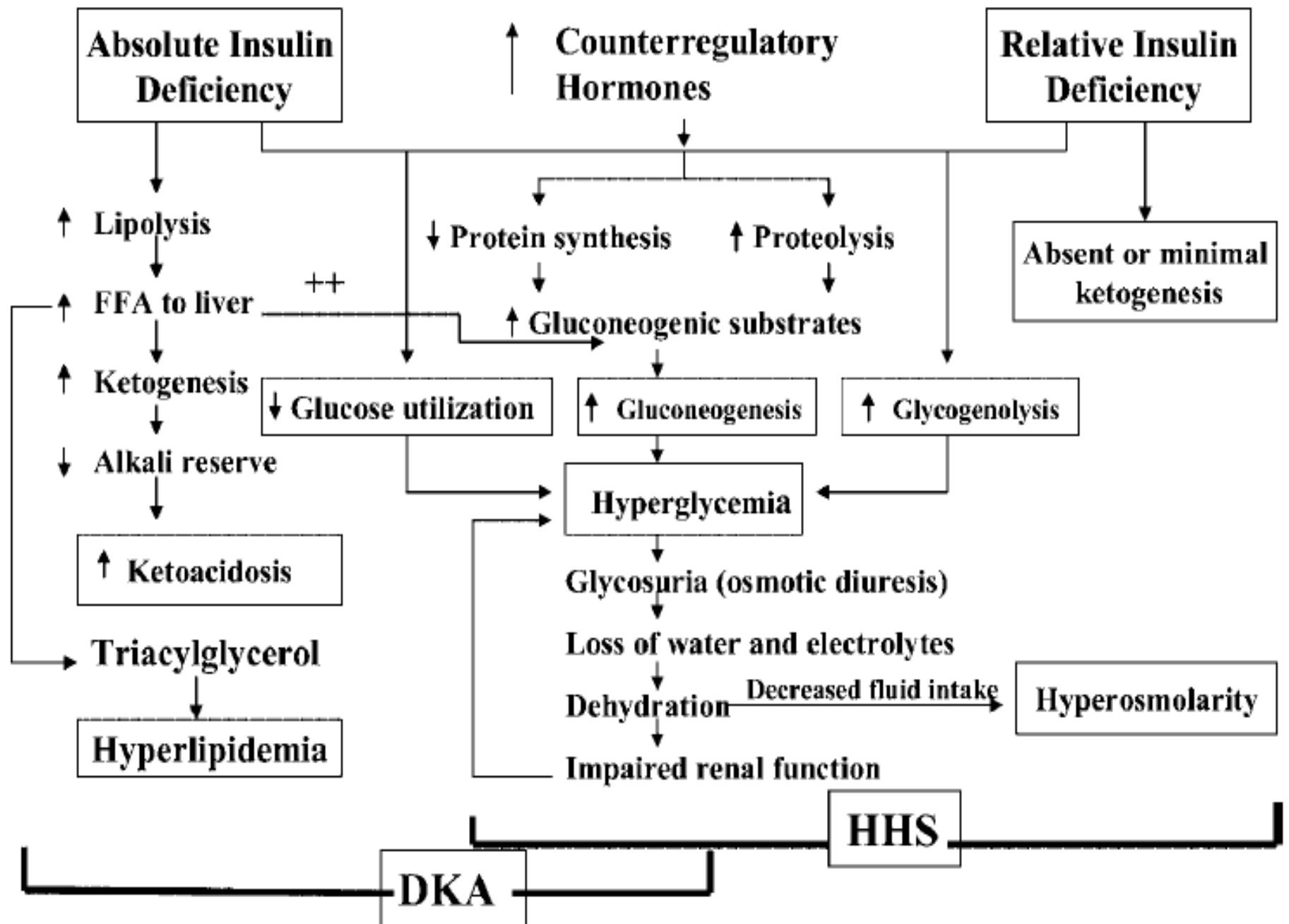
Especies reactivas de oxígeno

Peroxidación de lípidos

PAI-1

AGL

Todos estos parámetros retornan a valores cercanos a la normalidad dentro de las 24 hs de instituido el tratamiento de la hiperglucemia



SINDROME HIPEROSMOLAR

Causas Desencadenantes

- Patologías agudas.
- Enfermedades crónicas.
- Medicamentos.
- Procedimientos terapéuticos.

Drogas y Hormonas con Actividad Hiperoglucemiante

- **Hidantoína:** (-) la liberación de insulina almacenada en los gránulos de la cél. β .
- **Diuréticos tiazídicos:** aumentan la resistencia a la insulina.
- **Betabloqueantes:** bloquea lo receptores β_2 del páncreas, dificultando la liberación de insulina .
- **Corticoesteroides:** estimulan la neoglucogénesis y reducen la captación de glucosa en músculo y tej. adiposo.

Drogas y Hormonas con Actividad Hipergluceante

- **Simpaticomiméticos:** el estímulo β adrenérgico estimula la producción hepática de glucosa y disminuye la sensibilidad a la insulina.
- **L-asparaginasa:** altera la síntesis de insulina por metabolizar la asparagina necesaria para la hormona.
- **Estrógenos, anticonceptivos hormonales:** disminuyen la sensibilidad a la insulina.
- **Diazóxido:** (+) receptores α pancreáticos y aumento de la glucogenolisis y gluconeogénesis. Altera la secreción de insulina

CHNC

- ¿Cuál de las siguientes situaciones NO es considerada responsable de frenar la lipólisis en el CHNC?
 - 1) Deshidratación severa.
 - 2) Normoglucagonemia
 - 3) Hiperglucemia severa.
 - 4) Suficiente insulina a nivel portal.
 - Osmolalidad superior a 350 mOsm/l

Síndrome Hiperosmolar

Patogenia

- Suficiente insulina circulante para inhibir la lipólisis.
- Insuficiente insulina para estimular la utilización periférica de la glucosa.
- Gran hiperglucemia (¿anticetogénica?).
- Bloqueo hepático en la captación y degradación de los AGL.
- Niveles séricos más bajos de hormonas lipolíticas.
- Deshidratación severa.

Niveles de insulinemia y su acción

Niveles plasmáticos

$\mu\text{U}/\text{ml}$

1000



200

100



20

10

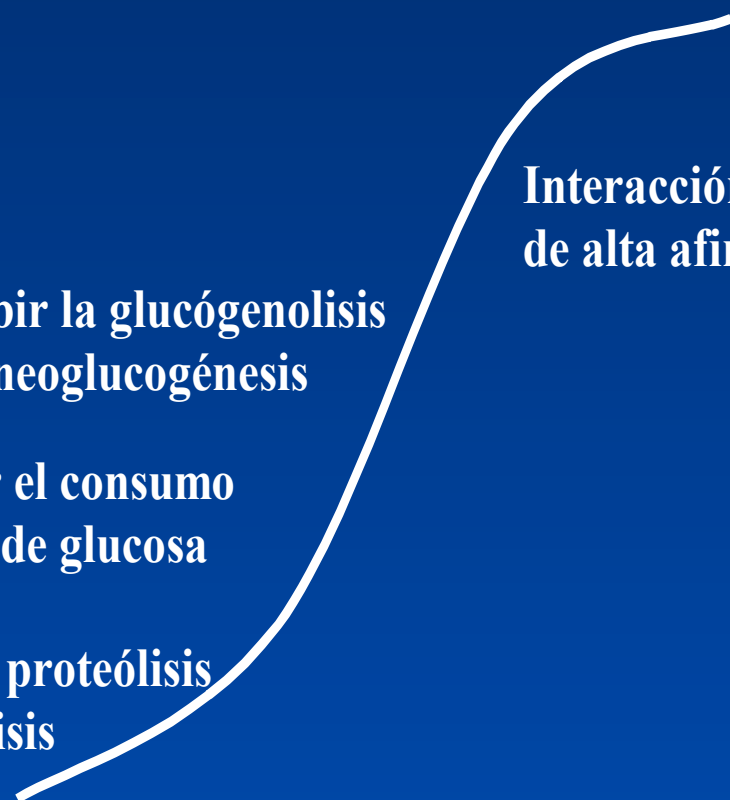
Inhibir la glucógenolisis
y la neoglucogénesis

Estimular el consumo
muscular de glucosa

Inhibir la proteólisis

Inhibir la lipólisis

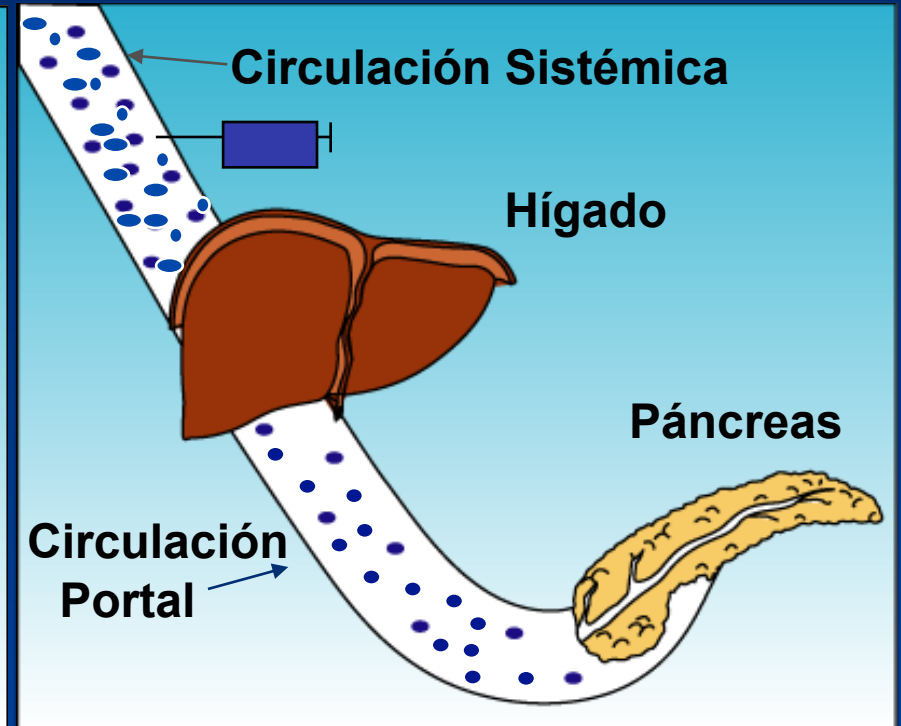
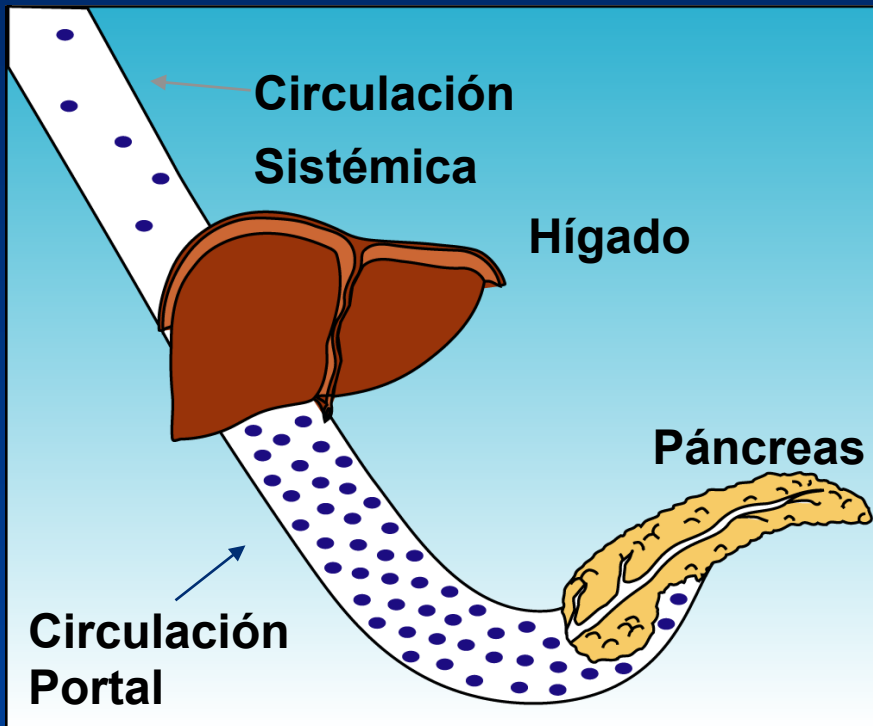
Interacción con receptores
de alta afinidad



Cinética de la insulina postprandial

Normal

Insulina inyectada



Insulina Vena Porta:Periferia

Insulina Vena Porta:Periferia

3:1

1:1

CHNC

- No es infrecuente la superposición de algunos criterios para el diagnóstico de CAD y de CHNC (se ha descrito en más de 1/3 de los casos).
- Si bien la mayoría de los pacientes con CHNC presentan al ingreso un pH de 7.30 y un nivel de HCO_3 de 18 mEq/l, pueden presentar moderada cetonemia.

Kitabchi AE, et al Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes Care 2001;24:131–153

Ennis ED, Kreisberg RA. The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. Diabetes Rev 1994;2:115–126

Cuerpos cetónicos

- La determinación de cetonemia se realiza con la reacción de nitroprusiato, la que provee una estimación semicuantitativa de los niveles de acetoacetato y acetona.
- Este método subestima la severidad de la cetoacidosis puesto que **no mide β hidroxibutirato**, el principal producto metabólico en CAD.

Criterios diagnósticos para CAD y CHNC

	CAD Leve	CAD Moderada	CAD Severa	CHNC
pH arterial	7.25 – 7.30	7 – 7.24	< 7	> 7.30
HCO ₃ (mEq/l)	15 - 18	10 - 15	< 10	> 18
Cetonas en sangre*	+++	+++	+++	(-) o (+) débil
Cetonuria*	+++	+++	+++	(-) o (+) débil
Osmolalidad †	Variable	Variable	Variable	> 320 mOsm
Anión GAP ‡	> 10	> 12	> 12	Variable
Estado mental	Alerta	Alerta o ↓	Estupor/coma	Estupor/coma

*Reacción de Nitroprusiato

†Osmolalidad efectiva sérica: 2 Na medido (mEq/l) + (glucosa (mg/dl)/18).

‡Anion gap: (Na) - [(Cl + HCO₃ (mEq/l))].

Comparación de laboratorio

	CHNC	CAD
Glucemia (mg/dl)	930 \pm 83	616 \pm 36
Na (mEq/l)	149 \pm 3.2	134 \pm 1.0
K (mEq/l)	3.9 \pm 0.2	4.5 \pm 0.13
Urea (mg/dl)	61 \pm 11	32 \pm 3
Creatinina (mg/dl)	1.4 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1
pH	7.3 \pm 0.03	7.12 \pm 0.04
3- β -OH Butirato (mmol/l)	1.0 \pm 0.2	9.1 \pm 0.85
Osmolalidad total*	380 \pm 5.7	323 \pm 2.5

*Acorde a la fórmula $2(\text{Na} + \text{K}) + \text{urea (mmol/l)} + \text{glucosa (mmol/l)}$.

Leucocitosis

- Valores de leucocitos entre 10.000 y 15.000 mm³ son frecuentes aún en ausencia de infección. Esta elevación se relacionaría a la situación de stress metabólico, principalmente relacionado al aumento de cortisol y catecolaminas.
- Valores superiores a 25.000 mm³ normalmente se relacionan a un proceso infeccioso subyacente.

Slovis CM et al Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. Am J Emerg Med 1987;5:1-5

Razavi L et al, Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. Metab Clin Exp 2009;58:443-448

Caso clínico

- Paciente de 45 años de edad con antecedente de EPOC y DM1 que se interna con descompensación clínica (hiperventilación, oliguria y deterioro de conciencia). Laboratorio: Glucemia 573 mg/dl, pH 7.0, PCO₂: 30, HCO₃: 5, Cetonuria +++
- Usted considera que el paciente tiene CAD con
 - 1) Acidosis metabólica y alcalosis respiratoria
 - 2) Acidosis metabólica y respiratoria
 - 3) Acidosis respiratoria pura
 - 4) Acidosis metabólica pura

PCO₂ esperada para compensar la acidosis metabólica

$$\text{PCO}_2 = 1.5 [\text{HCO}_3] + 8 = x \pm 2$$

$$\text{Ej.: PCO}_2 = 1.5 [5] + 8 = 15.5 \pm 2 (13.5 - 17.5)$$

Anión Gap

Cálculo de anión GAP:

$$(\text{Na medido}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) = 7 - 9 \text{ mEq/l}$$

Anión GAP elevado: valores $> 10 - 12 \text{ mEq/l}$

ACIDOSIS METABOLICA

ANION GAP AUMENTADO	ANION GAP NORMAL
Cetoacidosis diabética	Exceso de ácidos: administración de ácidos (cloruro de amonio, cloruro de calcio)
Acidosis láctica	Pérdida de bases (diarreas, fistulas del tubo digestivo, acidosis tubular renal)
Acidosis urémica	
Acidosis por fármacos	

Cálculo del Sodio

La concentración plasmática de sodio habitualmente está elevada, reflejando la severa pérdida de agua. Se pueden encontrar valores bajos de sodio, lo que estaría relacionado con el efecto dilucional de la hiperglucemia.

Cada 100 mg/dl que aumenta la glucemia, sumar 1.6 mEq/l al valor de sodio medido para obtener el sodio corregido.

Cálculo del Sodio

$$\text{Na corregido} = \text{Na medido} + \frac{\text{glucosa plasmática} - 100}{62}$$

CHNC

Fórmula del cálculo de osmolalidad

a) $\text{Na} + \text{Glucemia} \times 18$

b) $\text{Na} + \frac{\text{Glucemia}}{18}$

18

c) $2 \times \text{Na} + \frac{\text{Glucemia}}{0.055}$

0.055

d) $2 \times \text{Na} + \text{Glucemia} \times 0.055$

CALCULO DE LA OSMOLALIDAD

$$2 (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \frac{\text{BUN}}{2.8} + \frac{\text{Glucosa}}{18} = 290 \pm 5 \text{ mOsm/l}$$

Cuando supera 320 mOsm/l es hiperosmolaridad,
cuando supera 350 el cuadro es severo.

$$2 \text{Na}^+ + \frac{\text{Glucosa}}{18} = 276 - 296 \text{ mOsm/l}$$

$$2 \text{Na}^+ + \text{Glucosa} \times 0.055 = 276 - 296 \text{ mOsm/l}$$

Crisis hiperglucémicas

Medidas Generales

- Reposo.
- Venoclisis adecuada.
- Sonda nasogástrica.
- Sonda vesical.
- Antibióticoterapia (ante la sospecha de infección).

Tratamiento insulínico en CAD

Endovenoso

- 1) Administrar 0.1 U/Kg. de insulina rápida en bolo como dosis de carga
- 2) Goteo endovenoso continuo de insulina de acción rápida a razón de 0.1U/Kg./hora en paralelo a la reposición de líquido.
- 3) Si a las 2 h. no desciende un 10 % la glucemia, se duplica el goteo.
- 4) Cuando la glucemia disminuye a 250 mg/dl, aminorar la velocidad del goteo a 1-2 U/h (0.02 – 0.05 U/Kg/h) durante las siguientes 4-6 h. o puede pasar a insulina SC de acción rápida a una dosis de 0.1 U/kg cada 2 hs.

Objetivo: mantener la glucemia en valores de 150 – 200 mg/dl hasta resolver la CAD.

Tratamiento insulínico en CHNC

Endovenoso

- 1) Administrar 0.1 U/Kg. de insulina rápida en bolo como dosis de carga
- 2) Goteo endovenoso continuo de insulina de acción rápida a razón de 0.1U/Kg./hora en paralelo a la reposición de líquido.
- 3) Si a las 2 h. no desciende un 10 % la glucemia, se duplica el goteo.
- 4) Cuando la glucemia disminuye a 300 mg/dl, aminorar la velocidad del goteo a 1-2 U/h (0.02 – 0.05 U/Kg/h) durante las siguientes 4-6 h. o puede pasar a insulina SC de acción rápida a una dosis de 0.1 U/kg cada 2 hs.

Objetivo: mantener la glucemia en valores de 200 –300 mg/dl hasta recuperar el estado de conciencia

Caso Clínico

- Paciente de 32 años que se internó por CAD con Glucemia 453 mg/dl, pH 7.15, HCO_3^- :8 Anión Gap 15 Cetonas +++, K^+ 3.2 mEq/l
- Repone NaCl 1lt por hora, Insulina 0.1U/Kg en bolo y luego 0.1 U/Kg/h, ClK 20 mEq/h, no repone HCO_3^- . Luego de 1 h. de tratamiento el paciente presenta paro cardíaco.
- ¿En qué piensa?
 - 1) Causa de la CAD: IAM severo
 - 2) Edema cerebral
 - 3) Inadecuada reposición de insulina
 - 4) Acidosis láctica asociada

Potasio



Establecer adecuada función renal
(diuresis 50 ml/h)



$K^+ < 3.3$ mEq/l



Suspender comienzo de insulina
Aportar 20 – 30 mEq/h ClK
hasta alcanzar $K^+ > 3.3$ mEq/l

$K^+ > 5.2$ mEq/l



No aportar K^+
Controlar K^+ cada 2 hs.



$K^+ 3.3 - 5.2$ mEq/l



Aportar 20 – 30 mEq/l ClK
Objetivo: $K^+ 4 - 5$ mEq/l

CHNC

- En el CHNC se propone reponer líquido con Sc salina 0.45 normal
 - 1) Las primeras dos horas de tratamiento
 - 2) En caso de superar la Natremia los 160 mEq/l
 - 3) En caso de superar la Natremia los 150 mEq/l
 - 4) Cuando se asocia a acidosis láctica

Reposición de Líquidos

↓
Evaluar Na corregido

Na⁺ elevado

Na⁺ normal

Na⁺ bajo

↓
0.45% NaCl
(200 – 500 ml/h)
dependiendo de la hidratación

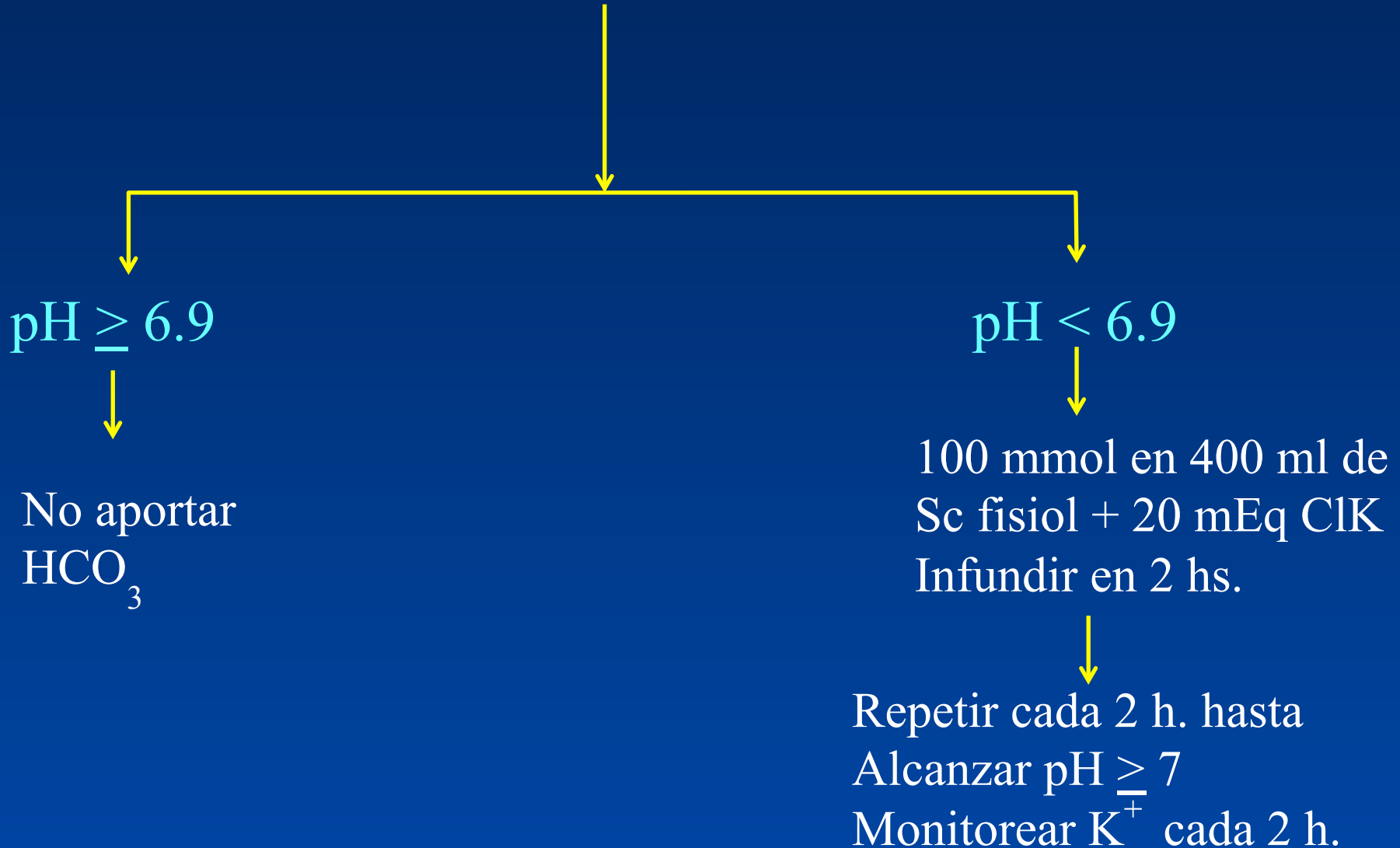
↓
0.9% NaCl
(200 – 500 ml/h)
dependiendo de la hidratación

↓
Cuando la glucemia alcanza 200 mg/dl (CAD)
o 300 mg/dl (CHNC) cambiar hidratación a DA 5%
con 0.45% NaCl a 150 – 250 ml/h

Aporte de líquidos CHNC

- La solución salina normal presenta una osmolaridad de 308 mOsm/l.
- Si la concentración de sodio es mayor de 150 mEq/l se recomienda solución hipotónica y es mandatoria si es > 155 mEq/l.
- Si el paciente persiste hipotenso expandir con 1 – 2 l de sangre o coloides.

Bicarbonato



Bicarbonato en CAD

Indicaciones para la reposición de Bicarbonato

pH < 7 o CO_3H < 5mEq/l

Hiperkalemia ($\text{K} > 6.5\text{mEq/l}$)

Hipotensión severa que no responde a la reposición de líquido

Falla ventricular izquierda severa

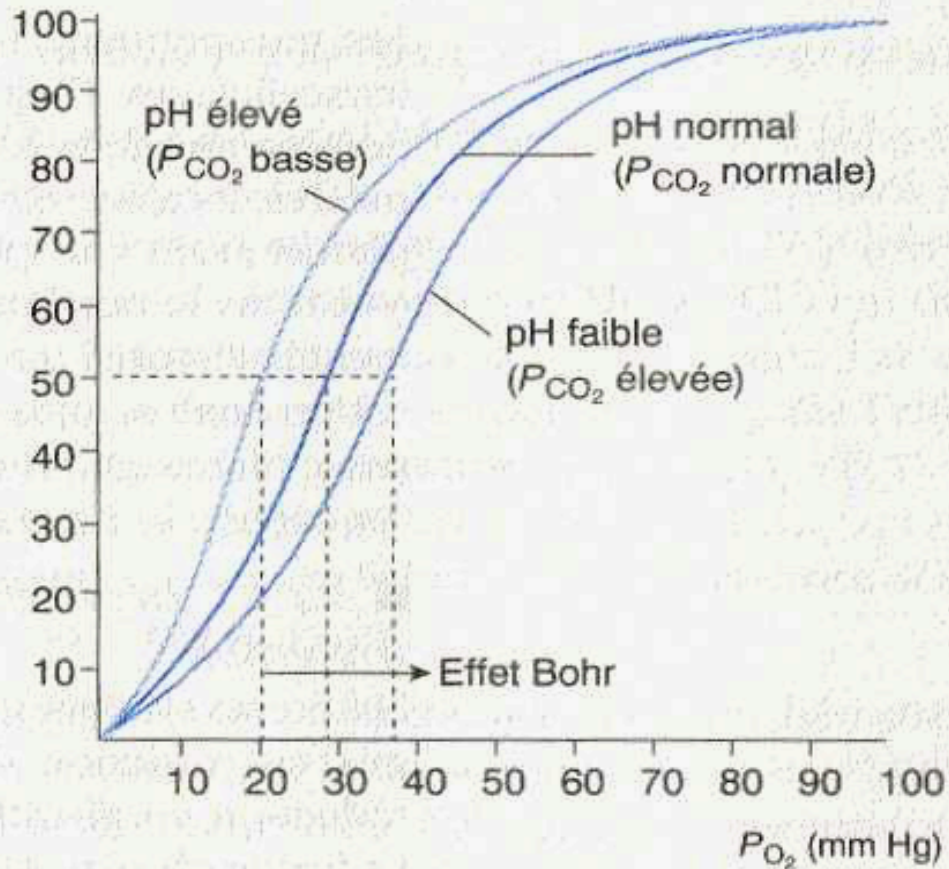
Depresión respiratoria

Acidosis hiperclorémica

Reposición de Bicarbonato

Ventajas	Desventajas
Mejora la función miocárdica	Desviación a la izq. de la curva de disociación de la hemoglobina.
Eleva el umbral de fibrilación ventric.	Alcalosis por sobrecompensación
Mejora la sensibilidad a la insulina	Retarda la compensación de la acidosis.
Mejora la hiperventilación.	Eleva los valores de lactato.
	Sobrecarga de volumen
	Acidosis paradójal del SNC
	Favorece el edema cerebral

Saturation de l'hémoglobine (%)



Resolución de las urgencias hiperglucémicas. Pasaje a insulina SC

- Criterio de resolución de CAD incluye glucemia < 200 mg/dl y dos de los siguientes criterios: nivel de bicarbonato sérico ≥ 15 mEq/l, pH venoso > 7.3 , y anión gap ≤ 12 mEq/l.
- Criterio de resolución de CHNC: normalización de la osmolalidad y recuperación del estado de conciencia.
- El pasaje a la insulinoterapia SC, requiere de la superposición durante 1 – 2 h. con el tratamiento EV para evitar la recaída

Caso clínico

- Paciente de 30 años que se internó por CAD con Glucemia 493 mg/dl, pH 7.05, HCO_3^- : 8 Anión Gap 15 Cetonas ++.
- Luego de 5 hs de tratamiento el paciente presenta: Glucemia 193 mg/dl, pH 7.28, HCO_3^- :14 Anión Gap 10 Cetonas +++.
- ¿En qué piensa?
 - 1) Persiste la CAD
 - 2) **Proceso de recuperación de la CAD normal**
 - 3) Acidosis hiperclorémica
 - 4) Acidosis láctica

Corrección de la cetosis

- El correcto tto de la CAD determina menor formación de cuerpos cetónicos y mayor utilización de los mismos por los tej. periféricos. La utilización de los mismos requiere que el β -OH-Butirato se convierta 1º a acetoacetato, lo que determina cambios y normalización de la relación B:A. La reacción de nitroprusiato (no mide β -OH-Butirato) reconocerá el aumento de acetoacetato, sugiriendo erróneamente peoría de la cetosis.

Salida de la CAD

- En pacientes que continúen con nada por boca, se sugiere seguir con goteo de insulina EV, asociado a aporte de glucosa por vía parenteral.
- El paciente con tto previo con insulina se puede reponer la dosis previa de no existir contraindicación.
- Si el paciente no tenía tto insulínico previo, se puede comenzar un tto intensificado, calculando un requerimiento total de 0.5 – 0.8 u/kg

CETOACIDOSIS DIABETICA COMPLICACIONES

Hipoglucemia

Recaída de la cetoacidosis

Hipokalemia-Arritmias

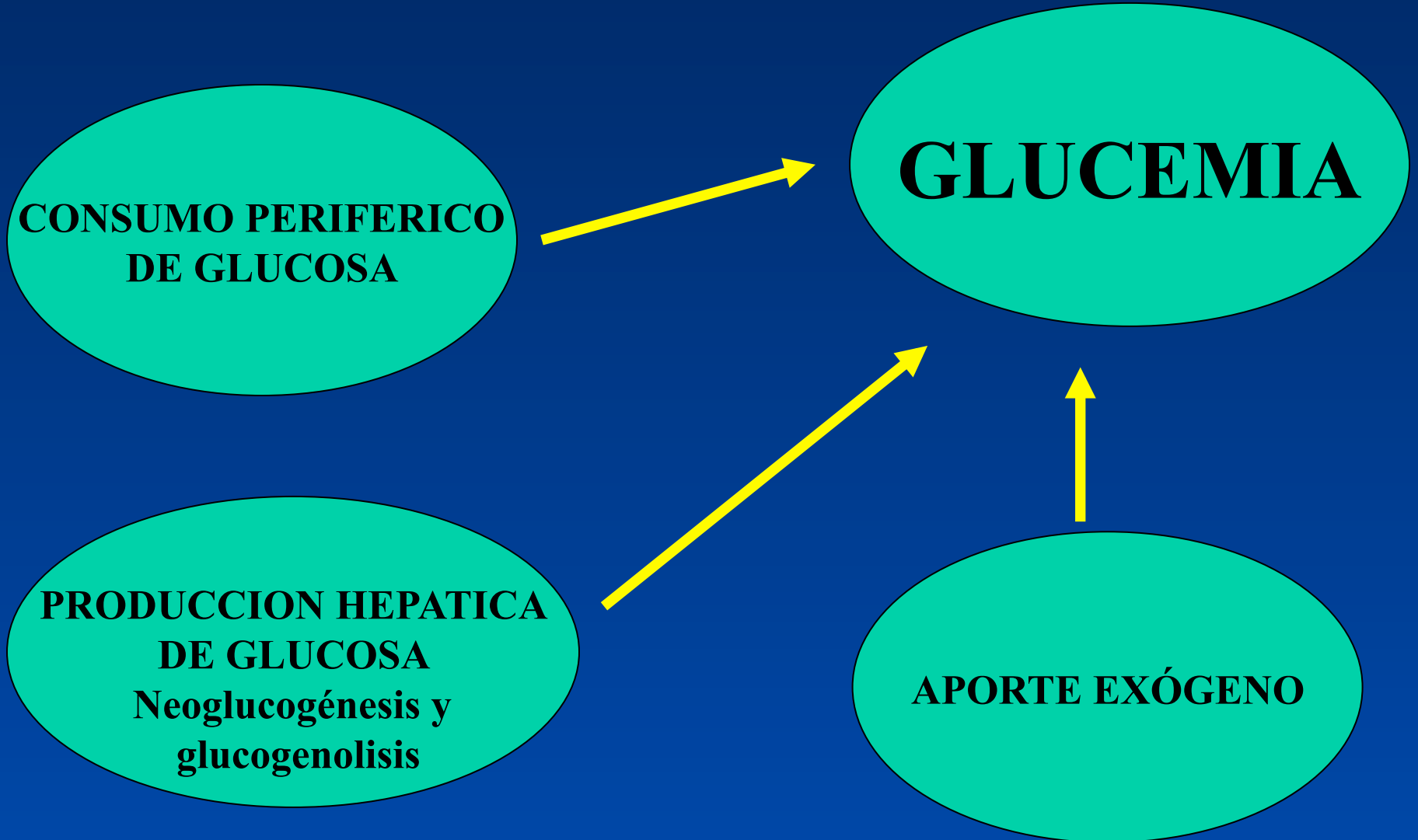
Edema cerebral (0.3 – 1% en niños)

Edema pulmonar

Fenómenos trombóticos

Resistencia insulínica

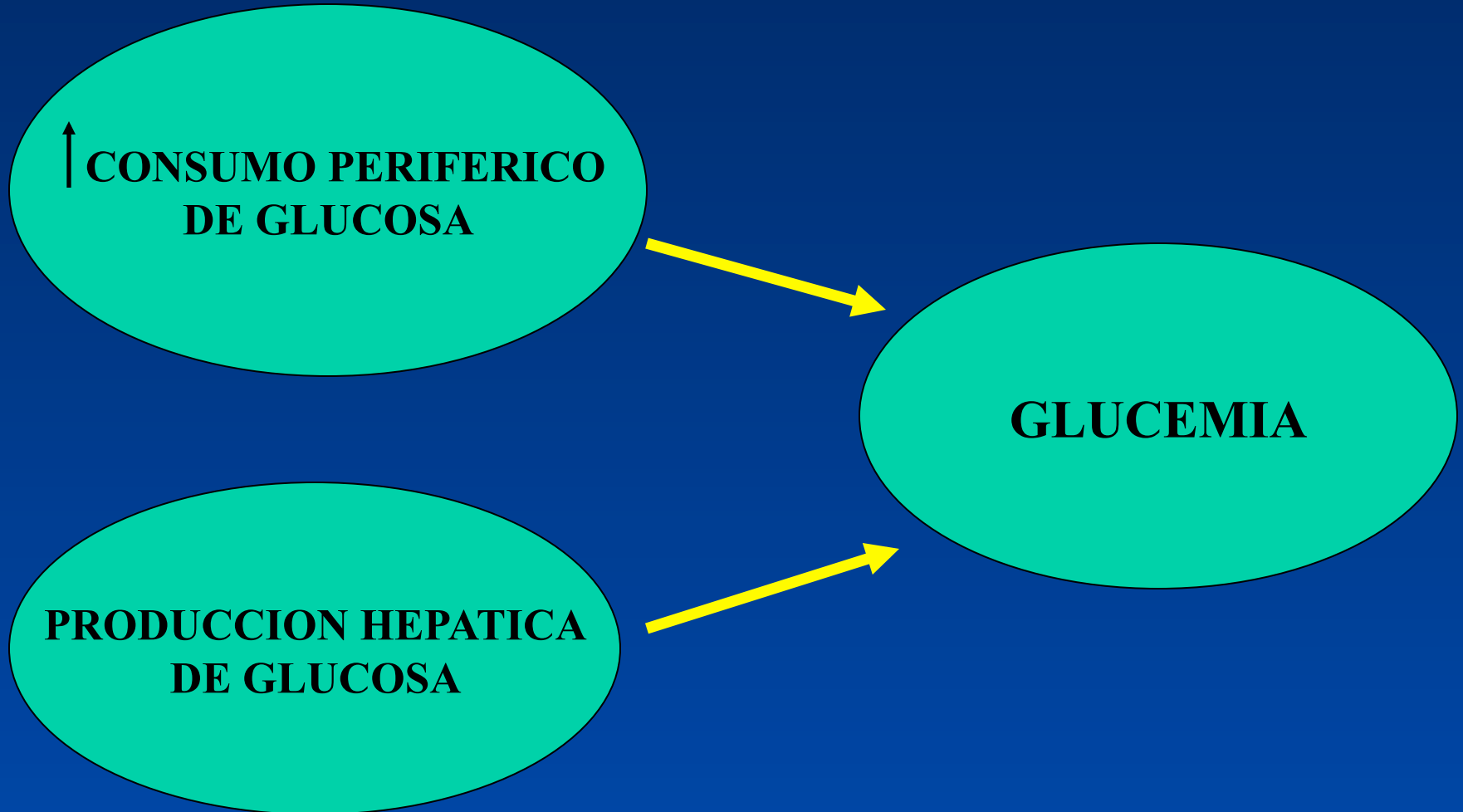
GLUCEMIA



CAD con glucemias no muy elevadas en embarazo

- La continua utilización de glucosa por la unidad fetoplacentaria, incluso en ausencia de insulina, determina una desproporcionadamente baja glucemia en relación con el grado de acidosis metabólica.

GLUCEMIA EN EL EMBARAZO



CAD con glucemias no muy elevadas en alcoholismo

- El efecto inhibitorio del etanol sobre la neoglucogénesis favorece la presencia de glucemias desproporcionadamente bajas en relación a la concentración de HCO_3 y al grado de acidosis.

GLUCEMIA EN EL ALCOHOLISMO

**CONSUMO PERIFERICO
DE GLUCOSA**



GLUCEMIA

**↓
PRODUCCION HEPATICA
DE GLUCOSA**



Muchas gracias por su atención