



## Manejo de la cetoacidosis diabética Management of diabetic ketoacidosis

<sup>1</sup>**Dra. Daniela Sofía Padilla Elizondo**

Investigadora independiente, Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-3950-6095>

<sup>2</sup>**Dra. Karla Paola Chaves Morales**

Investigadora independiente, Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-3147-7827>

<sup>3</sup>**Dr. Ricardo Vargas Fernández**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-1022-4836>

Recibido  
29/04/2022

Corregido  
10/05/2022

Aceptado  
20/05/2022

### RESUMEN

La cetoacidosis diabética forma parte de las emergencias hiperglucémicas observables en pacientes portadores de diabetes mellitus, ya sea tipo 1 o 2. Se caracteriza por ser un desorden metabólico, conformado por la tríada de hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica. Los mecanismos fisiopatológicos que conllevan al desarrollo de este desorden son la deficiencia de insulina y un incremento en la concentración de hormonas contrarreguladoras.

**PALABRAS CLAVE:** diabetes mellitus, cetoacidosis, fluidoterapia, electrolitos, insulina.

### ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis is part of the hyperglycemic emergencies found in patients with diabetes mellitus, either type 1 or 2. It is a metabolic disorder, characterized by being made up of the triad hyperglycemia, ketosis, and metabolic acidosis. The pathophysiological mechanisms that lead to its development are insulin deficiency and an increase in the concentration of counterregulatory hormones. It is utmost to make a prompt and timely diagnosis, in order to initiate early fluid therapy, ketoacidosis correction, management of the corresponding electrolyte disorder and to establish insulin therapy.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, ketoacidosis, fluid therapy, electrolytes, insulin.



<sup>1</sup> Médica general, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Cód. [MED16706](#). Correo: [sofia.dpe@gmail.com](mailto:sofia.dpe@gmail.com)

<sup>2</sup> Médica general, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Cód. [MED15994](#). Correo: [kchavesm137@gmail.com](mailto:kchavesm137@gmail.com)

<sup>3</sup> Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Cód. [MED16019](#). Correo: [ricardo-varqfer@hotmail.com](mailto:ricardo-varqfer@hotmail.com)

## INTRODUCCIÓN

Las emergencias hiperglucémicas que con mayor frecuencia requieren de observación y hospitalización son las endocrinopatías. Estas emergencias incluyen dos entidades cuyo diagnóstico es común en pacientes con diabetes: la cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH). La primera de estas emergencias sustenta el análisis que se presentará a lo largo de esta revisión bibliográfica.

La primera descripción clínica detallada de un coma diabético en un paciente adulto que presentaba poliuria, polidipsia y glucosuria fue notificada por August W. von Stosch en 1828. Debido a su condición, el paciente presentó un deterioro progresivo del estado de conciencia, situación que demostró por primera vez una secuela asociativa de la CAD (1).

Más adelante, en 1874, el médico Adolf Kussmaul advirtió que muchos de los casos de coma diabético estaban acompañados por una manifiesta disnea y una respiración profunda y frecuente. Debido a sus aportes, la respiración de tipo Kussmaul se convirtió, prontamente, en uno de los hallazgos distintivos del coma diabético (1).

Tiempo después, en 1886, el doctor Julius Dreshfeld facilitó una descripción minuciosa del coma diabético y estableció dos categorías para esta complicación. Dreshfeld propuso la respiración de Kussmaul y las cetonas positivas como hallazgos clínicos de CAD, al tiempo que mencionó otro tipo sin estas características, llamado EHH (1).

Si bien tanto la CAD como el EHH pueden desarrollarse en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2, la CAD es mucho más frecuente

en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) y el EHH es reportado en adultos y adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) (1,2).

Previo al descubrimiento de la insulina en 1921, la mortalidad relacionada con la CAD alcanzaba >90%. En la actualidad, y dado al papel que ha ocupado la insulina, ese índice se ha visto reducido a <2% (1).

Sin embargo, a pesar de los avances, tanto en el diagnóstico como en el manejo, la CAD sigue siendo considerada como una complicación aguda de cuidado, causa significativa de hospitalización y con un riesgo de desarrollo alto.

A partir de lo anterior, el objetivo de este artículo es proponer recomendaciones y pautas actualizadas de tratamiento para pacientes con CAD, con el fin de proveer el óptimo manejo clínico para este trastorno.

## MÉTODO

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se utilizaron artículos obtenidos de PubMed, ClinicalKey, SciELO y Elsevier. De igual manera, se hizo una revisión de capítulos del libro Harrison Principios de Medicina Interna, así como de la guía de la Asociación Americana de Diabetes.

La búsqueda utilizó como palabras clave “diabetes mellitus”, “cetoacidosis”, “fluidoterapia”, “electrolitos” e “insulina”. Para los criterios de inclusión, la búsqueda se centró en artículos que tuvieran como idioma oficial el inglés y que hicieran referencia a población adulta.

Para efectos de esta revisión, se entenderá como población adulta a mujeres y hombres

entre los 18 y 64 años de edad. Por otra parte, los criterios de exclusión fueron artículos con más de cinco años de antigüedad y que no abordaran como temática principal la cetoacidosis diabética. En total, se utilizaron 16 fuentes bibliográficas, las cuales serán detalladas al final de la publicación.

## DEFINICIÓN

La CAD es un desorden metabólico caracterizado por la tríada de hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica, que resulta de una deficiencia relativa o absoluta de insulina circulante y de un exceso de hormonas contrarreguladoras entre las cuales se incluyen el glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento. Estas condiciones médicas devienen en hiperglucemia, glucosuria, deshidratación e hiperosmolaridad, con distintos niveles de severidad (2,4–6). Se han establecido criterios diagnósticos, los cuales, según Evans (6), son los siguientes:

- Cetonemia >3,0 mmol/L o cetonuria significativa >2+.
- Glucosa en sangre >11,0 mmol/L.

- Bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) <15,0 mmol/L o un pH venoso <7,3.

Modi et al. reportaron casos con niveles de glucosa normales o bajos. A esta condición se le conoce como cetoacidosis diabética euglucémica, la cual puede llegar a estar presente en alrededor del 10% de los pacientes que presenten CAD (3,7-8).

## CLASIFICACIÓN

Para efectos de referencia y sustento teórico-médico, se expone aquí la clasificación de la CAD adaptada, según la ADA, en la **tabla 1** (2,3,9).

Esta clasificación será retomada y reproducida en los análisis que se presentarán a lo largo de esta investigación.

## EPIDEMIOLOGÍA

Anteriormente, se pensaba que la CAD era una complicación que ocurría solo en pacientes con DM-1. No obstante, existen reportes de casos en niños y pacientes adultos portadores de DM-2. De hecho, se ha llegado a constatar que un tercio de los pacientes que presentan CAD padecen de DM-2 (1,3).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para cetoacidosis diabética según la ADA 2009.

Parámetro	Leve	Moderado	Severo
pH arterial	7,25-7,3	7,0-7,24	<7,0
Bicarbonato sérico (mEq/L o mmol/L)	15-18	10-15	<10
Anion Gap	>10	>12	>12
Estado de conciencia	Alerta	Alerta-somnoliento	Estupor-coma
Cetonas en plasma/orina	Positivo	Positivo	Positivo

**Fuente:** Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients; 2019.

De manera particular, la CAD suele ser la presentación clínica inicial de diabetes en cerca del 15% al 20% de los adultos y en un 30% a un 40% de los niños con DM-1 (1).

A pesar de los avances en el control de los pacientes con diabetes, la CAD representa el 14% de todos los ingresos hospitalarios de pacientes con diabetes y el 16% de todas las muertes relacionadas con esta enfermedad (10).

La mortalidad ligada a complicaciones que se derivan del CAD ha disminuido de manera significativa en los últimos 20 años a >90%. Esto se debe, probablemente, al descubrimiento y uso de la insulina, además de las guías más prácticas para su diagnóstico y manejo (3,6). Empero, la CAD presenta rangos de mortalidad asociados, los cuales van desde el 5% al 9% en pacientes muy mayores o con comorbilidades significativas (1,5). En niños, adolescentes y adultos jóvenes con DM-1 es la causa más común de muerte y responsable de alrededor del 50% de las muertes en pacientes con diabetes <24 años (1,3). Sobre los datos de mortalidad en países en desarrollo, se desconoce un número exacto, aunque se deduce los rangos pueden ser mayores que en los países industrializados (10).

Si bien la causa infecciosa es la más común en todo el mundo, la mala adherencia al tratamiento con insulina es la causa precipitante más común (1).

Los indicadores que se correlacionan con hospitalización por CAD son un control glucémico deficiente, estatus socioeconómico bajo y condiciones psiquiátricas. Se rescata el hecho de que el género femenino suele ser más vulnerable a padecer de la CAD (3). El fin de los protocolos existentes en la actualidad es optimizar el diagnóstico y manejo de la CAD, al tiempo que favorece el ingreso a unidades

de cuidado intensivo y la estancia total en estas unidades. Finalmente, estas consideraciones resultan en un descenso en las hospitalizaciones en general.

## CAUSAS

Muchas condiciones pueden llevar al desarrollo de complicaciones hiperglucémicas como la CAD. Entre las principales causas o precipitantes se destacan el debut diabético, o diabetes mellitus, de reciente diagnóstico; la pobre adherencia al tratamiento con insulina; terapia insulínica intrahospitalaria no óptima; infecciones del tracto respiratorio o del tracto urinario, que son los principales focos y eventos vasculares o coronarios, tales como evento cerebro vascular e infarto agudo al miocardio, respectivamente. De igual manera, diversas fuentes bibliográficas sobre la CAD reconocen como precipitante al abuso de alcohol, pancreatitis, quemaduras, traumas y cirugías.

Además de estas causas, varios medicamentos que alteran el metabolismo de los carbohidratos pueden precipitar el desarrollo de la CAD y del EHH, tales como glucocorticoides, beta-bloqueadores, tiazidas y antipsicóticos atípicos, que asocian con mayor riesgo son la olanzapina y la risperidona.

Además, entre las condiciones psicológicas y psiquiátricas son detonantes: depresión, trastornos de alimentación y uso de sustancias ilícitas. Estos últimos se reportan en cerca del 20% de episodios recurrentes en pacientes jóvenes (1-3,6).

Recientemente, la CAD se ha asociado a los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), que pertenecen a una nueva clase de antidiabéticos orales y que disminuyen la glucosa plasmática. En estos casos, el desarrollo de CAD en pacientes DM-1 y DM-2 se debe a la

inhibición de glucosa en el túbulo proximal en el riñón. Existen múltiples reportes que han demostrado que el uso de esta clase de medicamentos puede resultar en una CAD euglucémica (1-3). Existe cierta evidencia de que la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) aumenta el riesgo de CAD, en probable asociación con la destrucción de células beta que puede resultar del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Además, un estudio realizado por Vitale et al. (11) sugirió que en personas con diabetes tipo 2 que toman inhibidores de SGLT2, el riesgo de CAD euglucémica puede aumentar aún más en presencia de COVID-19 (estudio basado en cinco casos) (10-12).

## FISIOPATOLOGÍA

Los dos mecanismos fisiopatológicos más importantes, tanto para la CAD como para el EHH, son la deficiencia significativa de insulina y el incremento en la concentración de hormonas contrarreguladoras como el glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento.

Es importante resaltar que la deficiencia de insulina puede ser absoluta, como lo es en pacientes con DM-1, o relativa, como se observa en pacientes con DM-2, ante factores precipitantes como los anteriormente mencionados (1,2,13).

A grandes rasgos, lo que sucede es que la deficiencia de insulina, en conjunto con el incremento de hormonas contrarreguladoras, deviene en un incremento en la producción de glucosa a nivel hepático, debido al aumento en la gluconeogénesis y glucogenólisis. A esto se adiciona la disminución de glucosa en los tejidos periféricos (particularmente, el músculo). Asimismo, la insulinoopenia puede producir la activación de la hormona sensible a lipasa y llevar a una degradación

acelerada de triglicéridos a ácidos grasos libres, los cuales, en el hígado, son oxidados a cuerpos cetónicos acetoacetato y  $\beta$ -hidroxibutirato. Este proceso es estimulado, de manera predominante, por el glucagón (1,2,10,13).

En síntesis, el aumento en la producción de cuerpos cetónicos conduce a la reducción del bicarbonato y al establecimiento de la acidosis metabólica.

En varios estudios clínicos y experimentales de Fayfman et al. (1), se ha demostrado que el desarrollo de hiperglucemia y cetoacidosis conlleva a un estado inflamatorio que se caracteriza por una elevación de citocinas proinflamatorias y a un aumento de los marcadores de estrés oxidativo. Por ejemplo, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) y la proteína C reactiva (PCR) (1).

Por otra parte, el déficit de líquidos y electrolitos que se observa en esta condición, incluidos el sodio, potasio, calcio, magnesio, cloruro y fosfato, es provocado por la glucosuria que induce una diuresis osmótica (2,3).

La deshidratación y la hiperglucemia dan como resultado un estado de hipertonicidad y exceso de salida de agua del espacio intracelular al espacio extracelular hipertónico (5).

## CLÍNICA

La CAD suele evolucionar con importante rapidez en cuestión de horas posterior al evento desencadenante (2). En general, la poliuria, la polidipsia, la debilidad y la pérdida de peso suelen ser manifestaciones clínicas de hiperglucemia. De igual manera, suelen presentarse alteraciones o malestares gastrointestinales, tales como dolor abdominal difuso, que se reporta en aproximadamente el 46% de los casos; así



como náuseas y vómitos en 2/3 de los pacientes. En casos severos, las manifestaciones de la acidosis se reflejan con letargia, estupor, pérdida de la conciencia en <25% e incluso compromiso respiratorio, el cual se evidencia con un patrón respiratorio tipo Kussmaul (1,2).

El examen físico del paciente evidenciará signos de deshidratación, taquicardia, hipotensión y aliento cetónico. La temperatura puede variar en muy estrecha relación con la ausencia o existencia de un proceso infeccioso asociado (1,2,3).

Es importante mencionar que los pacientes con una CAD euglicémica pueden tener una presentación atípica (6).

## DIAGNÓSTICO

Para realizar un adecuado diagnóstico, resulta imperante contar con reportes de laboratorio cruciales, como lo son los estudios sobre niveles de glucosa en plasma, niveles de cetonas en plasma u orina, electrolitos completos, pruebas de función renal, hemoleucograma y gases arteriales o venosos. De acuerdo con el caso, un electrocardiograma y una radiografía de tórax aportarán información adicional de especial relevancia para el diagnóstico final. Una hemoglobina glucosilada (HbA1C) puede ser de utilidad para diferenciar hiperglucemia crónica descompensada de una descompensación metabólica aguda en un paciente previamente controlado (2).

Para realizar el diagnóstico, se debe partir de una tríada:

- Hiperglucemia >250 mg/dL o >13,9 mmol/.
- Presencia de cuerpos cetónicos.
- Acidosis, se definiría como un bicarbonato sérico de  $\leq 18$  mmol/L y/o un pH arterial  $\leq 7,30$ .

La estabilidad hemodinámica del paciente será la que determine el uso de una muestra arterial o venosa. La primera será de utilidad para los pacientes inestables, mientras que la segunda es recomendable para los pacientes estables (3).

La presencia de cetonas puede ser en suero u orina. Existen 3 tipos de cetonas, beta-hidroxibutirato, acetoacetato y acetona. Es recomendable medir el beta-hidroxibutirato sérico (niveles normales <0,6 mmol/L) en caso que las cetonas en orina sean negativas y que además exista alta sospecha de CAD (1,3).

El pH venoso suele ser de 0,015-0,03; más bajo que el pH arterial. El rango normal para la brecha aniónica va a depender de la referencia del laboratorio, cuyo rango oscila entre 6-10 mmol/L y 6-10 mEq/L. La acumulación de cetoácidos conlleva a una acidosis metabólica con brecha aniónica alta; motivo por el cual, el anión gap se calcula mediante la siguiente fórmula [Anion gap =  $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ ] (3).

En lo que respecta a los electrolitos, el potasio sérico, al momento de la admisión, tiende a mostrar niveles elevados.

En este punto, resulta de vital importancia vigilar de cerca la evolución del paciente, aún más al momento de dar inicio con el tratamiento con insulina, dado que esto puede ocasionar un descenso en los niveles de potasio.

Además de lo aquí indicado, es posible observar tanto una pseudohiponatremia, que resulta de la salida del agua del espacio intracelular al espacio extracelular inducida por la hiperglucemia, como una leucocitosis leve-moderada entre 10.000–15.000  $\text{mm}^3$ , hallazgo frecuente en la CAD. Esto último debido a la deshidratación, el estrés y la desmarginalización de los leucocitos. La

hipertrigliceridemia e hiperamilasemia pueden estar presentes al momento del diagnóstico (1-3).

## MARCADORES DE SEVERIDAD

A continuación, se listan marcadores de severidad relacionados con la CAD. La presencia de  $\geq 1$  criterios puede indicar un alto grado de severidad (6):

- Cetonas en sangre  $>6$  mmol/L
- Niveles de bicarbonato  $<5$  mmol/L
- pH arterial/venoso  $<7,0$
- Hipokalemia al momento de admisión ( $<3,5$  mmol/L)
- Escala de Glasgow  $<12$  o alteración en la escala AVPU
- $\text{SaO}_2$   $<92\%$  a aire ambiente (AA)
- Frecuencia cardíaca  $>100$ lpm o  $<60$ lpm
- Anion Gap  $>16$

## TRATAMIENTO

### Manejo general

El manejo de la CAD abarca la optimización del volumen circulante, los niveles de glucosa, la corrección de la cetoacidosis y el trastorno electrolítico, además de los factores precipitantes del evento (3,4,6). Es importante monitorizar signos vitales, respuesta a la administración de fluidos, dosis de insulina y gástrico urinario.

Si bien se habla de un tiempo de resolución de aproximadamente 10-18 horas, este periodo ha de variar de acuerdo con el grado de severidad y de la individualización del paciente. Los laboratorios suelen repetirse cada 2-4 horas, a excepción del control de las glucemias que, de manera inicial, deberían realizarse cada hora, para un mayor control y registro de la evolución clínica/analítica del paciente (1-3). Es

importante recalcar que la acidosis se puede monitorizar no solo con gases arterial, sino también con muestras venosas (3).

La recomendación es que pacientes con una CAD leve-moderada pueden ser manejados en salones del departamento de emergencias, salones de hospitalización o unidades de continuos/intermedios. Por su parte, aquellos pacientes con una CAD severa o crítica deberían ser tratados en una unidad de cuidado intensivo (1).

Dentro de los objetivos principales al momento del manejo, se destacan los siguientes (6):

- Reducción de la concentración de cetonas en sangre de  $0,5$  mmol/L/h.
- Incrementar el bicarbonato a  $3,0$  mmol/L/h.
- Reducción de los niveles de glucosa en sangre a  $3,0$  mmol/L/h.
- Mantenimiento de los niveles de potasio entre  $4,0-5,5$  mmol/L.

### Hidratación – fluidoterapia

Los pacientes con CAD suelen presentar un grado significativo de deshidratación. El déficit de agua libre en estos pacientes es cercano a los  $100$  ml/kg de peso corporal, o de  $>10\%$  del peso corporal total.

La reanimación con líquidos tiene el objetivo de reponer volumen dentro de 24-36 horas, con el 50% administrado dentro de las primeras 8-12 horas de la presentación del cuadro (2-5).

Para la reposición de líquidos, se debe tener en cuenta tres objetivos principales: restauración del volumen circulatorio, depuración de cetonas y corrección del trastorno electrolítico (6). Con estos objetivos, el argumento de la hidratación intensiva radica en evitar la hipoperfusión y corregir la hiperglucemia e hiperosmolaridad

marcadas y, con esto, mejorar la respuesta a la terapia insulínica (5). Hay que tener claro que la corrección de volumen debe ser intensiva, pero con precaución, ya que una corrección demasiado rápida puede significar en riesgo de edema cerebral.

El tratamiento con líquidos intravenosos, por sí mismo, expande el volumen intravascular, restaura la perfusión renal y reduce la resistencia a la insulina, al disminuir los niveles de hormonas contrarreguladoras circulantes (1). Las guías actuales recomiendan como solución inicial de preferencia la salina isotónica (0,9% NaCl), y que esta sea administrada a un rango inicial de 500-1000 mL/h en las primeras 2-4 horas. Una vez corregida la depleción del volumen intravascular, la velocidad de infusión de solución salina debe reducirse a 250 mL/h o cambiar la solución por una salina al 0,45% (250-500 mL/h). Lo anterior debe ejecutarse tomando en cuenta la concentración sérica de sodio y el estado de hidratación del paciente. Una vez que los niveles de glucosa en sangre alcanzan los ~200 mg/dL (11,1 mosm/L), las soluciones de reemplazo (idealmente cloruro de sodio al 0,45%) deberían contener 5-10% de dextrosa, con el fin de permitir la administración continua de insulina, hasta lograr la corrección de la cetonemia y, a su vez, evitar la hipoglucemia y mantener la concentración de glucosa en sangre entre 150-200 mg/dL (8,3-11,1 mmol/L). Por otro lado, se recomienda que, en ausencia de compromiso cardíaco, se administre solución salina al 0,9% a una velocidad de 15-20 mL/kg de peso corporal, o de 1-1,5 L durante la primera hora. En pacientes con niveles corregidos de sodio sérico altos, la solución de preferencia es la de cloruro de sodio al 0,45%, administrada a 250-500 mL/h (1-5).

## Terapia electrolítica

La CAD se asocia con un déficit corporal total significativo de electrolitos séricos (sodio, cloruro y potasio). En promedio, los pacientes con CAD tienen los siguientes déficits de electrolitos por kilogramo de peso corporal: sodio, 7-10 mEq/kg; potasio, 3-5 mEq/kg y cloruro, 3-5 mmol/kg (3).

- **Potasio:** menudo, los pacientes con CAD pueden presentarse con una hiperkalemia de leve a moderada, a pesar del déficit corporal total de potasio. En casos donde la concentración sérica de potasio sea >5,2 mEq/L no se requiere reposición. Sin embargo, aquellos pacientes con niveles de potasio sérico de <3,3 mEq/L necesitan que su tratamiento inicial incluya reposición de líquidos y reemplazo de potasio en lo que se retrasa el inicio de la insulina hasta que los niveles de potasio estén >3,3 mEq/L, con el fin de evitar arritmias cardíacas, debilidad de los músculos respiratorios o paro (1,3,5). Se estima que el déficit corporal total de potasio es de ~3-5 mEq/kg. Por lo tanto, la reposición de potasio debe iniciarse cuando la concentración sérica sea <5,2 mEq/L, con el fin de mantener un nivel de 4-5 mEq/L. La administración de 20-30 mEq/L de potasio suele ser suficiente para la mayoría de los pacientes; no obstante, se requieren dosis más bajas para pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, o para aquellos pacientes con hipokalemia marcada al ingreso, con niveles de potasio sérico <3,3 mEq/L. Para estos pacientes, el reemplazo de potasio debe iniciarse a una velocidad de 10-20 mEq/h y la insulino terapia debe retrasarse hasta



que los valores de potasio lleguen a  $>3,3$  mEq/L (1-3,5,14).

- Bicarbonato: no se registran estudios que hayan analizado el efecto de la terapia con bicarbonato en pacientes con acidosis severa, debido al riesgo potencial de reducción de la contractilidad cardíaca e instauración de arritmias. Las guías clínicas recomiendan la administración de 50-100 mmol de bicarbonato de sodio en una solución isotónica (400 mL de agua), hasta que el pH sea  $>6,9$ . En caso de recomendar su administración, debe ser únicamente en casos con acidosis severas y con niveles de pH  $<6,9$ , a pesar de falta de evidencia. Por otro lado, la terapia con bicarbonato puede aumentar el riesgo de hipokalemia y edema cerebral, por lo que su uso debe tomarse con cautela (1,3,5,14).

Otros estudios aleatorizados controlados según Tran et al. (5) han demostrado que el bicarbonato puede mejorar la resolución de la acidosis de forma transitoria en la CAD, con niveles de pH entre 6,9-7,1. A pesar de esto, la administración aquí indicada no se tradujo en una mejoría de la morbimortalidad, tiempo de restauración de la hiperglucemia o cetoacidosis, resultados cardíacos o neurológicos (5).

En general, la administración de rutina de bicarbonato no ha demostrado tener efectos en mejorar la evolución clínica, tiempo de resolución, duración de la estancia hospitalaria o la mortalidad en pacientes con CAD (1,3).

- Fosfato: los niveles de fosfato sérico a menudo se encuentran normales o incluso aumentados, a pesar de que exista un déficit corporal total de fosfato

(hasta 1,0 mmol/kg de peso corporal). Este nivel puede disminuir aún más con la terapia con insulina (5).

Tras una exhaustiva revisión bibliográfica, se ha llegado a la conclusión médica de que el reemplazo de fosfato no mejora los resultados de la CAD. El consenso de la ADA sugiere que el reemplazo de fosfato con 20-30 mmol de fosfato de potasio agregado a la solución de reemplazo puede ser apropiado en aquellos pacientes con disfunción cardíaca, depresión respiratoria, anemia o pacientes con niveles de fosfato  $<3,2$  mmol/L. Sin embargo, no existe evidencia necesaria que apoye que la terapia con fosfato mejora los resultados clínicos (2,5).

- Insulina: la insulinoterapia es un pilar en el manejo de la CAD, ya que reduce la producción de glucosa a nivel hepático, aumenta la utilización de glucosa periférica e inhibe la lipólisis, la cetogénesis y la secreción de glucagón, lo que da como resultado una disminución de la glucosa plasmática y una disminución de la progresión de la cetoacidosis (3). La infusión continua intravenosa (IV) de insulina regular es el tratamiento de elección. Es importante resaltar que la insulinoterapia solo debe iniciarse en caso de contar con valores de potasio séricos  $>3,3$  mmol/L (2). La recomendación es administrar un bolo de insulina regular a una dosis de 0,1 U/kg de peso corporal y, posteriormente, instaurar una infusión continua de insulina regular de 0,1 U/kg/h. La velocidad de infusión de insulina se puede aumentar a 1 U/h hasta lograr un

descenso constante en los niveles de glucosa sérica. Cuando la glucosa plasmática alcanza 200 mg/dL ( $\leq 11,1$  mmol/L), la infusión de insulina debe reducirse a 0,02-0,05 U/kg/h y debe agregarse dextrosa al 5% a la solución intravenosa, continuar la administración de la insulina hasta que se corrija la cetoacidosis y a su vez evitar la hipoglucemia (1-3,5-6). Con la administración de insulina, lo esperable es que los niveles de glucosa plasmáticos disminuyan en alrededor de 2,8-3,9 mmol/L (50-70 mg/dL/h o 10% de la concentración inicial de glucosa) después de la primera hora (3).

En pacientes con una CAD leve-moderada, se encontró que el uso de insulina de acción rápida subcutánea (SC) es seguro y eficaz, e incluso podría llegar a utilizarse como alternativa a la infusión IV de insulina regular.

En estos casos, la terapia con insulina debe comenzar con un bolo inicial de 0,2-0,3 U/kg seguido de 0,1-0,2 U/kg cada 1-2 horas. Posteriormente, la dosis puede reducirse hasta a 0,05 U/kg cada 1 hora o 0,01 U/kg cada 2 horas hasta lograr la resolución de la CAD. Es importante recalcar que esta opción de insulina no debe ser utilizada en pacientes con hipotensión, CAD severa o complicada o pacientes con EHH (1,3). Las guías de la Sociedad Británica de Diabetes recomiendan la infusión de insulina a una velocidad que logre una reducción de las cetonas en sangre de al menos 0,5 mmol/L/h, un aumento del bicarbonato venoso de 3 mmol/L/h o una reducción de la glucosa en sangre capilar de 3 mmol/L/h (5).

Una vez resuelto el cuadro de CAD y que el paciente tolere la vía oral (VO), se

puede reiniciar la terapia con insulina SC. En este punto, es imperioso tomar en cuenta que la infusión de insulina IV no debe suspenderse hasta al menos 1-2 horas después de la administración de la dosis de insulina SC (3,6).

En el proceso de resolución de la CAD y el cese de la infusión de insulina intravenosa, la hiperglucemia de rebote es un problema crucial, ya que, una vez que se interrumpe una infusión intravenosa, su duración de acción es de solo minutos, mientras que el inicio de la insulina subcutánea basal es de 1-2 horas. Por lo tanto, la superposición de las dos es un componente integral de un traslape exitoso. Incluso, se sugiere que la transición de la infusión de insulina a la insulina subcutánea, usando el 80% de la dosis total de insulina, puede ofrecer un control glucémico óptimo (1,5,14).

En aquellos pacientes con diabetes mellitus recién diagnosticada, se recomiendan regímenes de insulina basal-bolo con análogos de insulina basal (Glargina, Detemir o Degludec) + insulina de acción rápida (Lispro, Aspart o Glulisina).

Las dosis iniciales habituales son de 0,5 U/kg de peso corporal/día, con la mitad de la dosis prescrita como insulina basal y la otra mitad como insulina de acción rápida (con las comidas) dividida entre las tres comidas principales diarias. También se puede utilizar un régimen alternativo de insulina convencional que incluya insulina de protamina neutra Hagedorn (NPH), dos veces al día con tres dosis diarias de insulina regular (3). En general, se prefiere el uso del régimen basal-bolo, ya que precisa una mayor similitud a la secreción fisiológica

normal de insulina y se asocia con menos riesgo de hipoglucemia.

## CRITERIOS DE RESOLUCIÓN

Para definir una CAD como resuelta, estudios como el de Eledrisi (3), Tran et al. (5) y Evans et al. (6) coinciden en los siguientes criterios de resolución:

- pH >7,3 o anion gap  $\leq$ 12 mmol/L.
- Bicarbonato  $\geq$ 15 mmol/L.
- Cetonas en sangre <0,6 mmol/L.
- Niveles de glucosa en sangre <200 mg/dL (<11,1 mmol/L).

## COMPLICACIONES

Dentro de las principales complicaciones registradas se menciona la hipoglucemia, que es la más común durante el tratamiento, reportada en 5-25% de los pacientes (1). Cabe recalcar que muchos pacientes con hipoglucemia no van a experimentar manifestaciones adrenérgicas como sudoración, fatiga, hambre, taquicardia y nerviosismo, por lo que la monitorización estricta de la glucosa en sangre cada 1-2 horas es vital. Las hipoglucemias, a su vez, pueden complicarse con convulsiones, arritmias y eventos cardiovasculares.

La hipokalemia es la segunda complicación más común durante el tratamiento de la CAD y el EHH. Los pacientes pueden presentar desequilibrio electrolítico severo, congestión venosa pulmonar, rabdomiólisis, falla cardíaca, falla respiratoria y edema cerebral, la cual representa una complicación potencial importante, aunque solo haya sido demostrada en la población pediátrica, con una incidencia de alrededor de 1% y tasas de mortalidad entre el 20-40%. Estos cuadros rara vez se registran en población adulta (1,2).

La patogenia del edema cerebral no es ampliamente conocida; sin embargo, es de vital importancia el reconocimiento temprano del deterioro neurológico, ya sea por fluctuación en el estado de conciencia, respuesta motora o verbal anormal al dolor, parálisis de los nervios craneales (en particular, III, IV y VI), posturas de decorticación o descerebración y patrón respiratorio neurogénico anormal (por ejemplo: taquipnea o respiración de Cheyne-Stokes, etc.). El tratamiento recomendado incluye la administración de manitol 0,5-1 g/kg IV durante 20 minutos y repetir en 30 minutos si no hay respuesta inicial (1,9).

La solución salina hipertónica (3%), 5-10 mL/kg durante 30 minutos, puede ser una alternativa al manitol, en particular si no hay una respuesta inicial al este. Posterior al inicio del tratamiento para el edema cerebral, se debe obtener una tomografía axial computarizada (TAC) craneal, con el fin de descartar otras posibles causas intracerebrales de deterioro neurológico. La terapia con corticosteroides y diuréticos no tiene beneficios comprobados en el tratamiento del edema cerebral en pacientes con CAD (1).

La CAD por sí sola representa un estado de hipercoagulabilidad, que puede producir complicaciones potencialmente letales, como un evento cerebrovascular (ECV), infarto agudo al miocardio (IAM) y una coagulación intravascular diseminada (CID) (5,15).

## CONCLUSIÓN

En términos generales, las emergencias hiperglucémicas son prevenibles, siempre y cuando se tomen los cuidados clínicos necesarios en la atención de pacientes diabéticos. Por lo tanto, resulta imperioso que se lleve un control continuo y estricto de

la patología, con el objeto de detectar probables factores predisponentes.

El manejo de la CAD debe ser de conocimiento estricto. De no darse un diagnóstico y manejo óptimo, se puede asociar a un alza en las tasas de morbilidad y mortalidad, situación que adiciona altos costos intrahospitalarios derivados.

Dado que la CAD tiene la capacidad de evolucionar con manifiesta rapidez posterior al evento desencadenante, el reconocimiento de los síntomas y signos característicos es fundamental. Se debe conocer cuáles son los objetivos médicos y, con esto, tener una dirección clara que oriente su manejo y además el de los factores precipitantes del evento, tomando en consideración el historial médico del paciente.

El camino a seguir para definir las metas de tratamiento de la CAD más óptimas en pacientes con diabetes deberían incluir al menos la optimización del volumen circulante, los niveles de glucosa, la corrección de la cetoacidosis y el trastorno electrolítico.

Tras una evaluación detallada de la terapéutica disponible, se reafirma el uso preferencial de solución inicial salina isotónica (0,9% NaCl) y la infusión continua intravenosa de insulina regular, para corrección del estado de deshidratación y de hiperglucemia, respectivamente. Además, en lo que respecta a la reposición de potasio se hace hincapié en que aquellos pacientes con niveles de potasio sérico de  $<3,3$  mEq/L, van a precisar que su tratamiento inicial incluya reemplazo de potasio, retrasándose así el inicio de la insulino terapia, hasta que los niveles de potasio estén  $>3,3$  mEq/L. Asimismo, se esclarece que tanto el uso de bicarbonato como de fosfato, no posee evidencia significativa que apoye a que la

terapia con estos mejore los resultados clínicos.

También es de suma importancia recalcar el traslape de insulina intravenosa a subcutánea cuando el paciente se encuentre en vías finales de resolución del cuadro, para evitar un efecto “rebote”.

Se concluye que los criterios de resolución son de suma importancia para detectar en qué momento se deben modificar las medidas terapéuticas del paciente y cuáles nuevas medidas deberían ser instauradas según la respuesta y evolución clínica.

No obstante, es indiscutible la necesidad de ampliar recomendaciones actualizadas al respecto de la CAD, al tiempo que se establezcan metodologías conjuntas que establezcan protocolos específicos para el manejo de la CAD en poblaciones especiales como pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), por mencionar algunos ejemplos.

## REFERENCIAS

1. Fayfman M, Pasquel F, Umpierrez G. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am.* [Internet]. 2017 [cited Apr 25, 2022];101(3):587-606. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.12.011>
2. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *MDText.com.* [Internet]. 2021 [cited Apr 25, 2022]:1-51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/?report=reader>
3. Eleдрisi M, Elzouki A-N. Management of diabetic ketoacidosis in adults: a narrative review. *Saudi J Med Med Sci.* [Internet]. 2020 [cited May 23, 2022];8(3):165-71. Doi: [https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms\\_478\\_19](https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_478_19)
4. Islam T, Sherani K, Surani S, Vakil A. Guidelines and controversies in the management of diabetic ketoacidosis – A mini-review. *World J Diabetes.* [Internet]. 2018 [cited May 23, 2022];9(12):226-28. Doi: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v9.i12.226>

5. Tran TT, Pease A, Wood AJ, Zajac JD, Mårtensson J, Bellomo R, et al. Review of evidence for adult diabetic ketoacidosis management protocols. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2017 [cited Apr 25, 2022];8:106:1-11. Doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00106>
6. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med* [Internet]. 2019 [cited Apr 25, 2022];19(5):396-98. Doi: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-0284>
7. Plewa MC, Bryant M, King-Thiele R. *Euglycemic Diabetic Ketoacidosis*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 2022 [cited Apr 28, 2022]. 1-15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554570/>
8. Rawla P, Vellipuram AR, Bandaru SS, Pradeep Raj J. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* [Internet]. 2017 [cited Apr 28, 2022];2017(1):1-4. Doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0081>
9. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ* [Internet]. 2019 [cited Apr 28, 2022];365:l1114:1-12. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l1114>
10. Hamdy O. Diabetic Ketoacidosis (DKA). *Medscape.com*. [Internet]. 2021 [cited Apr 25, 2022]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/118361-overview>
11. Vitale RJ, Valtis YK, McDonnell ME, Palermo NE, Fisher ND. Euglycemic diabetic ketoacidosis with COVID-19 infection in patients with type 2 diabetes taking SGLT2 Inhibitors. *AACE Clin Case Rep* [Internet]. 2021 [cited Apr 25, 2022];7(1):10-13. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.aace.2020.11.019>
12. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes*. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.aace.2020.11.019>
13. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. *Diabetes Mellitus: Management and therapies*. Powers A, Niswender K, Rickels M. *Harrison's principles of internal medicine*. Vol. 2. 20th ed. United States: Mc Graw Hill; 2018. 2870-2872p.
14. Lee MH, Calder GL, Santamaria JD, MacIsaac RJ. Diabetic ketoacidosis in adult patients: an audit of factors influencing time to normalisation of metabolic parameters. *Intern Med J* [Internet]. 2018 [cited Apr 28, 2022];48(5):529-33. Doi: <https://doi.org/10.1111/imj.13735>
15. Chen Y-L, Weng S-F, Yang C-Y, Wang J-J, Tien K-J. Long-term risk of stroke in type 2 diabetes patients with diabetic ketoacidosis: a population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. *Diabetes Metab* [Internet]. 2017 [cited Apr 28, 2022];43(3):223-8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.11.003>
16. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. *Diab Care* [Internet]. 2021 [cited Apr 25, 2022];44(suppl. 1):S1-S232. 1. Available from: <https://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2020/ADA-releases-2021-standards-of-medical-care-in-diabetes>