

TIPS

Top Internacional Publications Selection



Cetoacidosis Diabética

C A D



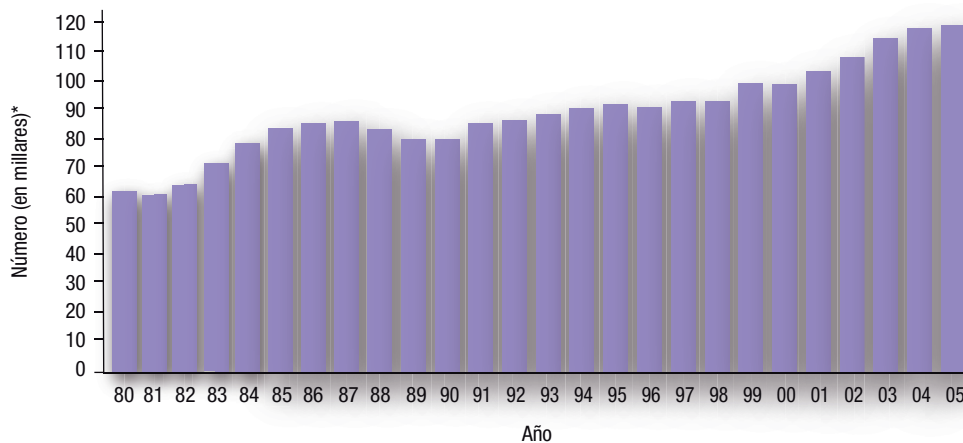
A.MENARINI
diagnostics

Información general sobre la cetoacidosis diabética

Epidemiología

- La **incidencia de cetoacidosis diabética (CAD) varía según la edad y el sexo** y oscila entre 4,6 y 13,4 casos por cada 1.000 personas con diabetes al año; esta complicación se produce con **más frecuencia en mujeres y niños pequeños**¹. En España, la incidencia de episodios de cetoacidosis fue de 8,09/100.000
- Existe una **gran variación geográfica en cuanto a la frecuencia de la CAD** al inicio de la diabetes: el porcentaje varía entre un 15% y un 70% en Europa y Norteamérica². Según datos de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), en España, la frecuencia se sitúa en el 39,5% de los 1.169 debuts en niños de entre 0 y 15 años, producidos entre 2004 y 2008.
- En la población adulta de Suecia, la **frecuencia de la CAD es mayor en la diabetes de tipo 1 (DM1)**, mientras que la **diabetes de tipo 2 (DM2)** puede representar hasta **una tercera parte de todos los casos de CAD**³. En España, la incidencia de CAD es de 8,09 casos por cada 100.000 habitantes con edad igual o superior a 16 años⁴.
- En EE. UU, cerca del 50% de todos los pacientes recién diagnosticados con CAD son hispanos o afroamericanos con DM2⁵.
- La tasa de incidencia anual de CAD en EE. UU. es de 4 a 8 episodios por cada 1.000 pacientes hospitalizados con diabetes⁶, con **una tasa de mortalidad del 2 al 10%**⁷. En España, la incidencia anual de CAD es del 2-9% de los ingresos de las personas con diabetes⁸.
- **La incidencia de hospitalizaciones por CAD aumentó más de un 45% en EE. UU. entre 1980 y 2003**⁶.

Incidencia de CAD, Estados Unidos, 1980-2005



* Número de altas hospitalarias con cetoacidosis diabética como primer diagnóstico indicado.

Adaptado de 9.

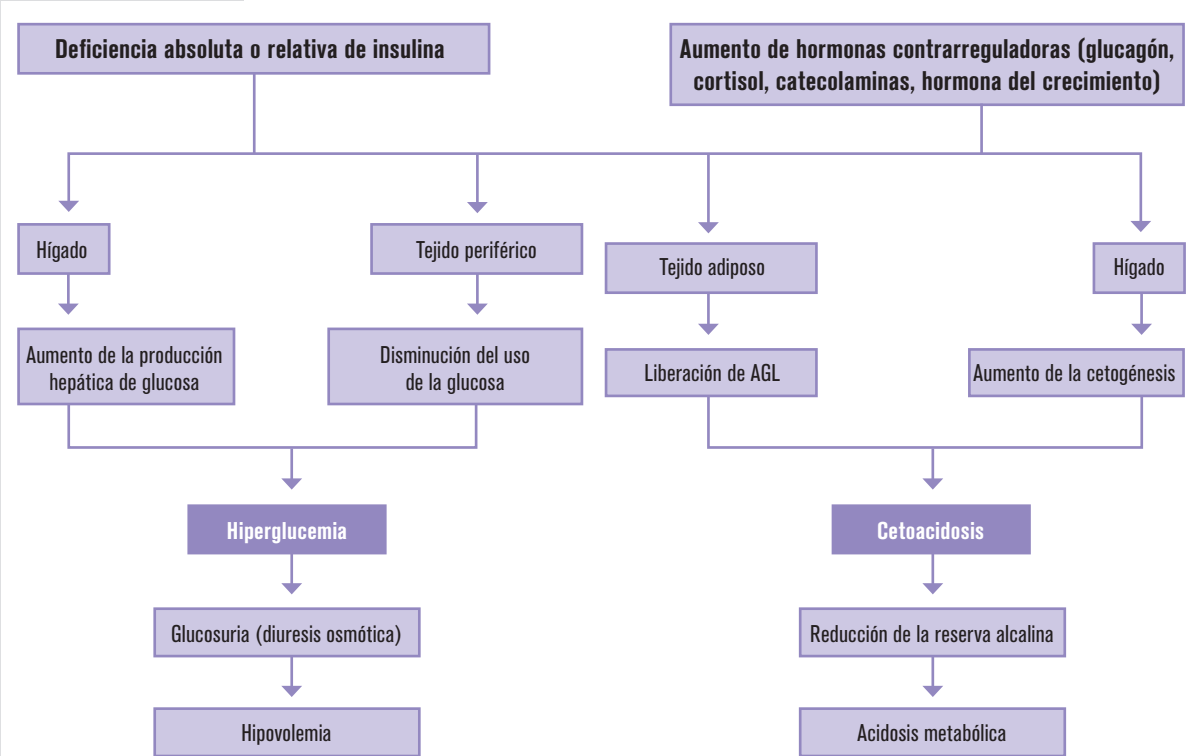
- La CAD es la **causa más frecuente de hospitalización en niños con diabetes, y de muerte durante la infancia**¹⁰.
- En el momento del diagnóstico es más común en los niños más pequeños (menos de 5 años de edad) y en niños procedentes de familias que no disponen de acceso a la asistencia médica por motivos sociales o económicos².

Fisiopatología

- **La CAD es el resultado de la combinación de una deficiencia de insulina y un aumento de las hormonas contrarreguladoras¹¹:**

- La descompensación metabólica causa un aumento de la producción de glucosa y de la lipólisis, lo que estimula la cetogénesis¹².
- El aumento de la producción de cuerpos cetónicos y la disminución de la eliminación de ácidos cetónicos dan lugar a la acidosis metabólica¹¹.
- La hiperglucemia y la cetosis producen una diuresis osmótica con una disminución grave de agua y electrolitos^{2,7,13} (la pérdida media de volumen oscila entre 5 y 10 litros)¹⁴.

Patogénesis de la CAD



AGL = ácidos grasos libres

Adaptado de 11.

- **Los dos cuerpos cetónicos principales son el β -hidroxibutirato (β -OHB) y el acetoacetato (AcAc)¹¹; la acetona es el tercer cuerpo cetónico y el menos importante.**

Factores desencadenantes

La CAD está causada en la mayoría de los casos por¹⁵:

- Infecciones agudas (28-43% de los casos)
- Tratamiento insulínico insuficiente o incumplimiento terapéutico
- Diabetes de nueva aparición
- Enfermedad cardiovascular

Signos y síntomas

• **Los síntomas pueden aparecer en menos de 24 horas¹².**

- La temperatura corporal acostumbra a ser normal a menos que exista una infección^{2,13,16}.

Los pacientes suelen experimentar¹¹:

- Poliuria
- Polidipsia
- Polifagia
- Pérdida de peso
- Debilidad
- Respiración de Kussmaul
- Náuseas y vómitos (50-80% de los pacientes)
- Dolor abdominal (cerca del 30% de los pacientes)¹³
- Signos de deshidratación (sequedad de boca, persistencia del pliegue cutáneo, taquicardia, hipotensión)

Criterios diagnósticos – Confirmación de laboratorio

Criterios diagnósticos y clasificación de la CAD

	Leve	Moderada	Grave
Glucemia plasmática (mg/dl)	> 250 mg/dl	> 250 mg/dl	> 250 mg/dl
pH arterial	7,25-7,30	7,00-<7,24	< 7,00
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15-18	10-<15	< 10
Cuerpos cetónicos en orina*	Positivo	Positivo	Positivo
Cuerpos cetónicos séricos*	Positivo	Positivo	Positivo
Osmolalidad sérica efectiva*	Variable	Variable	Variable
Desequilibrio aniónico***	> 10	> 12	> 12
Estado mental	Alerta	Alerta/Soñoliento	Estupor/Coma

* Método de reacción con nitroprusiato

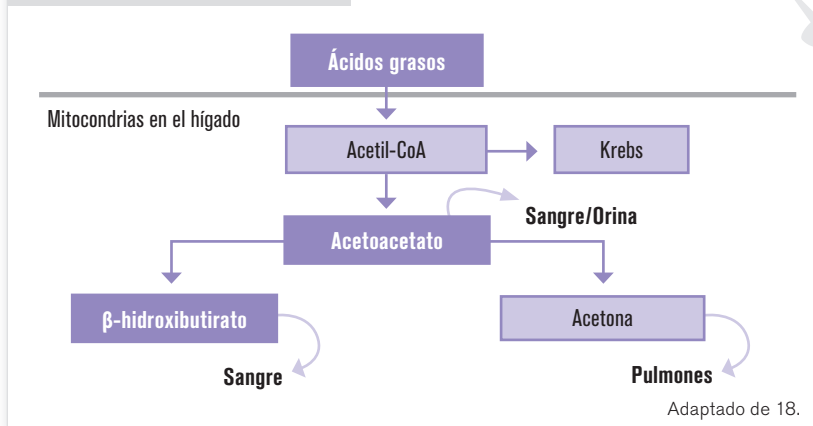
** Cálculo: osmolalidad sérica efectiva: 2 [Na+ (mEq/L) medido] + glucosa (mg/dl)/18 = mOsm/kg

*** Cálculo: desequilibrio aniónico: [(Na+)-(Cl-+HCO3-(mEq/L))]

Determinación del β -OHB, ventajas del análisis en sangre

- Los cuerpos cetónicos pueden medirse mediante análisis de orina semicuantitativos con nitroprusiato, que miden el acetoacetato (AcAc), o mediante análisis de sangre, que miden el β -hidroxibutirato (β -OHB), el principal cuerpo cetónico en sangre durante la CAD¹⁷⁻²⁰.

Formación de cuerpos cetónicos



- El **análisis de sangre** es **mejor indicador** que el análisis de orina del **estado metabólico del paciente en el momento de la determinación** (la orina puede haber permanecido en la vejiga durante horas). Además, el análisis de orina puede no ser viable en determinadas circunstancias (incapacidad para miccionar, deshidratación profunda, etc.)¹⁹.
- La American Diabetes Association (ADA) recomienda la determinación del β -OHB en sangre, en lugar de la determinación de la cetonuria, para el diagnóstico y el control del tratamiento de la CAD^{12,15}.**
- El control de la **cetonemia, en comparación con la determinación de la cetonuria**, presenta una mejor correlación con los cambios del estado ácido-base durante el curso del tratamiento de la CAD, y **no da lugar a resultados falsos negativos ni falsos positivos**¹⁸.
- Los medidores de glucosa y cuerpos cetónicos** permiten el **reconocimiento inmediato de la cetoacidosis**, lo que puede contribuir a guiar el tratamiento insulínico en el domicilio, y **puede evitar la hospitalización por CAD**^{11,17}.
- Varios autores coinciden en definir los **niveles plasmáticos de β -OHB** del modo siguiente:
 - El nivel plasmático **normal** de β -OHB se sitúa **entre 0,0 y 0,5 mmol/L**²¹.
 - Una lectura de β -OHB de entre **0,6 y 1,0 mmol/L** indica hipercetonemia leve y la necesidad de comprobar de nuevo los cuerpos cetónicos en sangre al cabo de 1 hora¹⁸.
 - Una concentración de β -OHB **superior a 1,0 mmol/L se considera elevada** y casi siempre requiere un cambio en el tratamiento insulínico²¹.
 - Un nivel de β -OHB **superior a 3 mmol/L** es indicativo de CAD y **requiere una evaluación médica**²¹.

Directrices clínicas basadas en la prueba de la cetonuria o el β -OHB capilar en pacientes tratados con insulina

Cetonuria (tinciones)	Cetonemia capilar (mmol/L)	Pasos a seguir
Traza	0,5-1	Comprobar el material y si se ha superado la fecha de caducidad de las tiras. Comprobar la glucemia y los cuerpos cetónicos al cabo de una hora.
+	1-1,9	Inyección suplementaria de insulina (3-5 U)
++	2-2,9	Inyección suplementaria de insulina (6-10 U)
+++	≥ 3	Urgencia médica Se requiere una evaluación médica inmediata.

Adaptado de 18.

Tratamiento

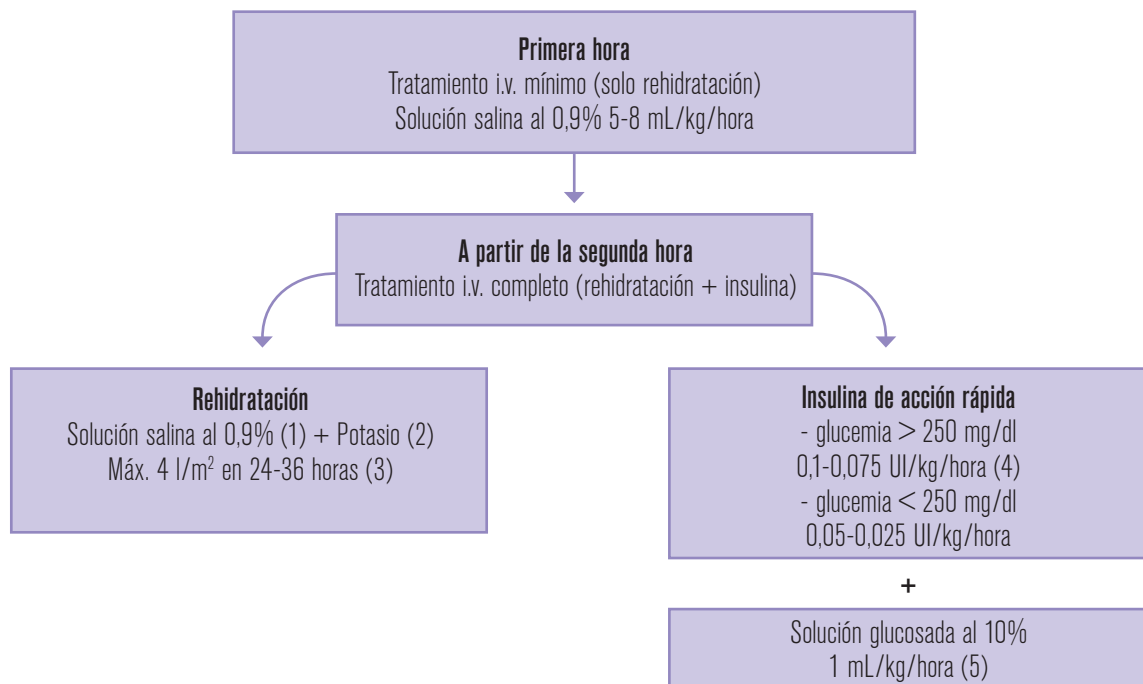
- La duración habitual del tratamiento es de 48 horas⁶.

Las claves para el tratamiento eficaz de la CAD son^{2,7,13}:

- Reposición de líquidos
- Tratamiento insulínico
- Corrección de la acidosis metabólica y el desequilibrio hidroelectrolítico
- Identificación y tratamiento de los factores desencadenantes

- **Es necesario realizar un control frecuente a fin de alcanzar los objetivos terapéuticos y evitar complicaciones⁷. Los controles de la glucemia y la cetonemia se utilizan para ajustar las pautas de insulina durante la enfermedad⁷ y deben efectuarse cada 2-4 horas¹².**

Protocolo para el tratamiento de la CAD



- 1) Si los niveles corregidos de sodio en sangre son superiores a 150 mEq/L, puede utilizarse solución salina al 0,45%.
- 2) Añadir K⁺ a la solución salina (si el paciente no presenta anuria) para infundir 0,1-0,2 mEq/kg/hora (nunca más de 0,4 mEq/kg/hora): la dosis calculada debe dividirse en un 50% de fosfato de potasio y un 50% de cloruro de potasio.
- 3) Cálculo del volumen de líquidos que deben infundirse en 24-36 horas, según el peso corporal y la edad cronológica: 14-21 kg (edad: 3-6 años): 2.200 ml/m²; 22-29 kg (edad: 7-9 años): 1.800 ml/m²; 30-55 kg (edad: > 10 años): 1.500 ml/m²
- 4) Si el pH es > 7,25: deben utilizarse 0,075 UI/kg/hora.
- 5) Mantener la infusión combinada hasta que los niveles de β-hidroxibutirato en sangre se normalicen. Regular la velocidad de las dos infusiones para mantener los niveles de glucemia en 150-180 mg/dl.

Complicaciones

Las complicaciones de la CAD son⁷:

- Hipoglucemia
- Hiperglucemia
- Hipopotasemia
- Acidosis hiperclorémica
- Hipervolemia
- Tromboembolia
- Hipoxia
- Edema cerebral

Edema cerebral

• El edema cerebral es la complicación más grave de la diabetes, y la más frecuente en pacientes jóvenes^{13,16}.

- La incidencia **en niños** es del 0,5-0,9% y la **tasa de mortalidad es del 21-24%**². Entre un 10 y un 25% de los pacientes que sobreviven al edema cerebral presentan una morbilidad residual significativa².

Los factores que aumentan el riesgo de edema cerebral son²:

- Edad temprana
- Diabetes de nueva aparición
- Mayor duración de los síntomas

Mortalidad

• La mortalidad asociada a cetoacidosis constituye entre el 3 y el 4% de los episodios en países industrializados¹⁷.

- La tasa de mortalidad es mayor si existe una enfermedad grave intercurrente, en pacientes ancianos o si la CAD se ha diagnosticado incorrectamente, no se trata o se trata de manera insuficiente²³.

Prevención

Al inicio de la diabetes

- La mejora del conocimiento público y profesional sobre los síntomas de la diabetes es fundamental para favorecer un diagnóstico precoz y evitar la CAD recurrente^{11,15}.
- Las campañas informativas han reducido drásticamente la incidencia de la CAD en la diabetes de nueva aparición en niños y adolescentes^{12,24}.

En la diabetes confirmada

- **Se estima que un 50% de los ingresos hospitalarios debidos a CAD podrían evitarse mediante la mejora del tratamiento ambulatorio y un mejor cumplimiento de los cuidados personales²⁵.**
- Las determinaciones adecuadas en el domicilio son esenciales y pueden reducir las hospitalizaciones y valoraciones de urgencia y, por consiguiente, ofrecer un ahorro de costes potencial²⁵.
- El seguimiento frecuente de los pacientes en un ambulatorio especializado en diabetes ha reducido la incidencia de CAD recurrente en cerca de un 60%⁶.
- **La complicación de la diabetes puede evitarse con un control frecuente de la glucemia y la cetosis** junto con la administración puntual de insulina suplementaria²⁵.
- **La determinación de la cetonemia** constituye un complemento **útil para** el diagnóstico de urgencias diabéticas y permite una rápida **diferenciación entre la cetoacidosis y una simple hiperglucemia²⁶.**
- **Cualquier enfermedad, estrés o la presencia de hiperglucemia persistente es una señal de que se debe iniciar el control de la cetonemia²⁷.**
- **Las determinaciones de cuerpos cetónicos y glucosa** deben efectuarse **hasta que el paciente recupere la normoglucemia** o alcance un nivel de glucosa designado por el médico y una hidratación normal²⁷.
- En el ámbito hospitalario, la normalización de los **niveles de β -OHB** evita la recurrencia de la cetonuria durante la resolución de la cetoacidosis y reduce la duración de la estancia en el hospital **al reflejar una normalización más temprana del estado metabólico que los análisis de orina^{25,28}.**
- **El control del β -OHB debe realizarse de forma periódica en los pacientes en tratamiento con bomba de insulina²⁰.**

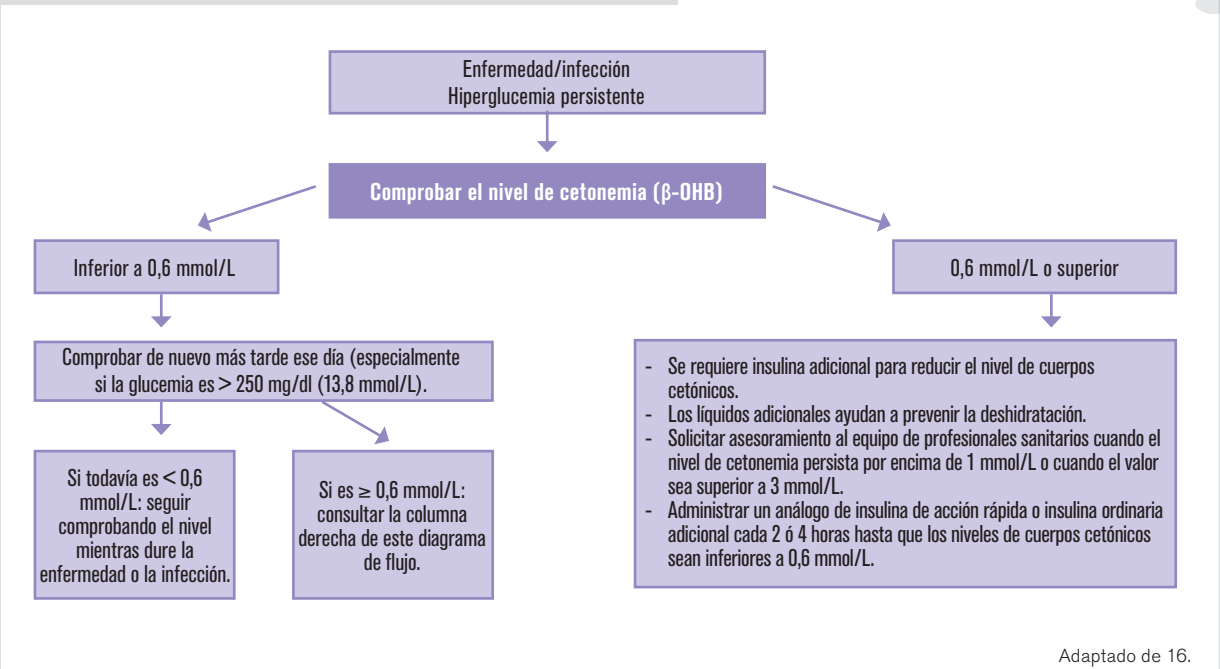
Estrategias para la prevención de la CAD

- Educación sobre la diabetes
- **Control de la glucemia**
- Tratamiento de los días de enfermedad
- **Control en el domicilio de los cuerpos cetónicos o el β -hidroxibutirato**
- Pautas de insulina de acción rápida suplementaria
- Dieta líquida de fácil digestión durante la enfermedad
- Reducción, en lugar de eliminación, de la insulina cuando los pacientes no comen
- Directrices para cuando los pacientes deben solicitar atención médica
- Control de los pacientes de alto riesgo
- Educación especial de los pacientes sobre el manejo de la bomba

Tratamiento de los días de enfermedad

- **Debe indicarse a los pacientes que inicien la determinación de la cetonemia cuando aparezcan los primeros signos y síntomas de un cambio físico, como la aparición de gripe, resfriado, dolor de garganta o malestar general²⁷.**
- Puesto que los cambios en la cetonemia pueden preceder a un aumento de la glucemia, el conocimiento de estos cambios puede aportar el tiempo adicional necesario para iniciar el tratamiento en el domicilio y ayudar así a la prevención de la CAD²⁷.
- **Los síntomas físicos, el aumento de la glucemia y el β -OHB en sangre** que no se resuelven con las inyecciones adicionales de insulina, además del aumento de la ingesta de líquidos, **deben notificarse al médico²⁷.**

Diagrama de flujo para la comprobación de los cuerpos cetónicos y el tratamiento de la enfermedad o infección



- **La pieza clave del tratamiento de los días de enfermedad incluye el control de la cetosis cada 2-4 horas y el registro de los resultados en un cuaderno de anotaciones¹².**

- Siempre que las determinaciones de la cetonemia sean inferiores a 3,0 mmol/L, el tratamiento en el domicilio de los días de enfermedad se considera, por lo general, seguro²⁷.

Impacto económico

Las hospitalizaciones por CAD son costosas²⁹:

- **El coste medio por hospitalización en EE. UU. ronda los 11.000 USD**, con diferencias significativas en función del factor desencadenante de la CAD (correspondiendo el menor coste al episodio causado por un incumplimiento terapéutico, si bien supone la mayor contribución a la carga económica debido al gran número de hospitalizaciones asociadas)³⁰.
- El coste medio del tratamiento de un solo episodio de CAD, en EE. UU., representa aproximadamente el 25% del total invertido en el cuidado de los pacientes con diabetes de tipo 1, sin tener en cuenta el coste derivado de la baja laboral¹⁵.
- En España, el coste medio anual de la cetoacidosis es de 2.730 euros por paciente con DM³¹.
- **La determinación cuantitativa de los niveles de β -OHB proporciona una herramienta para reducir el tiempo y los costes en una unidad de cuidados intensivos³².**

CAD

Puntos clave

- La CAD es la complicación hiperglucémica aguda más frecuente de la diabetes⁶.
- Se trata de una descompensación metabólica potencialmente mortal caracterizada por hiperglucemia, hipercetonemia y acidosis^{6,7}.
- La CAD puede producirse en pacientes con DM1 y DM2 como manifestación inicial de la enfermedad, indicando un retraso en el diagnóstico, o en la diabetes confirmada, como resultado de la deficiencia de insulina¹².
- Las categorías con mayor riesgo de CAD son¹⁷:
 - Pacientes con DM1 (en situación de hiperglucemia)
 - Usuarios de bomba de insulina con DM1
 - Niños y adolescentes con diabetes
 - Mujeres con diabetes embarazadas o mujeres con diabetes gestacional
 - Pacientes con DM2 (en caso de hiperglucemia atípica/sintomática y en condiciones de estrés)
- En niños, la cetoacidosis es la causa principal de mortalidad y morbilidad asociadas a la diabetes en todo el mundo¹⁷.
- La cuantificación de la cetosis permite diferenciar con exactitud entre una simple hiperglucemia y la descompensación metabólica^{15,26}.
- El nivel normal de β -OHB en sangre, que representa el 75% de los cuerpos cetónicos durante la CAD, es inferior a 0,6 mmol/L, mientras que la hipercetonemia se define como un nivel de β -OHB entre 0,6 y 3 mmol/L. Valores por encima de 3 mmol/L son indicativos de padecer CAD²¹.
- La ADA recomienda el uso de pruebas de cuerpos cetónicos en sangre, basadas en la determinación del β -OHB, en lugar de pruebas de cuerpos cetónicos en orina, para el diagnóstico y el control del tratamiento de la CAD^{12,15}.
- La determinación directa de los niveles de β -OHB puede evitar la mayoría de los ingresos hospitalarios por CAD y, en consecuencia, reducir el tiempo y los costes del tratamiento^{11,25,28,30}.

Referencias bibliográficas

1. Laffel L. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29(4):707-723
2. Wolfsdorf J et al. *Pediatr Diabetes* 2009;10(S12):118-133
3. Wang Z et al. *Diabet Med* 2008;25(7):867-870
4. A.Zugasti-Murillo et al. *Endocrinol.Nutr.*2055;52(10):544-6
5. Davis SN et al. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(11):730-731
6. Kitabchi AE, Fisher N. In G Van Den Berghe (Ed.), *Acute Endocrinology: from Cause to Consequence.* Springer-Verlag New York LLC 2008:119-147
7. Yehia B et al. *Hospital Physicians* 2008;35:21-26
8. García Rodríguez, MJ, *Medicine* 2008;10(18):1177-83-vol.10 núm 18
9. Data from Centers for Disease Control and Prevention (CDC):
<http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/dkafirst/fig.1.htm>
10. Casteels K et al. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4(2):159-166
11. Umpierrez GE et al. *Treat Endocrinol* 2003;2(2):95-108
12. Bismuth E et al. *Pediatr Diabetes* 2007;8(S6):24-33
13. Martin WJ. In JA Myers, KA Millikan, TJ Saclarides (Eds.),
Common Surgical Diseases. Springer-Verlag New York 2008:363-365
14. Hillman K. In A Gullo (Ed.), *Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency A.P.I.C.E.* Springer Milan 2006:441-445
15. Wallace TM et al. *QJM* 2004;97(12):773-780
16. Trachtenbarg DE. *Am Fam Physician* 2005;71(9):1705-1714
17. Guerci B et al. *Diabetes Metab* 2005;31:401-406
18. Meas T et al. *Diabetes Metab* 2005;31(3 Pt 1):299-303
19. Chase HP et al. *Manag Care* 2004;13(S4):5-6
20. Samuelsson U et al. *Diabetes Technol Ther* 2002;4(5):645-650
21. Laffel L. *Manag Care* 2004;13(S4):15-18
22. Vanelli M et al. *Acta Biomed* 2003;74:59-68
23. Ilag LL et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62(1):23-32
24. Vanelli M et al. *Acta Biomed* 2008;79(1):73-78
25. Laffel LM et al. *Diabet Med* 2005;23(3):278-284
26. Charles RA et al. *Singapore Med J.* 2007;48(11):986-989
27. Crane ML. *Manag Care* 2004;13(S4):11-14
28. Vanelli M et al. *Diabetes Nutr Metab* 2003;16:312-316
29. Smaldone A et al. *Diabetes Care* 2005;28(8):2082-2084
30. Maldonado MR et al. *Diabetes Care* 2003;26(4):1265-1269
31. García Rodríguez, MJ, *Medicine* 2008;10(18):1177-83-vol.10 núm 18
32. Vanelli M et al. *Diabetes Care* 2003;26(3):959