

Cetoacidosis diabética grave tratada excesivamente con bicarbonato

N. SUCUNZA, D. SUBÍAS, A. DE LEIVA Y M. RIGLA

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.

La cetoacidosis diabética es una descompensación aguda hiperglucémica definida por la presencia de acidosis ($\text{pH} < 7,15$ y/o bicarbonato sérico $< 15 \text{ mEq/l}$) secundaria a un exceso de producción de cuerpos cetónicos. El tratamiento con bicarbonato sódico en la cetoacidosis aguda es objeto de controversia. Muchas guías clínicas recomiendan su administración en aquellas situaciones en las que el pH sea inferior a 7,0. Presentamos el caso de un paciente con diabetes mellitus tipo 1 con descompensación cetoacidótica ($\text{pH} = 6,65$) que recibió más de 200 mEq de bicarbonato sódico durante las primeras 12 h de su asistencia en el servicio de urgencias. El paciente presentó un estado de shock hemodinámico precisando intubación orotraqueal, ventilación mecánica y fármacos vasoactivos. A propósito de este caso, se discuten las ventajas y los inconvenientes del uso de bicarbonato sódico en la cetoacidosis diabética.

EXCESSIVE BICARBONATE TREATMENT IN SEVERE DIABETIC KETOACIDOSIS

Diabetic ketoacidosis is an acute hyperglycemic complication characterized by acidemia ($\text{pH} < 7.15$ and/or serum bicarbonate $< 15 \text{ mEq/l}$) secondary to excess production of ketone bodies. Although most clinical guidelines recommend the administration of sodium bicarbonate in patients with a pH of less than 7.0, its use is still controversial. We present the case of a type-1 diabetic patient with very severe diabetic ketoacidosis ($\text{pH} = 6.65$) who received more than 200 mEq of bicarbonate in the first 12 hours of treatment in the emergency department. The patient went into shock and required orotracheal intubation, mechanical ventilation, and vasoactive drugs. We also discuss the pros and cons of bicarbonate therapy in ketoacidosis.

Key words: Diabetic ketoacidosis. Bicarbonate therapy. Paradoxical intracellular acidosis.

La cetoacidosis diabética (CAD) es un trastorno metabólico agudo como consecuencia de un déficit absoluto o relativo de insulina. Se define por la existencia de hiperglucemia, acidosis metabólica ($\text{pH} < 7,3$ y/o bicarbonatemia $< 15 \text{ mmol/l}$) y la presencia de cuerpos cetónicos séricos. La CAD se presenta en un 2-5% de los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 al año, y los factores desencadenantes más prevalentes son las infecciones intercurrentes y el abandono del tratamiento insulínico¹. El porcentaje de muertes en pacientes con CAD en la actualidad es del 2-5% en los países desarrollados y de un 6-24% en los países en vías de desarrollo². Las complicaciones cardiovasculares y pulmonares continúan siendo el principal factor determinante de la elevada mortalidad. La administración de insulina es el tratamiento de base^{2,3}. En muchos centros clínicos, los pacientes con acidosis metabólica aguda suelen ser tratados rutinariamente con bicarbonato sódico para corregir la acidosis y mejorar la contractilidad cardíaca y la respuesta cardiovascular a las catecolaminas³. Sin embargo, estos posibles efectos beneficiosos derivados del tratamiento con bicarbonato no se han demostrado por medio de estudios clínicos controlados. A su vez, el tratamiento con bicarbonato sódico puede provocar efectos adversos claros que incluyen: hipopotasemia, hi-

Palabras clave: Cetoacidosis diabética. Tratamiento con bicarbonato. Acidosis paradójica intracelular.

Correspondencia: Dra. M. Rigla.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sant Pau.
St. Antoni M.^a Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: Mercedes Rigla; mrigla@hsp.santpau.es

Manuscrito recibido el 30-9-2002; aceptado para su publicación 2-12-2002.

percapnia, disminución del calcio iónico, acidosis paradójica intracelular y del sistema nervioso central y reducción de la oxigenación tisular³. Presentamos el caso de un paciente que fue atendido a causa de una CAD (pH = 6,65) y recibió más de 200 mEq de bicarbonato sódico en las primeras 12 h desde su llegada al servicio de urgencias. El paciente presentó precozmente un compromiso hemodinámico, precisando ventilación mecánica y la administración de fármacos vasoactivos.

CASO CLÍNICO

Paciente varón, de 48 años de edad, afectado de DM tipo 1, que fue trasladado al servicio general de urgencias de nuestro hospital con la orientación diagnóstica de coma cetoacídico. El paciente había sido diagnosticado de DM tipo 1 a los 29 años de edad. Se inició tratamiento insulínico al año del diagnóstico por un fallo primario a agentes orales, y en 1989 inició un tratamiento intensificado con insulina (insulina rápida preingesta e insulina NPH nocturna). Con posterioridad, durante aproximadamente los 8 años previos al presente ingreso, el paciente abandonó sus visitas médicas periódicas y su autocontrol (omitía las dosis de insulina, no realizaba controles glucémicos capilares, realizaba transgresiones dietéticas frecuentes, no automodificaba las dosis de insulina). Previamente no había presentado descompensaciones agudas. Como otros antecedentes patológicos de interés destacaban un consumo de etanol de >100 g/día y un hábito tabáquico de 20 cigarrillos al día. Cumplía criterios clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica de tipo bronquitis crónica; no había presentado ningún episodio de descompensación ni seguía ningún tipo de tratamiento o control médico. En los días previos a su ingreso (48 h), el paciente presentó un cuadro compatible con una gastroenteritis aguda y decidió suspender la ingesta, el tratamiento insulínico y el consumo de alcohol. A su llegada a urgencias se objetivó una presión arterial de 89-52 mmHg, un índice de la escala de Glasgow de 13, una respiración acidótica de Kussmaul y un *fetor* cetósico. El paciente presentaba signos de deshidratación cutaneomucosa notables. La exploración cardiopulmonar y abdominal no reveló hallazgos significativos. No se evidenció ninguna focalidad en la exploración neurológica. Los estudios analíticos solicitados inicialmente mostraron los siguientes resultados (en paréntesis se indica el rango normal de nuestro laboratorio). Analítica venosa: glucosa 49,1 mmol/l (3,9-6,4), creatinina 161 µmol/l (< 124), Na⁺ 125 mEq/l (136-145), Na⁺ corregido 137,6 mEq/l (calculado como Na⁺+1,6 [glucemia (mmol/l)-5,5]/5,5), K⁺ 5,2 mEq/l (3,50-5,10), Cl⁻ 89 mmol/l (98-107), Ca⁺⁺ 0,94 mmol/l (1,0-1,4), P⁺ 2,9 mmol/l (0,87-1,45), urea 15,3 mmol/l (1,7-8,3), hemoglobina 125 g/l (135-170), leucocitos 27,200 10E9/l (3,80-11) con desviación a la izquierda, CK 9.756 U/l (< 140), troponina T 0,18 (< 0,04), ácido láctico 2,50 mmol/l (0,6-2,5). Analítica arterial: pH 6,65 (7,35-7,25), bicarbonato -1,9 mmol/l (22-25), pO₂ 81, pCO₂ 28,7, exceso de base -33,5. El anión GAP era 36 mmol/l (7-9⁴), calculado como Na⁺ -(Cl⁻ + Bicarbonato) y la osmolaridad sérica efectiva de 324,3 mmol/l (285-295), calculado como 2[Na⁺(Corregido) + glucemia (mmol/l)]. Los valores de etanol, etilenglicol y metanol en plasma resultaron negativos. Se objetivaron cuerpos cetónicos en la orina (Gluketur test[®], Roche diagnostics, Mannheim, Alemania). En el

electrocardiograma se evidenció una elevación difusa del segmento ST en las derivaciones precordiales, sin otras alteraciones valorables. La radiografía de tórax reveló signos leves de redistribución vascular. A su llegada a urgencias, se inició un tratamiento con insulina rápida i.v. en perfusión continua. En las primeras 12 h tras su llegada al servicio de urgencias recibió un total de 4.600 ml de suero fisiológico, 516 mEq de cloruro potásico y 80 mEq de fosfato monopotásico. Además, se administró un total de 230 mEq de bicarbonato sódico i.v. A las 3 h de su llegada a urgencias presentó una insuficiencia respiratoria aguda y un preparo respiratorio, que precisó intubación orotraqueal, ventilación mecánica, y administración de atropina y adrenalina. La potasemia y el pH sanguíneo previos a este episodio eran de 3,4 mmol/l y 6,94, respectivamente. Con posterioridad, presentó un estado de shock hemodinámico, por lo que se introdujeron fármacos vasoactivos a dosis altas (noradrenalina, dopamina y dobutamina). La nueva radiografía de tórax mostró una condensación bilateral que se atribuyó a una broncoaspiración. Los estudios microbiológicos (en sangre periférica y en orina) resultaron negativos. Empíricamente, se inició antibioterapia de amplio espectro (levofloxacino y metronidazol). A las 12 h de su llegada a urgencias, el pH sanguíneo era de 7,48 con una bicarbonatemia de 24,7 mmol/l, persistiendo el estado de shock hemodinámico. El paciente fue extubado sin complicaciones a los 6 días de su hospitalización, con una retirada progresiva de los fármacos vasoactivos. A los 18 días el paciente fue dado de alta sin ninguna secuela objetiva, tanto neurológica como renal o cardiovascular.

DISCUSIÓN

El tratamiento con bicarbonato sódico en la CAD continúa siendo objeto de controversia. No existen estudios prospectivos aleatorizados que demuestren los efectos beneficiosos del tratamiento con bicarbonato en la CAD con pH < 6,9. Sin embargo, dado que una acidosis (pH < 7,10) puede conllevar a complicaciones multisistémicas³ (como arritmias ventriculares cardíacas, disminución de la contractilidad miocárdica, depresión respiratoria y del sistema nervioso central, hipotensión arterial resistente a la sueroterapia y a catecolaminas), algunos autores recomiendan la administración de bicarbonato si el pH es inferior a 7,0-7,10²⁻⁶. Los supuestos efectos beneficiosos hemodinámicos (presión arterial, presión capilar pulmonar, contractilidad miocárdica) y metabólicos (valores glucémicos, pH sanguíneo, anión GAP o bicarbonatemia) asociados al tratamiento con bicarbonato no han sido demostrados en estudios clínicos controlados⁷⁻¹⁰. Hay estudios que demuestran que el tratamiento con bicarbonato en pacientes con inestabilidad hemodinámica y con hipoxemia produce efectos metabólicos y circulatorios indeseados, como una reducción de la presión parcial de oxígeno arterial, con la consecuente disminución de la oxigenación miocárdica y periférica^{7,11-13}. En situación de hipoxia crónica, como mecanismo compensatorio, se produce un aumento de 2,3-DPG eritrocitario, lo que provoca una reducción de la afinidad del oxígeno por la hemoglobina, favoreciendo la

oxigenación tisular. En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (grado NYHA III-IV), la administración de bicarbonato da lugar a la normalización de los valores eritrocitarios de 2,3-DPG, con lo que se pierde el mecanismo compensatorio y disminuye la oxigenación tisular⁸. En cambio, en situación de acidosis moderada sin hipoxemia, no se ha demostrado que la administración de bicarbonato sódico provoque efectos hemodinámicos adversos⁸. Asimismo, se ha descrito que los pacientes con CAD (pH < 7,05) tratados con bicarbonato sódico presentan un retraso en la eliminación de cuerpos cetónicos^{3,12} y del lactato sanguíneo¹². Probablemente, el tratamiento con bicarbonato puede disminuir la excreción renal de cuerpos cetónicos^{3,4,12} e incluso podría incrementar la cetogénesis hepática¹². El tratamiento de la acidosis metabólica con bicarbonato sódico podría disminuir el pH intracelular (pHi)^{4,10,14}. Esto puede ser debido a que en situación de acidosis, existe un predominio de sistemas tampón no bicarbonatados (TNB), como la albúmina y la hemoglobina, que intentan neutralizar los hidrogeniones (H⁺) libres. La administración de bicarbonato sódico favorece el aumento de H⁺ séricos libres (TNBH → TNB + H⁺). Éstos, a su vez, son transformados, junto con el bicarbonato a CO₂ y H₂O (HCO₃⁻ + H⁺ → CO₂ + H₂O). El aumento de CO₂ sanguíneo atraviesa la membrana celular (más rápido que el HCO₃⁻), entra en el espacio intracelular y favorece la formación de H⁺ intracelulares¹⁴, la disminución del calcio iónico y el aumento de lactato sérico^{7,10}. Diversos autores recomiendan la administración de 100 mmol de bicarbonato sódico i.v., en pacientes adultos, en caso de que el pH sanguíneo sea inferior a 6,9. Si el pH se encuentra entre 6,9 y 7,0, la dosis recomendada es de 50 mmol. La perfusión de bicarbonato debe suspenderse cuando el pH sea superior a 7,0^{4,5}. Nuestro paciente recibió, de forma aguda, más de 200 mEq de bicarbonato sódico, más del doble de lo recomendado, presentando a las 12 h de su llegada al servicio de urgencias un pH de 7,48 y una bicarbonatemia de 24,7 mmol/l. Aunque es difícil demostrar su implicación, es plausible suponer que la corrección excesivamente rápida del pH sanguíneo desempeñó un papel importante en la instauración del cuadro de shock.

Otro posible factor que pudo contribuir al estado de shock hemodinámico es la hipocapnia que se evidenció a su llegada a urgencias (pCO₂ de 28,7) secundaria a la acidosis metabólica¹⁵. Se ha descrito que un estado de hipocapnia puede provocar un deterioro de la función del sistema nervioso central (por isquemia cerebral por vasoconstricción y aumento de la excitabilidad neuronal), de la función miocárdica (por isquemia por disminución del flujo coronario y por aumento de las demandas de oxígeno) y una lesión pulmonar aguda¹⁵. En nuestro paciente, a su llegada a urgencias se evidenciaron unos valores alterados de las enzimas cardíacas plasmáticas (CPK 9756 y troponina T de 0,18). Es probable que en el estado de shock hemodi-

námico también desempeñara un papel la presencia de un cierto grado de isquemia miocárdica.

Otro error frecuente durante el tratamiento de una CAD es el escaso aporte hídrico en las primeras horas. La expansión de volumen en el espacio extracelular favorece la excreción de glucosa al inhibir la secreción de las hormonas contrarreguladoras de la glucemia (fundamentalmente el glucagón). Sin embargo, las correcciones rápidas del déficit hídrico pueden aumentar la predisposición a presentar diversas complicaciones, como edema cerebral y pulmonar y, a su vez, favorecer la pérdida urinaria de los precursores de bicarbonato¹⁶. Además, los pacientes con CAD con déficit hídrico moderado que reciben una corrección lenta del mismo (7 ml/kg por hora durante las primeras 4 h, continuando con 3,5 ml/kg por hora) presentaron una corrección del bicarbonato plasmático más precoz y una menor tendencia a la hipercloremia y a la hipernatremia con respecto a pacientes en los que la corrección hídrica fue más rápida^{2,17}.

Otra posible causa por la cual nuestro paciente podría haber presentado un estado de cetosis y acidosis metabólica podría ser el consumo elevado de alcohol. La cetoacidosis alcohólica es un proceso relativamente frecuente en pacientes con hábito enólico y con un estado de malnutrición asociado. Se presenta más frecuentemente después de una ingesta de etanol elevada o después de 24-48 h de su abstinencia. Las alteraciones del equilibrio ácido-básico son complejas en este síndrome. Los vómitos continuos, la depleción de volumen extracelular y la hiperventilación por la abstinencia enólica y por el dolor abdominal favorecen un estado de alcalosis. La malnutrición crónica y la inanición favorecen una hiperglucagonemia que provoca un estado cetogénico del hígado con hipercetonemia y acidosis metabólica. La glucemia puede estar elevada, normal o disminuida. La administración de glucosa y de suero salino estimula la secreción de insulina e inhibe la secreción de glucagón, promoviendo la regeneración de bicarbonato^{3,18}. Generalmente, no es precisa la administración de bicarbonato ni de insulina. Aunque nuestro paciente presentaba un hábito enólico severo (más de 100 g/día), el hecho de tratarse de un paciente con DM tipo 1 que había omitido prolongadamente el tratamiento insulínico refuerza el diagnóstico de CAD.

En resumen, podemos decir que la administración de bicarbonato sódico es objeto de controversia, puesto que no sólo no se han demostrado sus supuestos efectos beneficiosos (hemodinámicos y metabólicos), sino que además se han descrito efectos no deseados, como por ejemplo la disminución del pH intracelular en el sistema nervioso central o la disminución de la oxigenación tisular. Parece prudente reservar su uso a pacientes con una acidosis muy grave (con un pH inferior o igual a 6,9) o con complicaciones cardiovasculares secundarias, así como evitar aportes iniciales superiores a 100 mmol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saul Genuth. Cetoacidosis diabética y coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico en el adulto. En: Harold E. Lebovitz, editor. Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones, 3.^a ed. Barcelona: Medical Trends S.L.,1998; p. 67-77.
2. Lebovitz HE. Diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1995;345:767-72.
3. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 1998;338:26-34.
4. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131-53.
5. ADA. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24:154-61.
6. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):100-8.
7. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1990;112:492-98.
8. Mark NH, Leung JM, Arief AI, Mangano DT. Safety of low dose intraoperative bicarbonate therapy: a prospective, double-blind, randomized study. *Crit Care Med* 1993;21:659-65.
9. Hale PJ, Crase J, Natrass. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *BMJ* 1984;289:1035-8.
10. Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999;27:2690-93.
11. Cooper DJ, Worthley LGI. Adverse haemodynamic effects of sodium bicarbonate in metabolic acidosis. *Intensive Care Med* 1987;13:425-7.
12. Ritter JM, Doktor HS, Benjamin N. Paradoxical effect of bicarbonate on cytoplasmic pH. *Lancet* 1990;335:1243-6.
13. Bersin RM, Chatterjee K, Arief AI. Metabolic and hemodynamic consequences of sodium bicarbonate administration in patients with heart disease. *Am J Med* 1989;87:7-14.
14. Levraut J, Giunti C, Ciebiera J-P, De Sousa G, Ramhani R, Pagan P, et al. Initial effect of sodium bicarbonate on intracellular pH depends on the extracellular nonbicarbonate buffering capacity. *Crit Care Med* 2001;29:1033-9.
15. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med* 2002;1:43-53.
16. Adrogué HJ, Wilson H, Boyd AE, Suki WN, Eknayan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982;307:1603-10.
17. Adrogué HJ, Barrero J, Eknayan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. *JAMA* 1989;262:2108-13.
18. Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, Rutkowski R. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 1991;91:119-27.