



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE



Complicaciones agudas de la DM

Esquemas por: Felipe Castillo

Equipo de Ayudantes Alumnos
Fisiopatología 2020

Cetoacidosis Diabética (CAD)

Cetoacidosis Diabética

Se caracteriza por

Acidosis metabólica

Generada por aumento **cetoácidos plasmáticos**

Explicado por

Mayor cetogénesis hepática

Menor *clearence* periférico

Hiperglicemia

< 600 mg/dl

Posee dos factores centrales para su producción

Insulinopenia

Compromiso **severo** de insulina, de modo que su concentración es insuficiente para frenar o inhibir la cetogénesis hepática

Aumento de hormonas contrarregulatorias (HCR)

Fundamentalmente dado por cortisol y glucagón (en menor medida dado por catecolaminas y GH)

No olvidar....

Las diferentes IC50 (concentración mínima del inhibidor para suprimir el 50% del efecto) relacionadas con la insulina y las vías metabólicas que regula son (en orden creciente):

IC50 cetogénesis < IC50 gluconeogénesis < IC50 lipogénesis.

De esto se desprende que la concentración de insulina debe ser muy baja para que exista cetogénesis, no así para la gluconeogénesis ni para la lipólisis.

Factores Precipitantes de CAD

(↓) Insulina Endógena

- **Diabetes mellitus tipo 1**
- KPDM (diabetes proclives a cetoacidosis)
- Formas severas de MODY
- Diabetes neonatal

(↓) Insulina Exógena

En pacientes con DM insulino-requirientes:

- Tratamiento irregular
- Dosis insuficientes
- Falla de bomba de insulina
- Anticuerpos antiinsulina (generados a partir del mismo proceso autoinmune de DM1 o ante la exposición de insulina exógena)

Insulinopenia

Estrés

- **Infección** (más frecuente)
- Infarto agudo al miocardio
- Cirugía
- Trauma
- Pancreatitis
- Descompensación psiquiátrica

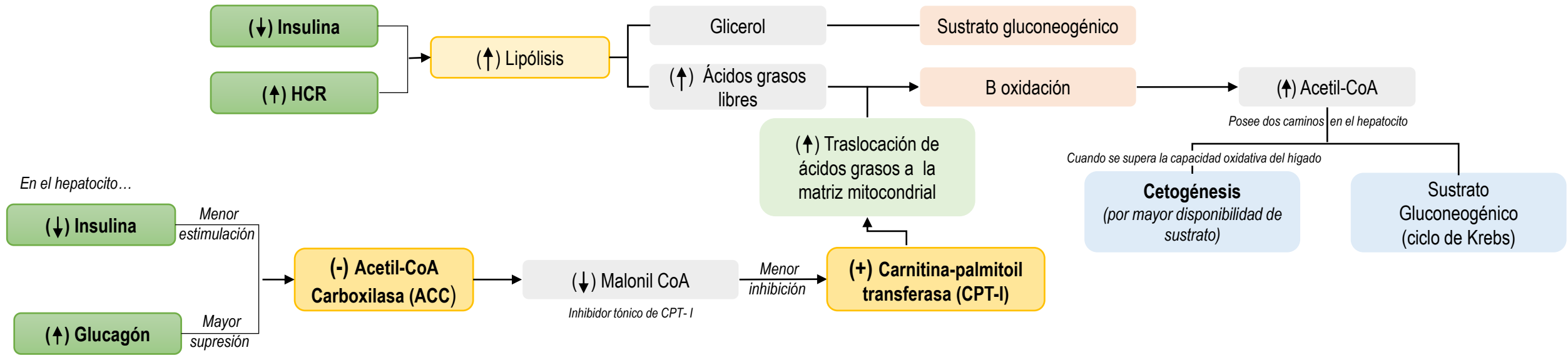
Fármacos

- Tiazidas
- Corticoides
- Fenitoína
- Betabloqueadores

Aumento de HCR

Mecanismo Fisiopatológico de CAD

Rememora al mecanismo fisiológico de la **cetosis de ayuno**, pero **exacerbado**

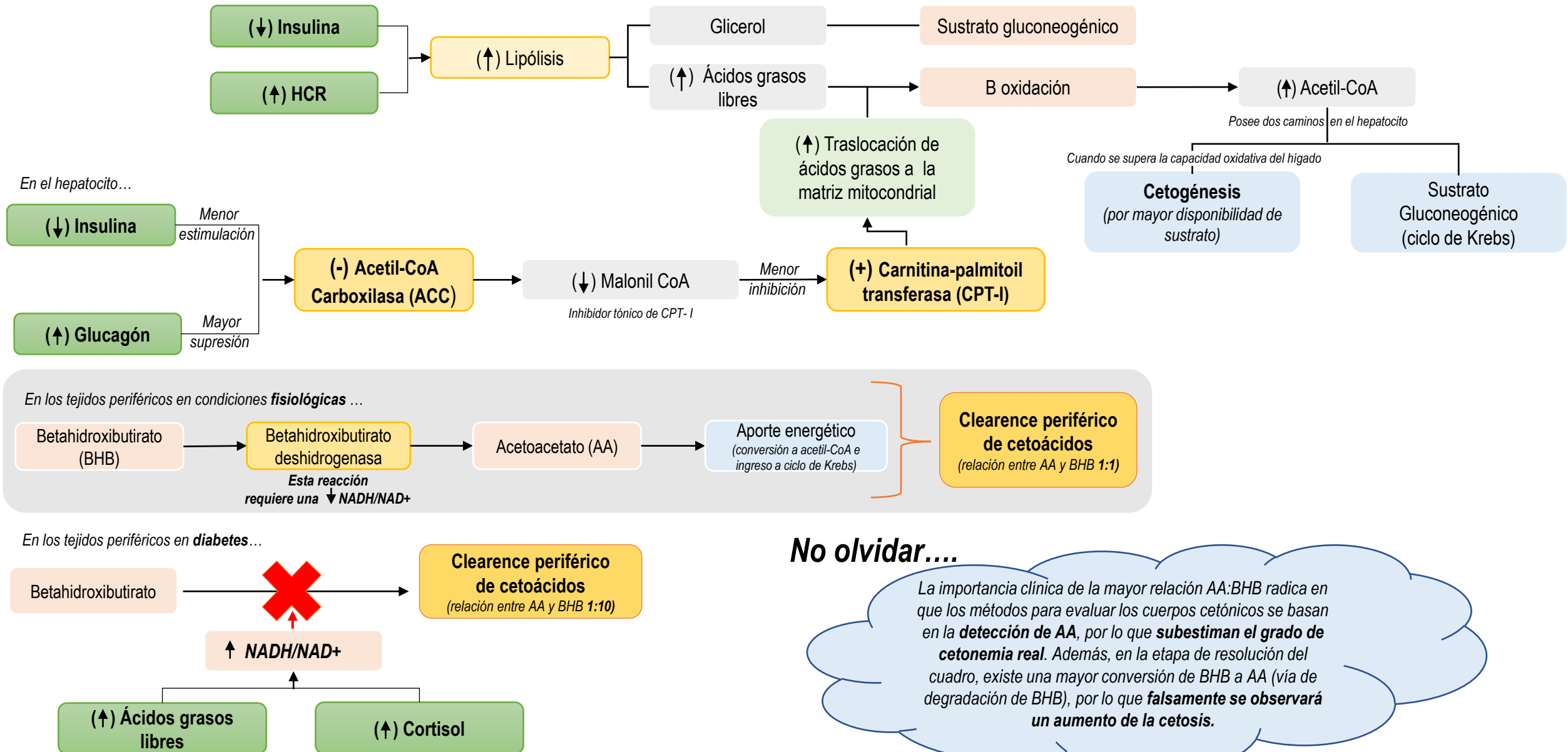


No olvidar....

A diferencia de la cetosis del desayuno (fisiológica), en la CAD existe una mayor carga de ácidos grasos al hígado, una mayor supresión de la ACC y mayor activación de CPT-I y –en consecuencia- una mayor generación de acetil-CoA. Además, al existir gluconeogénesis existe **depleción de oxaloacetato**, es decir, existe una menor disponibilidad de mediadores del ciclo de Krebs, lo que favorece la derivación del acetil-CoA (producido en la betaoxidación) a cetogénesis

Mecanismo Fisiopatológico de CAD

Rememora al mecanismo fisiológico de la **cetosis de ayuno**, pero **exacerbado**

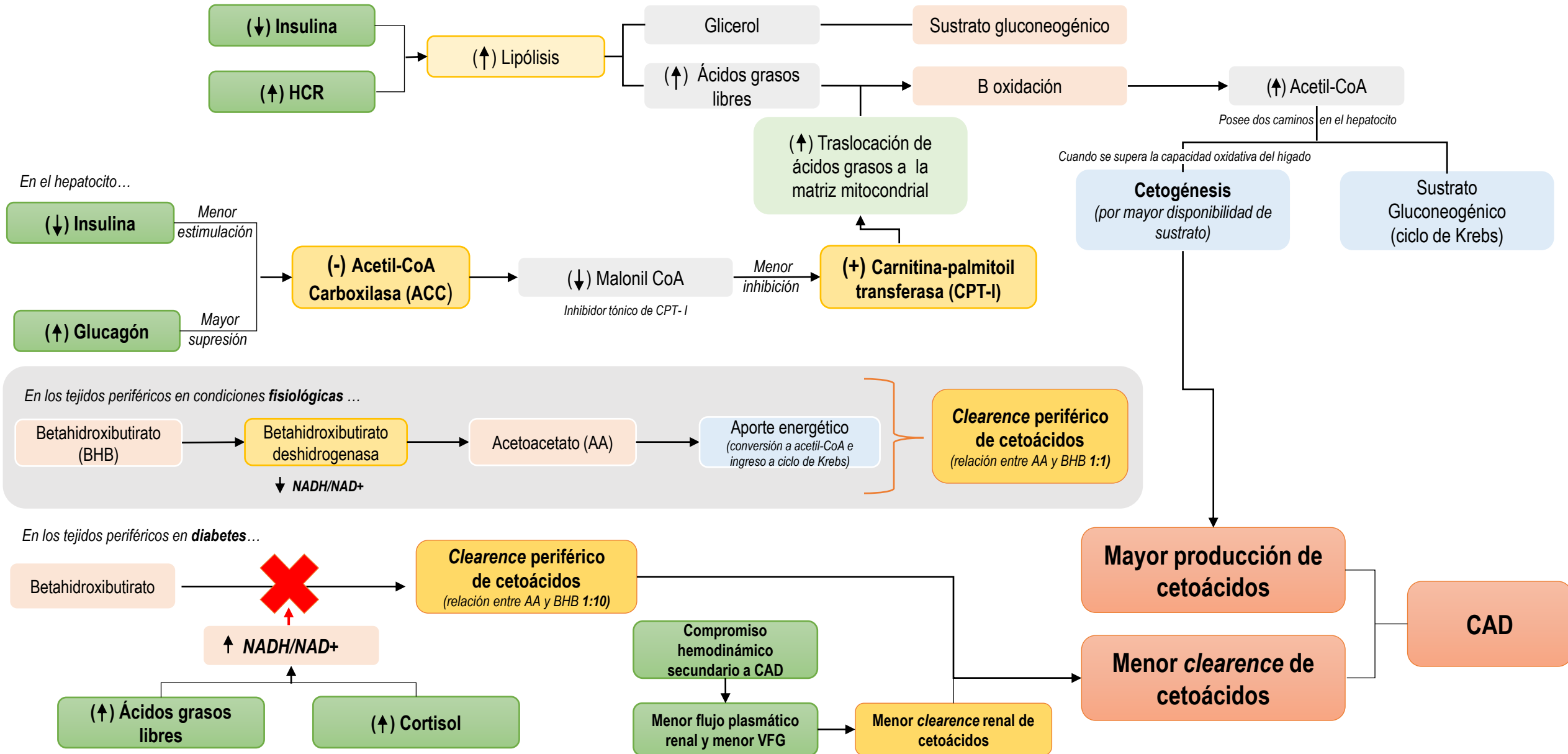


No olvidar....

La importancia clínica de la mayor relación AA:BHB radica en que los métodos para evaluar los cuerpos cetónicos se basan en la **detección de AA**, por lo que **subestiman el grado de cetonemia real**. Además, en la etapa de resolución del cuadro, existe una mayor conversión de BHB a AA (vía de degradación de BHB), por lo que **falsamente se observará un aumento de la cetosis**.

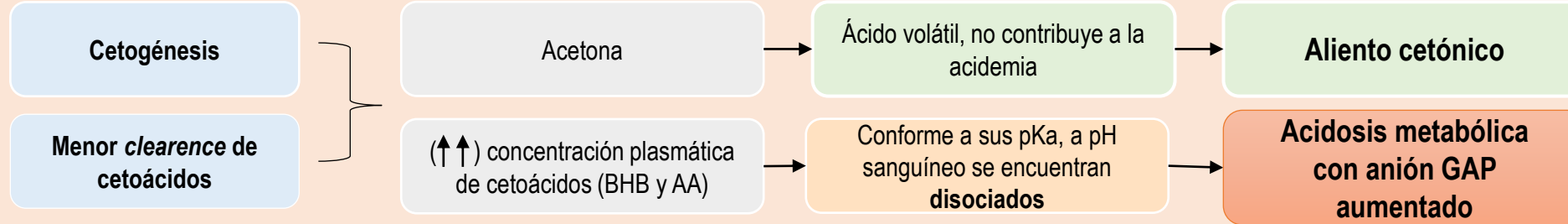
Mecanismo Fisiopatológico de CAD

Rememora al mecanismo fisiológico de la **cetosis de ayuno**, pero **exacerbado**



Alteraciones metabólicas en CAD

Acidosis metabólica

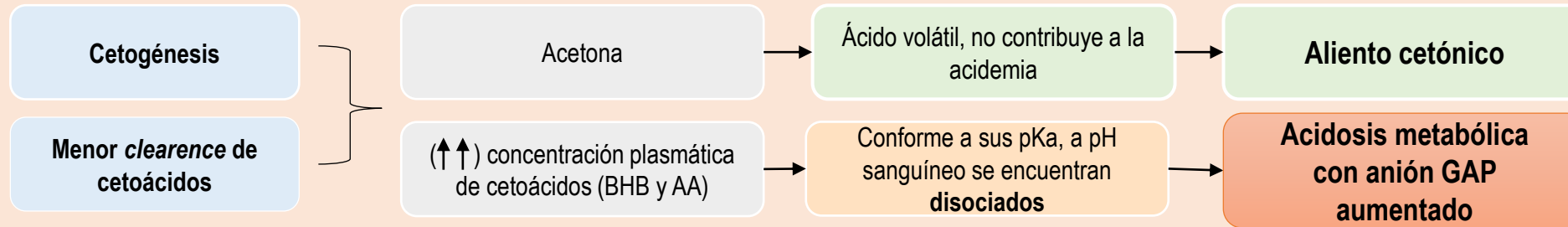


No olvidar....

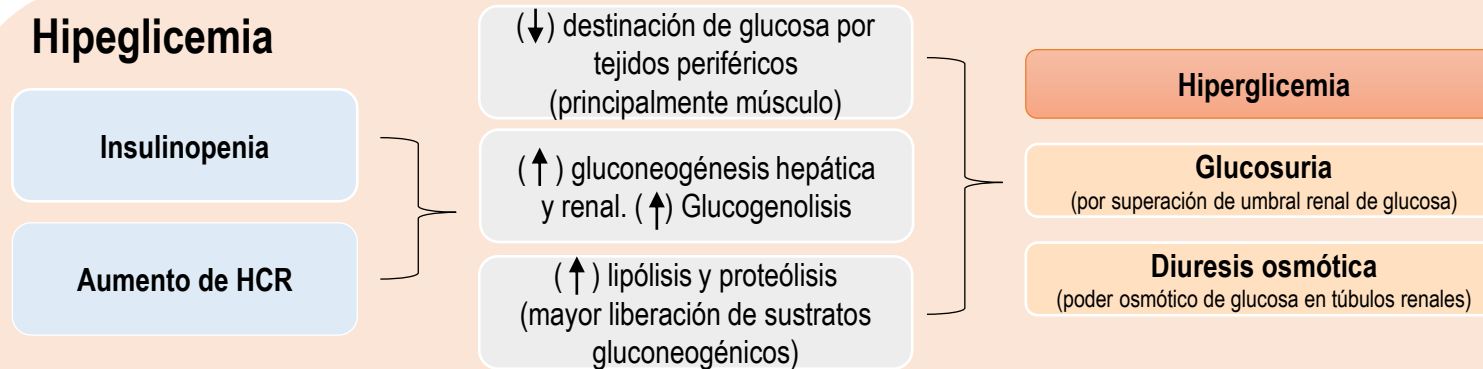
El **anión GAP** corresponde a una forma de cuantificar aquellos **ácidos no medibles** (siendo uno de ellos los cetoácidos) que influyen en el equilibrio ácido-base del organismo. Su fórmula es $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$

Alteraciones metabólicas en CAD

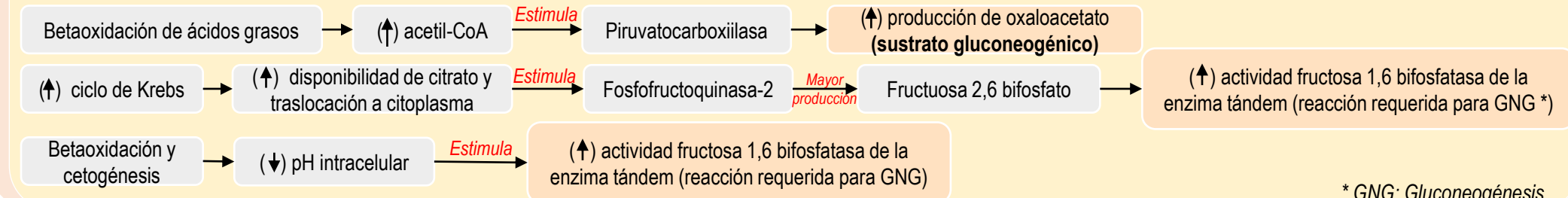
Acidosis metabólica



Hiperglicemia



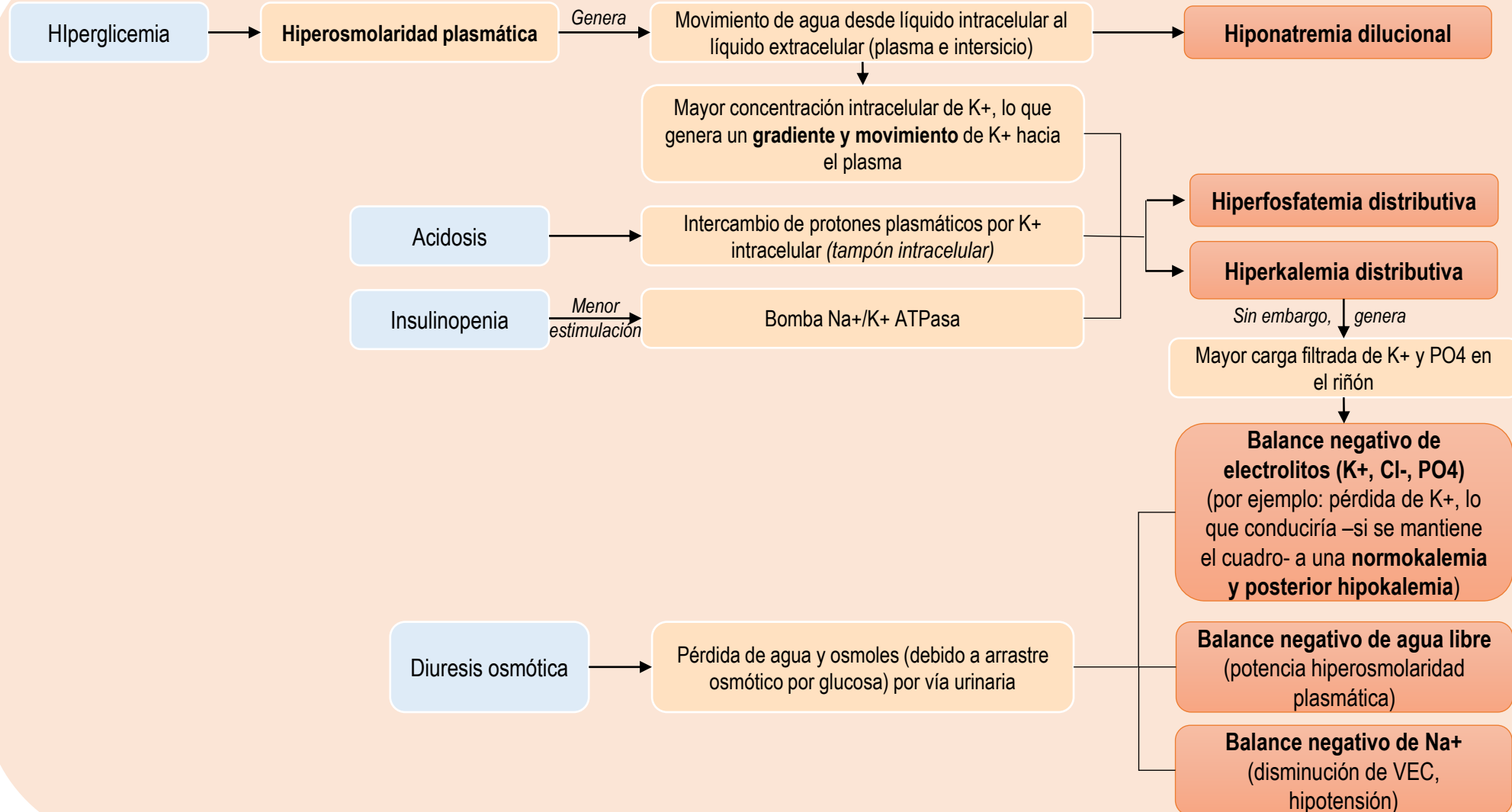
Aporte indirecto por parte de los ácidos grasos a la hiperglicemia...



* GNG: Gluconeogénesis

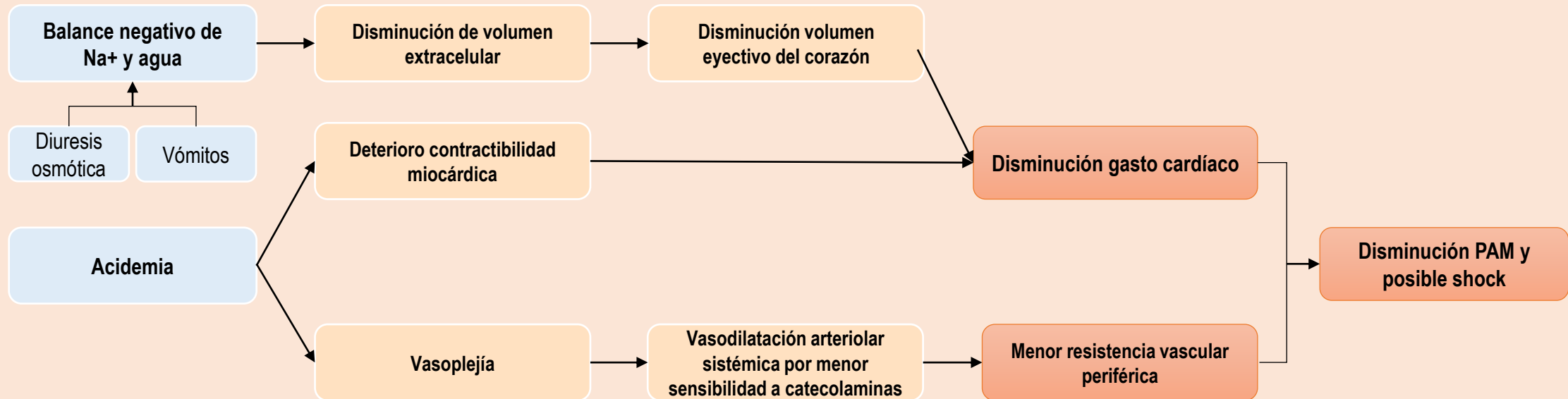
Alteraciones metabólicas en CAD

Trastornos hidroelectrolíticos



Alteraciones metabólicas en CAD

Compromiso hemodinámico

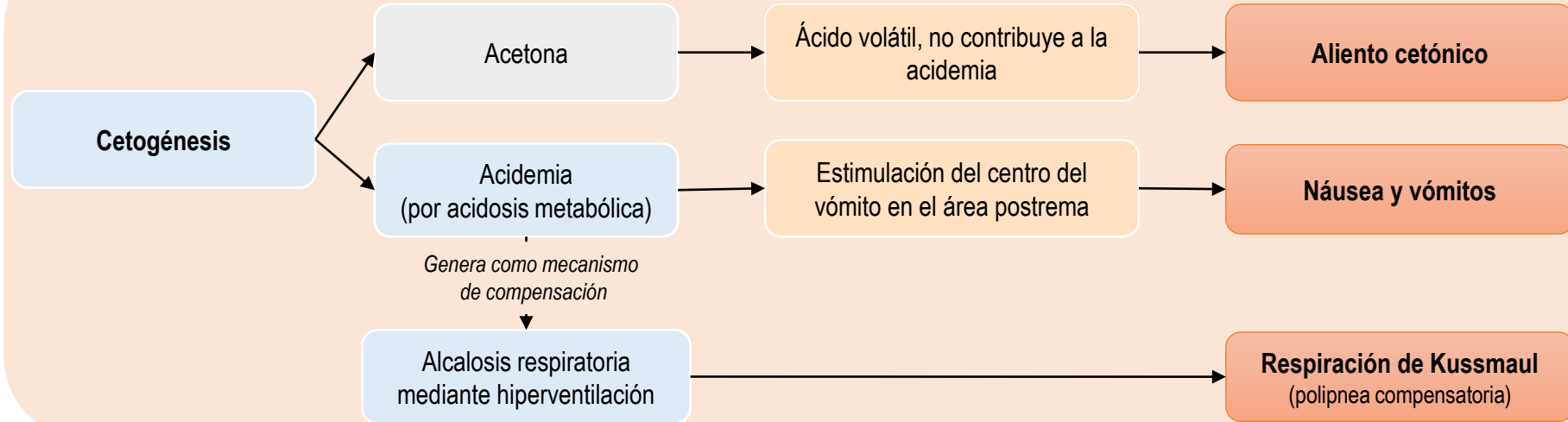


No olvidar....

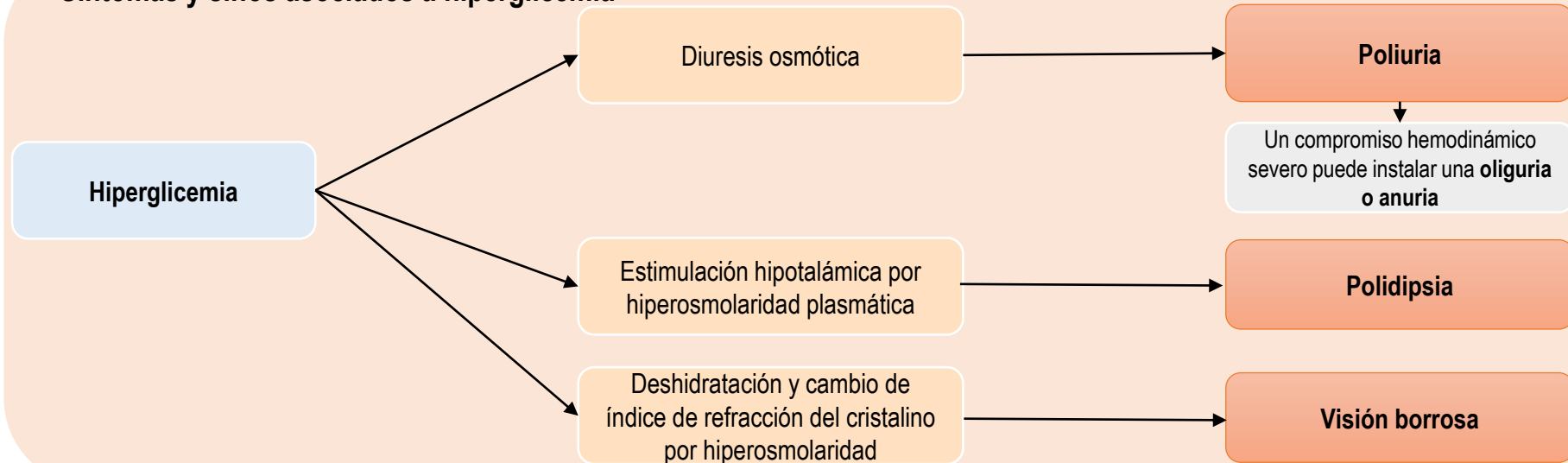
El compromiso hemodinámico puede ser severo y es el mecanismo por el cual se puede desencadenar la muerte del sujeto

Clínica de CAD

Síntomas y signos asociados a acidosis



Síntomas y signos asociados a hiperglicemia



Clínica de CAD

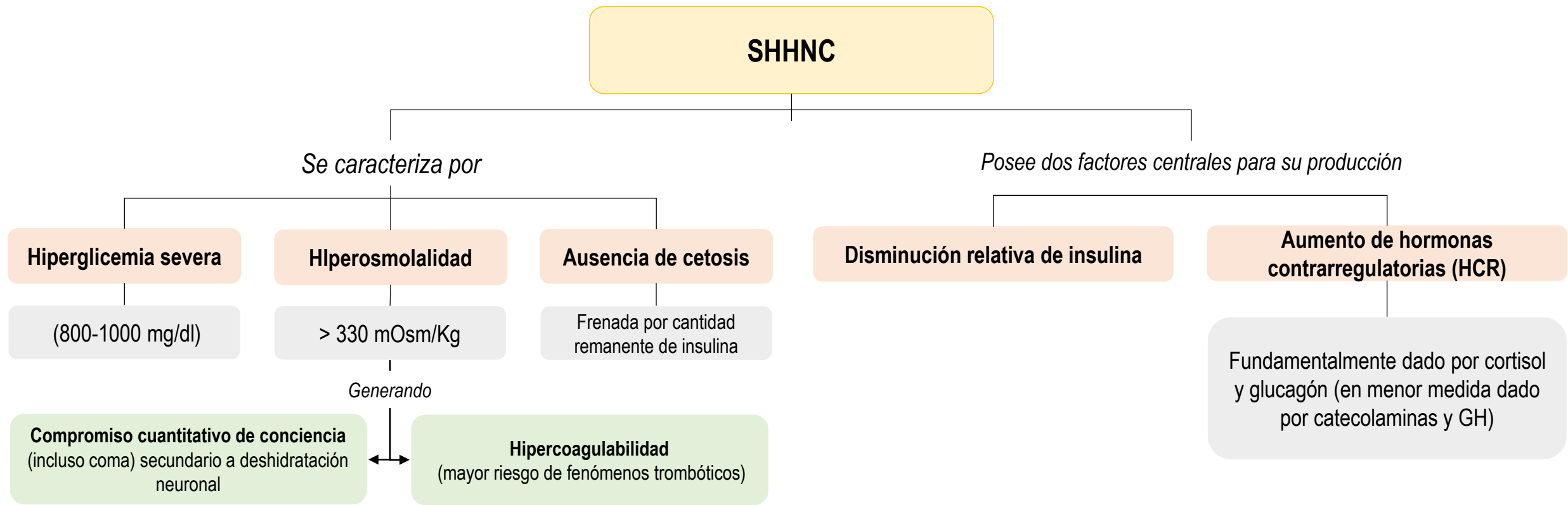
Síntomas y signos asociados trastornos hidroelectrolíticos

Debilidad muscular

Dolor abdominal

Hipotensión

Síndrome hiperglicémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC)

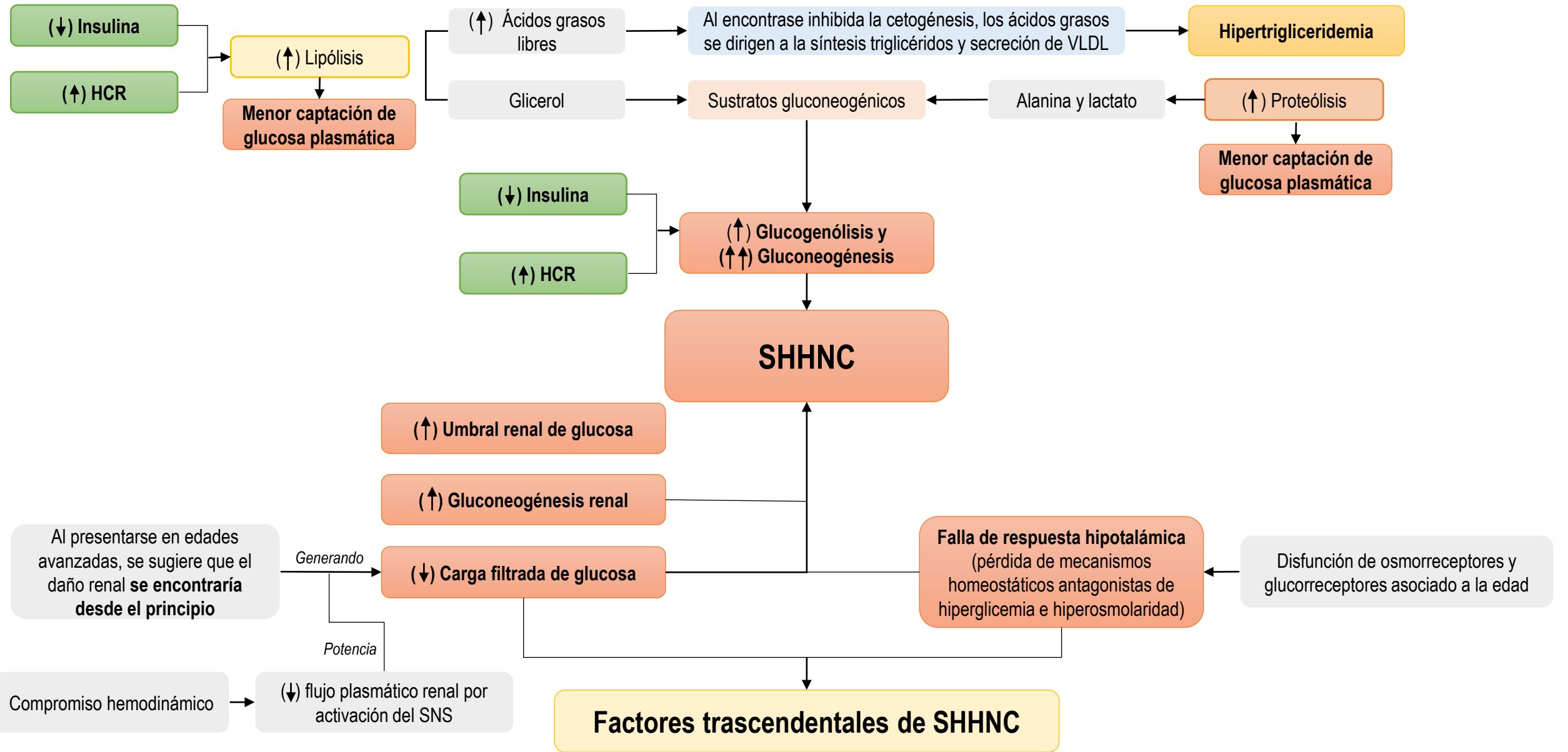


No olvidar....

El SHHNC es una condición más frecuente en diabéticos tipo 1 y en pacientes de edad avanzada. En comparación a CAD, posee un compromiso metabólico mayor.

Mecanismo Fisiopatológico de SHHNC

Rememora al mecanismo fisiológico de la CAD, pero sin cetosis



No olvidar....

El compromiso hemodinámico de SHHNC suele ser más severo que el de CAD.

Existen factores agregados de potenciación de esta condición, como lo son:

- La **disminución de la capacidad depuradora del glicemia del riñón** (secundaria a la vasoconstricción renal por activación del SNS gatillada por la hipovolemia)
- Posible **diabetes insípida nefrogénica** (pérdida de respuesta renal ante la ADH) secundaria a la hipokalemia generada en este cuadro (condición que empeora el balance negativo de agua)

Clínica de CAD

**Compromiso de conciencia
por deshidratación neuronal**

Compromiso hemodinámico
(hipotensión, taquicardia, oliguria, piel seca)

Síntoma de hiperglicemia
(poliuria, polidipsia, alteraciones en la visión)

Un compromiso hemodinámico severo
puede instalar una **oliguria u anuria**

Fenómeno trombóticos
(la trombosis de vasos cerebrales puede empeorar
el estado neurológico)

Diferencias en parámetros de laboratorio entre SHHNC y CAD

LABORATORIO	CAD	SHHNC
Glicemia	350 – 600 mg/dL	> 600 mg/dL (Usualmente 800 – 1000 mg/dL)
pH	< 7.3	> 7.3
Bicarbonato	< 18 mEq/L	> 18 mEq/L
Cetonuria	++ a ++++ (> 40 mg/dL)	(-) a + (< 15 mg/dL)
Cetonemia	> 3 mmol/L	(-)
Osmolaridad plasmática	< 320 mOsm/L	> 320 mOsm/L
Glucosuria	+++	+++
Natremia	↓	N o ↑
Kalemia	↑	N o ↓
Fosfatemia	↑	N o ↓
BUN	↑	↑↑
Triglicéridos	↑	↑↑↑
Leucocitosis	↑↑	↑

Aunque la acidemia es característica de CAD, también puede presentarse en SHHNC, esto cuando existe una hipoperfusión tisular (por el compromiso hemodinámico), situación en la cual existirá una **acidosis metabólica con anión GAP aumentado** (acidosis generada en este caso por elevación de lactato secundario a un aumento de la glicólisis anaeróbica)

Diferencias en parámetros de laboratorio entre SHHNC y CAD

LABORATORIO	CAD	SHHNC
Glicemia	350 – 600 mg/dL	> 600 mg/dL (Usualmente 800 – 1000 mg/dL)
pH	< 7.3	> 7.3
Bicarbonato	< 18 mEq/L	> 18 mEq/L
Cetonuria	++ a ++++ (> 40 mg/dL)	(-) a + (< 15 mg/dL)
Cetonemia	> 3 mmol/L	(-)
Osmolaridad plasmática	< 320 mOsm/L	> 320 mOsm/L
Glucosuria	+++	+++
Natremia	↓	N o ↑
Kalemia	↑	N o ↓
Fosfatemia	↑	N o ↓
BUN	↑	↑↑
Triglicéridos	↑	↑↑↑
Leucocitosis	↑↑	↑

Recordar que tanto la cetonuria como la cetonemia miden acetoacetato y no baetahidroxibutirato

Hipoglicemia

Hipoglicemia

Se caracteriza por

Glicemia < 60 mg/dl

Ser una complicación en
pacientes tratados con
insulina

A mayor exigencia de meta
terapéutica (disminución de HbA1c)
mayor riesgo de hipoglicemia

Metas terapéuticas actuales no son
inferiores a una HbA1c de 6,5 - 7%

Posee tres factores centrales para su producción

Deficiencia de mecanismos
de contrarregulación

Persistencia de
hiperinsulinemia no
suprimible

Aporte de glucosa
insuficiente

No olvidar....

La hipoglicemia es la complicación aguda con
mayor riesgo de muerte, presenta una
mortalidad del 20%.

Factores centrales en la fisiopatología de la hipoglicemia

Deficiencia de mecanismos de contrarregulación

Menor secreción de catecolamina

*Pérdida de síntomas de alarma
(↓ lipólisis y (↓) sustratos para GNG
Falta de supresión de insulina*

Generando

Explicado por

Disfunción de la respuesta hipotalámica a la hipoglicemia

Explicado por

Disfunción de neuronas glucorreceptoras

Adaptación del SNC ante hipoglicemias repetitivas

Neuropatía periférica autonómica

Compromiso axonal como complicación crónica de diabetes

Menor secreción de glucagón

Explicado por

Hiperinsulinemia que inhibe síntesis y secreción de glucagón

Falla de respuesta ante el estímulo hipoglicémico

Incapacidad de incrementar la secreción ya que se mantiene elevada en condiciones basales

Ocurre en sujetos con hiperglicemia e hiperglucagonemia sostenidas (por ejemplo en diabéticos tipo 1)

Puede generar paulatinamente una **hipoglucagonemia relativa** e incluso **absoluta**

Menor estimulación de GNG y glucogenólisis e incapacidad de compensar esta falla con producción de cuerpos cetónicos

Generando

Hiperinsulinemia no suprimible

Insulina exógena en dosis exageradas para los requerimientos

Secretagogos de insulina endógena independientes de glucosa (por ejemplo sulfonilurias)

Ocurre sólo en aquellos pacientes con secreción de insulina remanente (es decir, que aún posean niveles de péptido C en el plasma)

Diminución de degradación de insulina

Ocurre en insuficiencias hepáticas o renales (esta última puede ser una complicación de la misma diabetes, nefropatía diabética)

Aporte de glucosa insuficiente

Clínica de hipoglicemia

Los síntomas se clasifican según la severidad de la hipoglicemia

Síntomas neurovegetativos

En glicemias <60 mg/dl hasta un umbral variable, el que oscila generalmente en los **40 mg/dl**

Los síntomas son resultados de la activación del **SNS por activación de glucorreceptores hipotalámicos**

Síntomas:

- Palpitaciones
- Sensación de ansiedad
- Sudoración
- Temblor
- Parestesias
- Sensación de hambre

Estos síntomas son la “**etapa de alarma**” ya que el individuo está consciente y es competente para consumir glucosa oral

El umbral es variable ya que está determinado por **factores interpersonales, tiempo de diabetes y cantidad de episodios previos de hipoglicemia**

Uno de los factores que explica la variabilidad del umbral es que, frente a cuadros de hipoglicemia repetitivos, existe una **adaptación por parte del SNC**, tolerando así niveles de glicemia cada vez menores

Esta adaptación consiste en **aumentar el transporte de glucosa al líquido perineuronal**

Esto mediante

Aumento de transportadores de glucosa en la barrera hematoencefálica

Aumento de expresión de **GLUT-3** en la membrana neuronal

Síntomas neuroglucopénicos

En glicemias **<40 mg/dl** generalmente.

Los síntomas son resultados de la **privación de glucosa en el SNC**

Síntomas:

- Confusión
- Agresividad
- Cansancio
- Debilidad
- Visión borrosa
- Mareos
- Convulsiones
- Pérdida de conciencia
- Coma
- Puede incluso generar la muerte

El sujeto es **incompetente** para compensar la hipoglicemia, generalmente por el compromiso de conciencia.
Por debajo de 20 mg/dl se produce daño neuronal irreversible

Síntomas especiales de hiperglicemia de ayuno

Situaciones especiales de hiperglicemia de ayuno

Efecto Somogyi

Dosis excesiva de la última dosis de insulina fásica

ó

Utilización de insulina NPH durante la tarde-noche sin una correcta amortiguación del efecto peak

Hipoglicemia
(típicamente a las 01:00 a.m.)

Dado que la hipoglicemia se desarrolla cuando el paciente está durmiendo, este no es consciente de ella

Fenómeno de contrarregulación de rebote

Existen hallazgos que sugieren hipoglicemias nocturnas: *cefalea matinal, ropa de dormir empapada de sudor (diaforesis por síntomas neurovegetativos)*

Hiperglicemia entre 03:00 a 08:00 a.m.

No olvidar....

La importancia de este fenómeno radica en que una mal interpretación de la hiperglicemia de ayuno puede llevar al médico a aumentar la dosis de insulina nocturna, potenciando así la hipoglicemia nocturna (no olvidar el riesgo vital que puede conllevar hipoglicemias severas)

Situaciones especiales de hiperglicemia de ayuno

Efecto Somogyi

Dosis excesiva de la última dosis de insulina fásica

ó

Utilización de insulina NPH durante la tarde-noche sin una correcta amortiguación del efecto peak

Hipoglicemia
(típicamente a las 01:00 a.m.)

Dado que la hipoglicemia se desarrolla cuando el paciente está durmiendo, este no es consciente de ella

Fenómeno de contrarregulación de rebote

Existen hallazgos que sugieren hipoglicemias nocturnas: *cefalea matinal, ropa de dormir empapada de sudor (diaforesis por síntomas neurovegetativos)*

Hiperglicemia entre 03:00 a 08:00 a.m.

Fenómeno del amanecer

Aumento de hormona del crecimiento (GH) durante el sueño REM

Aumento de producción hepática de glucosa

Hiperglicemia entre 03:00 a 08:00 a.m.

Al ser generada por GH este fenómeno tiene especial importancia durante la **pubertad**

Bibliografía

- Henríquez, Patricio (2019). “*Fisiopatología de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus*”. Programa de Fisiopatología, ICBM.