

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

CETOACIDOSIS DIABÉTICA: FISIOPATOLOGÍA Y ALTERACIONES DEL MEDIO INTERNO

Ramírez Rojas, Francisco^{1,2}; Charpentier Arias, Alonso^{1,3}; Rodríguez Umaña, David¹; Rodríguez Loría, Abril¹ y Suárez Urhan, Adriana¹.

¹Departamento de Fisiología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

²Hospital México, San José, Costa Rica.

³Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San José, Costa Rica.

Resumen: La cetoacidosis diabética es una complicación frecuente de la diabetes mellitus, sobre todo de la tipo 1. Las alteraciones en el funcionamiento de la célula α y β pancreática que ocurren en esta enfermedad ocasionan insulinopenia e hiperglucagonemia, lo cual en última instancia propicia un aumento en el catabolismo lipídico que genera abundantes precursores cetogénicos. El desbalance entre la producción hepática y la oxidación periférica de los cuerpos cetónicos aumenta de manera importante su concentración plasmática y esto conlleva a múltiples cambios bioquímicos que repercuten en la homeostasis del medio interno. En esta revisión bibliográfica se pretende describir a profundidad estos procesos fisiopatológicos derivados del desbalance hormonal y su repercusión en el estado ácido-base y equilibrio electrolítico.

Palabras clave: diabetes mellitus, cetosis, cetoacidosis diabética. Fuente: MeSH.

Recibido: 17 Diciembre 2017. Aceptado: 26 Febrero 2018. Publicado: 25 Abril 2018.

DIABETIC KETOACIDOSIS: PATHOPHYSIOLOGY AND ALTERATIONS OF THE INTERNAL MILIEU

Abstract: Diabetic ketoacidosis is a frequent complication in the patient with diabetes mellitus, especially in type 1. The alterations in the normal functioning of the α and β pancreatic cells that occur in this disease, results in insulinopenia and hyperglucagonemia. This new metabolic state augments lipid catabolism, which in turn produces ketogenic precursors. The imbalance between hepatic output and peripheral oxidation of the resulting ketone bodies produces a significant increase in the ketonemia and disrupts the homeostasis of the internal milieu. In this review, we will describe the pathophysiology of the hormonal alterations in diabetic ketoacidosis and their impact in the acid base and electrolyte balance.

Key words: mellitus, ketosis, diabetic ketoacidosis. Source: MeSH.

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación severa de la diabetes mellitus (DM) caracterizada por la acumulación de ácidos orgánicos, principalmente los cuerpos cetónicos 3-betahidroxibutirato (β HB) y acetoacetato (AcAc) [1]. Ambos se sintetizan en el hígado en un proceso metabólico conocido como cetogénesis [2–4], el cual se describe en detalle en la figura n.º 1. Las concentraciones plasmáticas totales de cuerpos cetónicos en condiciones postprandiales rondan los 0.1mM, tras 48 horas de ayuno o posterior a una sesión de ejercicio pueden elevarse hasta 2mM, y en la CAD pueden alcanzar niveles de hasta 25mM [5].

La cetogénesis ocurre fisiológicamente durante el ayuno prolongado y contribuye a mantener la homeostasis energética del organismo, pues cuando se agotan las reservas de glucógeno se recurre a la oxidación de ácidos grasos como fuente de energía. Sin embargo, en la DM descompensada, las hormonas contrarreguladoras de la insulina intensifican el proceso, ocasionando un desbalance entre producción y aclaramiento de cuerpos cetónicos que promueve la transición del estado de cetosis al de CAD [6]. El aumento resultante de la concentración plasmática de ácidos orgánicos fijos es parte de las alteraciones del medio interno que se pueden observar en los

pacientes diabéticos y que desencadenan mecanismos homeostáticos que tenderán a minimizar la desviación de variables reguladas como la glucemia, la osmolaridad y el pH del líquido extracelular (LEC) de sus puntos de ajuste [7].

La prevalencia de DM en Costa Rica según un estudio epidemiológico realizado en el 2010 es de 10.8%, la cual es comparable a la de países desarrollados [8]. Debido a esto, es de gran importancia que el médico tratante tenga un conocimiento sólido de la fisiopatología y las complicaciones de la enfermedad. El objetivo de esta revisión es describir las principales alteraciones de la homeostasis que llevan a la CAD, así como las perturbaciones secundarias que ocurren en el medio interno. Esto le permitirá al estudiante avanzado de las ciencias de la salud y al médico general una mejor comprensión del paciente diabético y su abordaje.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando revistas indexadas en *Pubmed*, con los términos de “cetoacidosis diabética”, “cetosis” y “cetogénesis”; se seleccionaron los artículos con un enfoque fisiopatológico y de alteraciones del medio interno. Además, se prefirió la escogencia de artículos recientes, aunque se incluyen algunos clásicos en el

tema. La figura se realizó con el programa *Adobe Illustrator*.

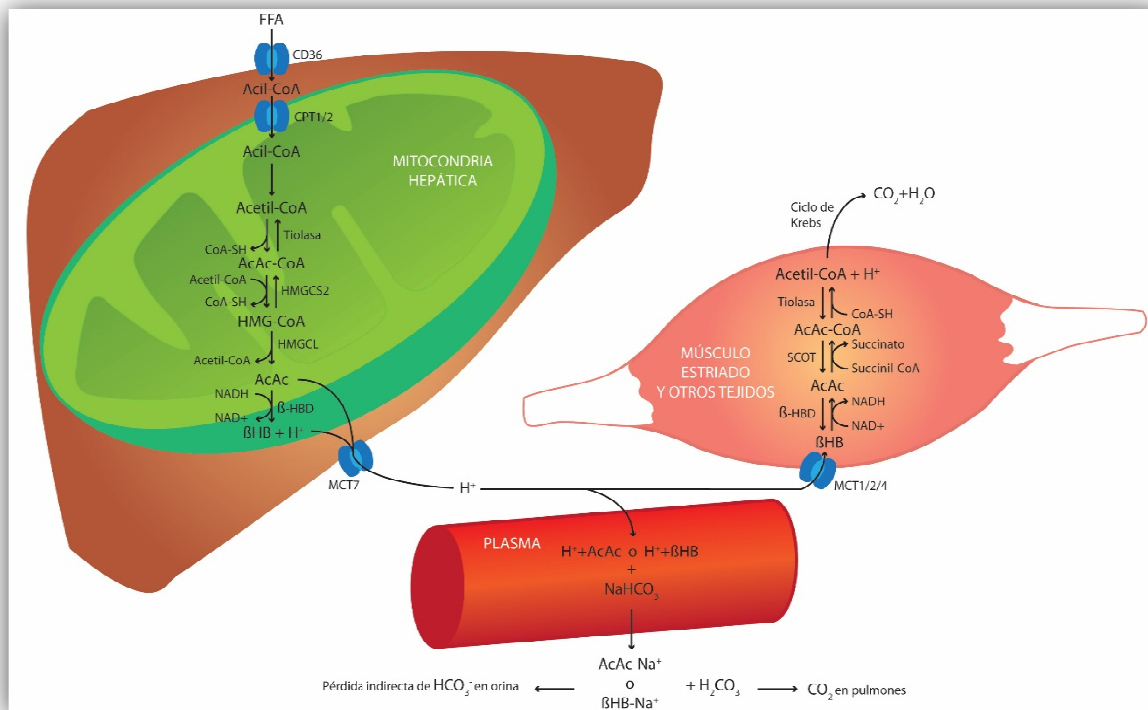


Figura n.º 1. Metabolismo de cuerpos cetónicos. **A. Cetogénesis.** El β HB y AcAc son sintetizados en el hígado. El aumento periférico de la lipólisis incrementa la disponibilidad de AGL, que ingresan al hígado a través del CD36 y posteriormente son oxidados en la mitocondria, produciendo 2 moléculas de Ac-CoA que pueden condensarse y formar AcAc-CoA. Luego la HMGCS2, enzima limitante de este proceso, cataliza la condensación del AcAc-CoA con otro Ac-CoA y se genera HMGCoA, que es separado por la HMGCL, obteniéndose como producto final Ac-Ac. El AcAc es reducido por la β HBD a β HB; o bien puede sufrir descarboxilación espontánea y formar acetona. **B. Cetólisis.** Los cuerpos cetónicos salen del hepatocito por medio del MCT 7 y viajan por el torrente sanguíneo hacia tejidos periféricos como el músculo esquelético, donde son oxidados y utilizados como fuente energética alternativa a la glucosa. Inicialmente el Ac-Ac es convertido a AcAc-CoA por la enzima limitante, la SCOT. Por último, la tioasa cataliza la separación del AcAc-CoA en dos moléculas de Ac-CoA que entran al CAT y se utilizan como fuente de ATP. **C. Cetoacidosis.** En el plasma, el β HB y el AcAc, debido a sus pKa, se encuentran disociados de sus H^+ . Los cetooniones forman sales con Na^+ o K^+ y se excretan en orina, mientras que los H^+ reaccionan en su mayoría con el HCO_3^- y forman H_2CO_3 . El porcentaje de H^+ que queda libre provoca una disminución del pH. Abreviaciones: β HB (β -hidroxibutirato), β HBD (β -hidroxibutirato deshidrogenasa), AcAc (Aceto acetato), AGL (ácidos grasos libres), Ac-CoA (acetil-CoA), AcAc-CoA (acetoacetil CoA), HMGCS2 (3-hidroximetilgluaril-CoA sintasa 2), HMGCoA (hidroximetilglutaril-CoA), HMGCL (3-hidroximetilglutaril-CoA liasa), MCT7 (transportador para monocarboxilatos 7), la succinil-CoA:3-oxoácida-CoA transferasa (SCOT), CAT (ciclo de ácidos tricarbóxicos) [2–4,9,10].

FISIOPATOLOGÍA DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA
Relación insulina glucagón

La disminución de la relación insulina glucagón se ha postulado como un contribuyente esencial para la instauración de la CAD [11]. En sujetos sanos, la



relación en ayuno es de aproximadamente 3 y posterior a una comida con un alto contenido de carbohidratos se eleva incluso hasta 70. Se ha reportado que tanto en pacientes con DM tipo 1 (DM1) como tipo 2 (DM2) esta elevación postprandial es limitada [12]. En los primeros esto se debe a la baja secreción de insulina, y a su vez por pérdida de la inhibición que esta hormona ejerce sobre las células α , incrementa la liberación de glucagón. En los segundos ocurre predominantemente por una secreción excesiva de glucagón, pues la secreción de insulina varía de acuerdo con la evolución de la enfermedad [13–15]. Esta alteración en la liberación de glucagón se observa incluso cuando cursan con hiperinsulinemia, probablemente porque la resistencia a la acción de la insulina que caracteriza a esta enfermedad también se da en las células α . [16]. Además, la misma hiperglucemia puede contribuir al aumento en la secreción de glucagón: estudios en ratones han demostrado que a glucemias por encima de los 360 mg/dL se revierte la inhibición ejercida por la glucosa sobre las células α y más bien se observa una leve estimulación de la secreción hormonal [17].

La hiperglucagonemia a su vez es una de las principales causas de la hiperglucemia en la diabetes e incluso en modelos animales se ha demostrado que la enfermedad puede revertirse por completo si se antagoniza el receptor de esta hormona [18–20]. Esto explica por qué en los últimos años la fisiopatología de la DM se ha desviado hacia una visión mucho más glucagonocéntrica [18].

Sin embargo, en relación con la CAD, la insulinopenia tiene mucho mayor peso que la hiperglucagonemia y más bien la aparición de este trastorno marca un punto en la evolución de la enfermedad en el cual ya el antagonismo del receptor del glucagón no revierte ni modifica el curso de la DM [21]. En otras palabras, los estudios parecen indicar que cuando el paciente presenta aún niveles residuales de secreción de insulina, la mayor parte de las

alteraciones metabólicas en el cuerpo son explicadas por la hiperglucagonemia y la hipoinsulinemia es algo secundario, mientras que cuando la secreción de insulina ya ha caído por completo la situación se revierte. Se cree que es en este punto en que usualmente el paciente se vuelve más propenso a desarrollar CAD [22].

Debe aclararse que este modelo descrito anteriormente se ajusta muy bien a la fisiopatología de la CAD en DM1, sin embargo, algunos pacientes con DM2 desarrollan esta condición en etapas tempranas aun cuando no presentan insulinopenia. A este tipo de DM se le conoce como DM2 con tendencia a la cetosis (en inglés *ketosis prone*) y se ha reportado principalmente en personas afroamericanas obesas [23]. Dado que esta variante de la DM2 incluye a una población muy heterogénea de pacientes, se han clasificado en subgrupos de acuerdo con la presencia o ausencia de anticuerpos anti-islole y la función de la célula β [24]. El subgrupo más frecuente es el A-B⁺ (sin anticuerpos anti islotes y con función de la célula β preservada), los cuales pueden debutar con CAD sin ningún factor precipitante y se ha reportado que hasta un 50% son de descendencia hispánica [25]. Se propone que el mecanismo desencadenante de este tipo de CAD es un catabolismo excesivo de leucina que genera abundantes precursores cetogénicos [26].

A pesar de que la etiopatogenia de la CAD en pacientes con DM con tendencia a la cetosis difiere en algunos aspectos de la que ocurre en pacientes con disminución en la relación insulina glucagón por insulinopenia, esta última es la causa más estudiada, por lo que es la que se enfatizará en esta revisión. A continuación, se describirán las principales alteraciones metabólicas derivadas de esta alteración hormonal.

Aumento en el sustrato para la cetogénesis

La cetogénesis depende de que haya disponibilidad de sustratos, siendo el principal el acetil-CoA (Ac-CoA), que se deriva predominantemente de la oxidación de ácidos grasos, aunque también se

puede obtener a partir del catabolismo de la glucosa y de aminoácidos, principalmente la leucina. Sin embargo, estos últimos representan menos de 1% y 4% de las fuentes, respectivamente [4]. Aunque no se ha dilucidado por completo el mecanismo, en condiciones de insulinopenia la concentración plasmática de ácidos grasos se encuentra elevada debido a una lipólisis excesiva en el tejido adiposo [27]. Existen varias proteínas en el adipocito que son reguladas por insulina y que se cree que son responsables del aumento en la lipólisis. Los niveles de lipasa adiposa de triglicéridos (ATGL), cuya función es la hidrólisis de triglicéridos a diglicéridos, parecen aumentar a largo plazo si hay déficit de insulina [28]. Las otras dos proteínas de importancia son la lipasa sensible a hormonas (LSH) y las perilipinas; la primera hidroliza los diglicéridos a monoglicéridos, favoreciéndose su actividad al estar fosforilada, y las segundas funcionan como una capa protectora de los triglicéridos ante la acción de la lipasa. Cuando las perilipinas son fosforiladas sufren un cambio conformacional que contribuye a que la lipasa realice su acción lipolítica [29]. Las fosforilaciones de ambas proteínas están mediadas por la proteína quinasa A (PKA), la cual aumenta su actividad en ausencia de insulina, ya que esta última favorece la acción de la fosfodiesterasa 3b [2,3,29].

Modulación enzimática intrahepática

Después de la lipólisis, el proceso de formación de cuerpos cetónicos depende de que el ácido graso sea activado en el hepatocito a acil-CoA y posteriormente transportado hasta la mitocondria por medio de la carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1) [30]. Cuando la relación insulina glucagón es alta la CPT1 es inhibida por el malonil-CoA (producto de la acción de la acetil-CoA carboxilasa, primera enzima de la lipogénesis) [31]. No obstante, cuando la relación insulina glucagón es baja, los niveles de malonil-CoA están disminuidos [32] porque la señalización por glucagón desencadena la fosforilación y activación de la quinasa activada por AMP (AMPK), la cual inactiva a la Ac-CoA carboxilasa y activa la malonil-CoA descarboxilasa [33–36]. Como resultado, la

actividad de la CPT1 es alta y permite el ingreso de grandes cantidades de acil-CoA a la mitocondria. Dentro de la matriz mitocondrial este acil-CoA sufre β oxidación, obteniéndose como producto final Ac-CoA.

El Ac-CoA puede utilizarse para diferentes procesos: en la síntesis de ácidos grasos, en el ciclo de los ácidos tricarbónicos (ATC) o en la cetogénesis. En la DM descompensada el primer proceso se encuentra inhibido debido a la baja actividad de la Ac-CoA carboxilasa. El segundo a su vez está disminuido debido a que las altas concentraciones de glucagón estimulan la gluconeogénesis y agotan el oxalacetato mitocondrial (primer intermediario del ciclo de los ATC). Por lo tanto, en estas condiciones el Ac-CoA se desvía preferencialmente hacia la síntesis de cuerpos cetónicos [3,37].

El desvío de este sustrato hacia la cetogénesis no explica por completo la elevada producción de cetoácidos en estas condiciones. Se requiere además que las enzimas claves implicadas en este proceso (y en el de oxidación de ácidos grasos) se encuentran elevadas. Esto ocurre debido a que la baja relación insulina glucagón desencadena una compleja modulación de la transcripción genética, en gran parte debido al aumento en la actividad de la AMPK [38].

La activación de esta enzima se da por un aumento en los niveles extracelulares de AMPc del hepatocito, lo cual ocurre como resultado del incremento de glucagón en el microambiente hepático [38]. Al unirse el glucagón a su receptor inicialmente hay un aumento rápido del AMPc intracelular y uno progresivo del AMPc extracelular debido a un eflujo tardío de este nucleótido hacia LEC a través del MRP4 (del inglés multi-drug resistance protein) [39]. Este AMPc es degradado a adenosina, que ingresa a la célula, se fosforila y activa la AMPK. Debido a esto se plantea que el AMPc extracelular regula principalmente las enzimas implicadas en la oxidación de ácidos grasos mientras que el AMPc intracelular probablemente sea más importante en la

regulación de las enzimas de la gluconeogénesis [39]. También es una de las razones por las que en las descompensaciones diabéticas el aumento de los cuerpos cetónicos (dependientes del flujo tardío de AMPc al LEC) es más tardío que el de la glucemia (dependiente del aumento rápido del AMPc intracelular).

La modulación de la transcripción genética por la AMPK se da mediante la fosforilación y activación del receptor nuclear activado por proliferadores peroxisomales subtipo α (PPAR α). Este factor de transcripción incrementa la expresión del gen 3-hidroxiacetilglutaril-CoA sintasa 2 (*Hmgcs2*), del factor de crecimiento fibroblástico (*fgf21*) y del *Cpt1a* [38,39]. El FGF21 a su vez aumenta los niveles de HMGCS2, β HBD1, CPT1a y CD36 (transportador hepático de ácidos grasos) [40–43]. Otro factor que contribuye al aumento en la actividad del PPAR α es la coactivación mediada por el CREBH (proteína H ligadora del elemento de respuesta al AMPc) que es otro factor de transcripción que se encuentra activo debido al aumento del AMPc en el hepatocito [44].

Regulación de la actividad enzimática de la HMGCS2 y la SCOT

La enzima limitante de la cetogénesis es la 3-hidroxiacetilglutaril-CoA sintasa 2 (HMGCS2) (ver figura n.º 1) [45]. Ya se han mencionado algunas vías que modulan su activación y expresión como el PPAR α y el FGF21. La transcripción de esta enzima también es estimulada por el factor transcripcional FOXA2 (del inglés *forkhead box protein A2*), el cuál es inhibido al ser fosforilado por una vía dependiente de insulina, lo que provoca su exclusión nuclear [46,47]. En el caso del glucagón, se ha demostrado que estimula la activación del FOXA2 mediante una activación post traduccional [48].

La succinil-CoA:3-oxoácido-CoA transferasa (SCOT) (ver figura n.º 1) es la enzima limitante en la degradación de cuerpos cetónicos en los tejidos periféricos. Si bien es cierto no pareciera ser que la SCOT sea susceptible a una regulación hormonal directa, cuando los niveles plasmáticos de β HB

superan los 5mM [49], dentro de los tejidos ocurre gran conversión a AcAc, el cuál a altas concentraciones inhibe la SCOT. Además, estudios realizados en modelos murinos con diabetes, han evidenciado alteraciones específicas en la actividad de la enzima en esta enfermedad, como por ejemplo menor actividad catalítica a nivel cardíaco y menor expresión mitocondrial en músculo esquelético [50]. Ambos procesos son responsables de la disminución en la oxidación periférica de cuerpos cetónicos en la CAD. Una característica importante de la SCOT es que su expresión no ocurre a nivel hepático, lo que previene que se cree un ciclo fútil en la conversión de cuerpos cetónicos [51].

Alteraciones del medio interno

El medio interno en el paciente cetoacidótico se caracteriza por la presencia de acidosis metabólica, déficit de agua libre y frecuentemente trastornos electrolíticos e hiperglucemia. En las siguientes secciones se profundizará en las alteraciones del pH, sodio (Na⁺), potasio (K⁺) y fosfato inorgánico (Pi).

Estado ácido-base

El pH del medio interno se mantiene en un rango de 7.38 – 7.42 gracias a la presencia de buffers plasmáticos e intracelulares y a una estrecha regulación del balance de ácidos en el cuerpo. En el caso de los ácidos orgánicos (llamado también ácido fijo), el balance requiere que la producción diaria iguale la generación de bicarbonato (HCO₃⁻) por el riñón y su degradación en los tejidos capaces de metabolizarlos. Se puede deducir entonces que, si la tasa de formación de cuerpos cetónicos fuera de igual magnitud que su tasa de oxidación periférica no habría ninguna modificación del pH sanguíneo, pues la oxidación completa de los cetoácidos mediante el ciclo de los ATC y la fosforilación oxidativa consume hidrogeniones (H⁺) y contrarresta los que se generan como consecuencia de su síntesis hepática [52] (ver Figura n.º 1). Como se explicó anteriormente, en el paciente diabético descompensado esto no sucede y este desbalance entre producción y oxidación

periférica conduce a un estado conocido como acidosis metabólica.

A pesar de que la acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada es probablemente el hallazgo ácido base más frecuentemente descrito en la literatura [53-56], debe tomarse en cuenta que hasta un 50% se presentan con un componente importante de acidosis metabólica hiperclorémica o con trastornos mixtos [56,58]. En los siguientes párrafos se describe la fisiopatología de cada uno de ellos.

Acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada simple: En condiciones fisiológicas, la brecha aniónica (BA) está conformada en un 70% por las cargas negativas presentes en la albúmina y el resto por bases orgánicas como fosfato y sulfato [59]. Durante la CAD, al acumularse más aniones no medidos como los cetooniones, incrementa la BA. Este aumento también se debe a la acumulación de otros aniones de ácidos orgánicos como el lactato (probablemente a causa de gran estimulación adrenérgica β_2 en el músculo esquelético) [60,61] o algunos ácidos derivados del metabolismo de aminoácidos ramificados, cuya concentración plasmática tiende a aumentar debido al acelerado catabolismo proteico característico de los estados de insulinopenia [60]. Además, la hipovolemia secundaria a la natriuresis que ocurre en estos pacientes (explicado más adelante) tiende a concentrar la albúmina plasmática, lo cual también aumenta la BA [62].

Los H^+ asociados a estos cetoácidos y ácidos orgánicos reaccionan en su mayoría con los *buffers* plasmáticos (siendo el principal el *buffer* del bicarbonato/ácido carbónico) y un porcentaje queda libre, provocando una disminución del pH [52,55]. En este tipo de acidosis clásicamente se describe que el exceso de aniones nuevos en el plasma (Δ *anion gap*) es igual a la disminución en la concentración plasmática de HCO_3^- (ΔHCO_3^-) [55], ya que se asume que este amortigua cada H^+ generado a partir de los cetoácidos, formando CO_2 y H_2O [7]. Sin embargo, se ha demostrado que esto no es del todo correcto y que más bien la

interacción entre los dos siguientes procesos fisiológicos es lo que hace que la relación entre ambos, conocida como delta/delta (Δ/Δ), sea igual a 1:

1. Amortiguación intracelular de H^+ : Se ha estudiado sobre todo a nivel de hueso, donde en condiciones de acidosis metabólica hay un ingreso de H^+ del LEC a la fase mineral ósea y salida de buffers intracelulares, como fosfato dibásico y carbonato de calcio, por aumento de la actividad osteoclástica [63]. Ambos procesos limitan la disminución del HCO_3^- plasmático y tienden a aumentar el Δ/Δ .
2. Cetonuria a una tasa mayor que la regeneración renal de HCO_3^- : Si el total de cetooniones en la orina fuera igual a la suma del amonio (NH_4^+) y la acidez titulable (AT) urinarios, el Δ/Δ se mantendría constante, pues quiere decir que por cada anión que aparece en la orina, 1 HCO_3^- aparece en el plasma, haciendo que ambos deltas disminuyan en igual magnitud [55,56]. Si alguno de los dos procesos excede al otro, el Δ/Δ se aleja de la unidad. En el caso de la CAD, se ha visto que la excreción de cetooniones supera la regeneración renal de HCO_3^- , lo cual disminuye el Δ/Δ [64].

Como se puede deducir entonces, el Δ/Δ es con frecuencia muy cercano a 1 debido a que el primer proceso descrito tiende a aumentarlo mientras que el segundo proceso tiende a disminuirlo.

Acidosis metabólica hiperclorémica: Adrogé *et al.* han demostrado que en los pacientes con CAD cuya función renal se encuentra conservada, la acidosis tiende a ser predominantemente hiperclorémica [65]. Esto porque a pesar de que el túbulo proximal puede oxidar [64] o reabsorber los cetooniones mediante los cotransportadores de Na^+ /monocarboxilato (SMCT) 1 y 2 de su membrana luminal y el MCT2 en la membrana basolateral [66], el umbral renal para el βHB es

muy bajo y el transporte tubular tiende a saturarse a concentraciones plasmáticas de β HB entre los 2-2.4 mmol/L [67]. Por esta razón es esperable que ocurra gran excreción urinaria de cetoaniones, que se excretan en su mayoría en forma de sales de Na^+ o K^+ y no como cetoácidos, ya que su pKa (3.6 para el ácido acetoacético y 4.4 para el ácido β hidroxibutírico) es inferior al rango usual del pH urinario [52]. La pérdida urinaria de Na^+ provoca una contracción del LEC, activa el sistema simpático y el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), los cuales aumentan la reabsorción renal, tanto de Na^+ como de Cl^- , a lo largo de todos los segmentos de la nefrona [68]. La hipercloremia es el resultado del efecto combinado de una mayor reabsorción renal y la contracción del LEC; la natremia por el contrario tiende a mantenerse constante o incluso puede disminuir debido a que, aunque hay una mayor actividad de los transportadores renales para Na^+ , existe siempre una pérdida obligatoria de este ion asociada a la cetonuria, como se mencionó anteriormente [58].

La abundante cetonuria en estos pacientes también es responsable de que con frecuencia tengan una recuperación más lenta del déficit de HCO_3^- una vez que se instaura el tratamiento con insulina, en comparación con los que poseen acidosis normoclorémica [63-65]. Esta hormona incrementa el HCO_3^- plasmático porque disminuye la lipólisis y aumenta la capacidad oxidativa mitocondrial [69], lo cual favorece la oxidación terminal de los cetoácidos. No obstante, si muchos cetoaniones se han perdido en la orina, esta capacidad de generación extrarrenal de HCO_3^- se ve disminuida y la recuperación del pH va a depender predominantemente del aumento en excreción renal de NH_4^+ y AT [55,70].

Otra consideración en este tipo de acidosis es que la fluidoterapia agresiva con soluciones salinas altas en Cl^- (por ejemplo, la solución de NaCl al 0.9%) puede agravar o retrasar la resolución de la misma [55]. Al administrar este tipo de soluciones (sin HCO_3^- o sin bases orgánicas) ocurre una dilución del HCO_3^- plasmático sin dilución concomitante del CO_2 plasmático [71-73]. En este

punto debe recordarse que en un sistema *buffer* abierto, la concentración de CO_2 está determinada predominantemente por la ventilación y no por los cambios de volumen [71]. Esta dilución del HCO_3^- va a provocar que la reacción $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ se desplace hacia la derecha y aumente de esta forma la concentración plasmática de H^+ . Debido a esto algunos autores recomiendan el uso de soluciones electrolíticas balanceadas que contengan bases orgánicas (como citrato, acetato o lactato que se metabolizarán a HCO_3^- en el cuerpo), respaldados por estudios que demuestran que conllevan a una recuperación más rápida tanto del HCO_3^- [74,75], como del flujo urinario y la presión arterial media [75]. Sin embargo, otros estudios han reportado que no hay diferencia significativa en el tiempo transcurrido para la normalización del HCO_3^- [76] o el pH [77] entre estas y la solución salina al 0.9%, por lo que se considera que la evidencia actual a favor de este tipo de soluciones es débil [78].

Se debe constatar que en los estudios descritos anteriormente no se agrupan los pacientes con base en el tipo de acidosis que presentan y es esperable que los que poseen predominantemente acidosis con BA aumentada, el solo hecho de aumentar la volemia (lo cual se consigue con cualquier tipo de solución salina) incremente el pH, ya que la disminución de la presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2) que ocurre en los tejidos periféricos cuando se optimiza la función hemodinámica aumenta el poder *buffer* del HCO_3^- [79]. Además, el aumento de la volemia incrementa la tasa de filtración glomerular (TFG) y consecuentemente el transporte tubular de Na^+ tanto en la nefrona proximal como distal. Este incremento de la reabsorción tubular, por razones que se expondrán más adelante, aumenta la producción de NH_4^+ y la secreción distal de H^+ , lo que aumenta el HCO_3^- plasmático [52]. Es probable que, por esta razón, en este subgrupo el tipo de solución administrada no sea un factor tan determinante en la evolución de la acidemia, a diferencia del subgrupo con acidosis predominantemente hipercloremica, donde la volemia y la función renal no están tan

comprometidas, y por ende el principal problema radica en el déficit de base ocasionado por la pérdida de cetooniones en la orina [70]. Por este motivo es esperable que estos últimos sí se beneficien más de una solución que contenga alguna base orgánica.

Cabe destacar que la cetonuria puede no ser evidente si el test utilizado para su detección se realiza con el reactivo nitroprusiato porque este sólo se positiviza en presencia de AcAc y no de β HB [3]. En la CAD el estado redox mitocondrial de los hepatocitos favorece una alta relación NADH/NAD⁺, como consecuencia de una elevada producción de NADH durante la β oxidación. Esto favorece la actividad de la β HBD, provocando que la relación de β HB/AcAc tienda a ser de 3:1 o incluso mayor si el paciente asocia acidosis láctica por hipoxia [80]. Como resultado, el principal cetoonión excretado en la orina será el β HB, el cual, como se dijo anteriormente, no reacciona con el nitroprusiato. Sin embargo, una vez que se administre insulina, la caída en la β oxidación hepática disminuye la relación NADH/NAD⁺ y genera un aumento en la concentración plasmática de AcAc, aumentando su filtración glomerular y su detección urinaria. Esta cetonuria que impresiona instaurarse posterior a la insulinización del paciente no debe malinterpretarse como signo de deterioro clínico ya que esta secuencia de eventos es lo fisiológicamente esperable [3].

TRASTORNOS MIXTOS

Acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada asociada con acidosis metabólica hiperclorémica: Es frecuente ya que los pacientes que tienen gran excreción de cetooniones progresivamente desarrollarán deterioro de la función renal si su ingesta de Na⁺ y agua es insuficiente. La retención progresiva de cetooniones (secundaria a la disminución de la TFG) provocará que ambas acidosis coexistan [57,65]. Se sospecha cuando el déficit de HCO₃⁻ es mayor que el aumento de la BA ($\Delta/\Delta < 1$). Si la función renal continúa deteriorándose, además del incremento de la acidosis normoclorémica,

ocurren dos procesos que pueden acentuar también la acidosis hiperclorémica:

1. Disminución de la reabsorción neta de Na⁺ en el túbulo proximal (TP): Esto conlleva a una menor actividad de la Na⁺/K⁺ ATPasa y a un aumento de la relación ATP/ADP en el TP. La menor disponibilidad de ADP mitocondrial se traduce en menor fosforilación oxidativa y por ende en menor catabolismo mitocondrial de la glutamina. El resultado es una menor producción de NH₄⁺ [37].
2. Disminución de la reabsorción de Na⁺ a la nefrona distal: Cuando hay poca reabsorción de Na⁺ en estos segmentos tubulares, el voltaje transepitelial se hace más positivo y esto disminuye el gradiente eléctrico que promueve la secreción de H⁺. La menor secreción de H⁺ limita la excreción de NH₄⁺, proceso que se conoce como acidosis tubular dependiente de voltaje [81].

Además, debe recordarse que algunos pacientes con DM poseen de base una baja producción de renina y cursan con acidosis hiperclorémica como consecuencia de la disminución en la secreción de aldosterona (patología que se conoce como hipoaldosteronismo hiporreninémico). Si estos pacientes desarrollan CAD, su trastorno será entonces una acidosis mixta [56].

Acidosis metabólica asociada con alcalosis metabólica: Ocurre debido a que los pacientes con CAD cursan frecuentemente con abundantes vómitos. Se sospecha cuando el aumento de la BA es mayor que la disminución en la concentración plasmática de HCO₃⁻ ($\Delta/\Delta > 1$). En este caso es esperable que la acidosis sea predominantemente de BA aumentada, ya que los vómitos agravan la hipovolemia [58].

Acidosis metabólica asociada con alcalosis respiratoria: Los pacientes con CAD cursan con un aumento de la ventilación debido a la gran estimulación de las células glómicas en los cuerpos carotídeos como consecuencia de la disminución

del pH (respiración de Kussmaul). Esta es la compensación respiratoria esperable, sin embargo, otros estímulos como la activación adrenérgica, dolor (clásicamente abdominal en CAD) o sepsis asociada pueden acentuar esta respuesta y provocar por lo tanto una alcalosis respiratoria [82].

Acidosis metabólica asociada con acidosis respiratoria: La acidosis respiratoria puede deberse a una depresión en el estado de conciencia o a una disminución en la actividad de los músculos inspiratorios por las alteraciones electrolíticas asociadas a este cuadro clínico, particularmente hipocalemia e hipofosfatemia. La hipocalemia provoca una disminución en la excitabilidad del sarcolema mientras que la hipofosfatemia compromete la síntesis intracelular de sustratos energéticos (ATP, fosfocreatina) [82]. Debe tenerse presente que puede ocurrir un empeoramiento de la acidosis metabólica si la causa de la hipoventilación es una disminución en el estado de conciencia, porque esto conlleva a un menor consumo de oxígeno cerebral y por lo tanto a una menor oxidación de cetoácidos [55].

Trastornos de los electrolitos y la volemia

Se debe tener claro que existe un déficit neto de Na^+ , K^+ y Pi en estos pacientes, sin embargo, las concentraciones en el plasma no siempre reflejan esto y van a cambiar según la evolución de la enfermedad y la terapia [55].

El sodio y la volemia en la cetoacidosis

En el paciente con CAD existen múltiples interacciones en el medio interno que favorecen cambios en la natremia y en la volemia. El cambio inicial en la volemia ocurre por la interrelación de las concentraciones plasmáticas de la glucosa y su reabsorción tubular renal. La glucosa se reabsorbe normalmente en el túbulo proximal a través de los transportadores Na^+ /glucosa (SGLT-1 y SGLT-2) de la membrana apical de las células epiteliales [83]. En las personas sanas, la capacidad de transporte a través de los SGLTs supera a la cantidad de glucosa que es filtrada, por lo que no se presenta glucosuria. Sin embargo, cuando la glucemia

excede los 180 mg/dL, se alcanza la saturación de estos transportadores, superando lo que se conoce como el umbral renal de la glucosa. Al superarse este umbral, la glucosa en el ultrafiltrado aumenta la osmolaridad de éste, generando arrastre de agua y electrolitos [84]. El comportamiento de la volemia y del Na^+ son consecuencia de este fenómeno llevado al extremo como consecuencia de períodos prolongados en ausencia de insulina.

En cuanto al Na^+ , el trastorno con el que cursan más frecuentemente los pacientes con CAD es hiponatremia [85,86]. La hiponatremia fisiopatológicamente puede deberse a la ganancia de agua libre o a la pérdida de iones de Na^+ en orina [87]. En la CAD ambos mecanismos son responsables de la disminución de la concentración de Na^+ en el LEC. La pérdida neta de Na^+ en orina se explica mayoritariamente por el arrastre osmótico ya mencionado [88]. No obstante, también es probable que exista una contribución del acople mencionado del Na^+ a los cetoaniones que se excretan en orina. Por otra parte, el movimiento de agua se debe a la aparición de un nuevo osmol efectivo en el LEC. El LEC y el líquido intracelular (LIC) son muy diferentes en cuanto a los osmoles efectivos que cada uno contiene. En el LIC existe una alta concentración de sustancias orgánicas como carbohidratos y proteínas, a diferencia del LEC donde gran parte de la tonicidad está determinada por el Na^+ y sus aniones acompañantes [37]. Esto hace que los cambios en el contenido de agua del LEC resulten en cambios en la natremia. Con base en lo anterior, en el paciente con CAD la glucosa tiende a acumularse en el LEC debido a que se imposibilita su entrada al músculo esquelético y al tejido adiposo por la ausencia de insulina. Al aumentar la tonicidad y acumularse progresivamente más glucosa, el agua se moverá del LIC hacia el LEC [89].

Estos pacientes además pueden presentar condiciones que aumentan la liberación de ADH como disminución del volumen circulante efectivo (VCE), dolor y ansiedad, lo que favorecerá la retención de agua libre en el túbulo colector.



Asimismo, al estar hipovolémico se desencadenará el mecanismo de la sed, lo que favorecerá la ingesta de líquidos, usualmente hipotónicos, que pueden empeorar la hiponatremia. Esta ganancia de agua libre en el LEC puede darse hasta que se inicie el tratamiento hipoglucemiante, ya que la hiperglucemia enlentece el vaciamiento gástrico [90].

El comportamiento del agua en estas condiciones históricamente se ha considerado predecible e incluso se han desarrollado cálculos para corregir la natremia con base en la glucemia [91]. Sin embargo, como se ha explicado en los párrafos anteriores, la tonicidad del LEC puede ser muy fluctuante debido a la variabilidad de la ingesta de líquidos por el paciente, la absorción errática de agua por la gastroparesia, la excreción irregular de agua y Na^+ por la diuresis y natriuresis osmótica. Esto ocasiona que cualquier intento de predecir el cambio en el Na^+ plasmático sea impreciso [92].

Existen otras dos complicaciones de la cetoacidosis que se pueden exacerbar producto de la hipovolemia y la hiponatremia: la lesión renal aguda (LRA) y el edema cerebral, respectivamente. La disminución del flujo plasmático renal (FPR) secundaria a la hipovolemia es lo que explica la propensión de estos pacientes a desarrollar LRA de características prerrenales. Otro factor que contribuye a la disminución del FPR es la contracción de la arteriola aferente secundaria al aumento de la carga de Na^+ entregada a la mácula densa por arrastre de solutos (mecanismo de retroalimentación túbuloglomerular). Aunque esto puede disminuir la liberación de renina, lo que predomina es el efecto estimulador de la hipovolemia sobre el SRAA. El edema cerebral generalmente no es una complicación de la CAD *per se*, sino que en la mayoría de casos es una consecuencia de la terapia, ya que una vez que esta se inicia, la osmolaridad plasmática puede caer sin haberse corregido la hiponatremia, lo que favorecería que el gradiente osmótico entre el LIC de la neurona y el LEC sea mayor, el agua ingrese a las neuronas y se desencadene esta complicación [55].

Potasio en la cetoacidosis

Los pacientes con CAD tienen un déficit global de K^+ , sin embargo, los cambios en el VCE, el pH y la insulinopenia hacen que la calemia sea variable al momento del diagnóstico, pudiendo presentarse tanto como hipercalemia o hipocalemia.

Tanto la hiperglucemia como la insulinopenia son factores causales de los movimientos del K^+ . La hiperglucemia favorece la salida del K^+ del LIC al LEC ya que al salir el agua del LIC por la presencia de un nuevo osmol, el K^+ en el LIC tiende a concentrarse, lo que crea un gradiente químico que favorece la movilización hacia afuera de las células. En cuanto al efecto de la insulina en el K^+ plasmático, su acción fisiológica genera la entrada de K^+ a las células. Esto ocurre por dos mecanismos: el aumento en la actividad de las bombas Na^+/K^+ ATPasas expresadas en la membrana y la translocación de más Na^+/K^+ ATPasas a la membrana [93]. Lo primero se da porque la insulina, a través de la cascada de señalización de la Fosfoinositol-3 kinasa (PI3K) fosforila a la proteína kinasa C atípica (PKCa), que a su vez fosforila al fosfoleman y disminuye su afinidad por la subunidad alfa de la Na^+/K^+ ATPasa. El resultado de este cambio es un aumento en la afinidad de la bomba por el Na^+ [95]. Además, la insulina estimula el NHE1 en diferentes tejidos, lo cual, al aumentar la entrada de Na^+ , produce un aumento en la actividad de la bomba [94]. Lo segundo ocurre porque la insulina desencadena una mayor activación de las kinasas reguladas por señales extracelulares 1/2 (ERK1/2). Estas fosforilan la subunidad alfa de la bomba, promoviendo su translocación desde depósitos intracelulares hacia la membrana [93]. La pérdida de estos tres mecanismos en el paciente con DM descompensada tiene como resultado una menor expresión y actividad de la bomba, disminuyendo el transporte de K^+ del LEC al LIC.

Por otra parte, conforme disminuye el VCE y se activa el SRAA, el subsecuente incremento en los niveles de aldosterona aumenta la cantidad de canales de K^+ de la médula renal externa (ROMK)

disponibles en la membrana luminal de células principales, favoreciendo la excreción de K^+ en orina [96]. Además, el aumento del flujo en la nefrona distal por la diuresis osmótica incrementa la probabilidad de apertura de los canales BK en las células intercaladas alfa, generando la salida de K^+ por la membrana luminal [97]. De la misma manera, como ya se explicó para el Na^+ , la presencia de aniones en el lumen tubular modifica el potencial transepitelial haciéndolo más negativo lo que también favorece la excreción de K^+ . La combinación de todos estos mecanismos explica por qué los pacientes tienen déficit de K^+ : la insulinopenia e hiperglucemia favorecen la salida de K^+ al plasma y los cambios en la nefrona distal su excreción en orina.

Este déficit de K^+ puede no verse reflejado en la calemia ya que en etapas tempranas de la CAD estos pacientes cursan con un aclaramiento de agua libre aumentado debido a la glucosuria, lo cual tiende a concentrar el K^+ plasmático. Por otro lado, en estadios tardíos, cuando la función se deteriora, la caliuresis disminuye, pero los movimientos del K^+ del LIC al LEC persisten, favoreciendo también un aumento de su concentración plasmática. [98].

Con respecto al pH, a pesar de que históricamente se describe que la acidosis metabólica promueve la hipercalemia, esto no suele ocurrir en las acidosis orgánicas, como la CAD. La razón es porque los cetoácidos al ingresar al músculo esquelético a través de los MCTs, disminuyen el pH intracelular y favorecen la actividad de los NHE1 [99]. La entrada de Na^+ mediante este transportador aumenta la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa, promoviendo la entrada de K^+ al LIC y contrarrestando levemente el eflujo causado por los mecanismos descritos anteriormente. [100].

Fosfato en la cetoacidosis

Es característica una redistribución de Pi del LIC (principalmente del hueso y el músculo esquelético) al LEC. A nivel renal, hay un aumento en el aclaramiento de este ion por diversas razones, entre las que se encuentran la diuresis

osmótica y la disminución en la actividad del cotransportador de Na^+ y Pi ($NaPi-IIa$) en el TP [101]. El resultado final es una disminución de las reservas intracelulares, incluyendo la de los eritrocitos. Esto compromete la síntesis de 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-DPG) y tiende a desplazar la curva de disociación de la hemoglobina (Hb) hacia la izquierda. La disminución del pH por otro lado, produce el efecto contrario (efecto Bohr), manteniendo la $p50$ en valores cercanos a los normales [102]. Cuando al paciente se le inicia la insulina, el aumento de la glicólisis promovido por esta hormona incrementa la captación de Pi por los tejidos insulino-dependientes, disminuyendo su concentración plasmática y por ende su captación eritrocitaria. Al aumentar el pH pero disminuir aún más la síntesis de 2,3-DPG, la curva de saturación de la Hb tiende a desplazarse hacia la izquierda durante los primeros días de terapia, lo cual puede causar hipoxia tisular [103].

CONCLUSIONES

La CAD es una complicación frecuente de la DM, resultado de una serie de alteraciones metabólicas que culminan con cambios en el medio interno de estos pacientes. Es de particular importancia la relación insulina glucagón y las repercusiones de este balance hormonal en la inducción del estado cetogénico, especialmente debido al papel que tienen ambas hormonas en el aumento de la lipólisis periférica, modulación de enzimas intrahepáticas como la CPT1 o AMPK y de las enzimas determinantes de la cetogénesis y cetólisis, HMGCS2 y SCOT respectivamente.

El aumento en la cetonemia conlleva a acidosis metabólica de brecha aniónica aumentada que puede coexistir con otros trastornos del estado ácido-base dependiendo del estado ventilatorio, la función renal, y la presencia de vómitos. La relación Δ/Δ es útil para identificar a presencia de trastornos metabólicos mixtos.

Con respecto al equilibrio electrolítico, la cetonuria y poliuria asociadas a este trastorno generan una natriuresis excesiva que, aunada al incremento de la presión osmótica plasmática por la hiperglucemia provocan con frecuencia hipovolemia e hiponatremia. Por su parte, la calemia puede mantenerse normal o incluso estar elevada a pesar de la abundante caliuressis debido a los efectos de la insulinopenia e hiperosmolaridad sobre la distribución de K⁺ entre el LIC y el LEC. Por último, la disminución del pH y el déficit de insulina aumentan la salida de Pi del hueso y del músculo esquelético que, asociada al aumento de su excreción urinaria producen una disminución de las reservas intracelulares de este ion.

Como se ha descrito, la gran cantidad de variables que pueden afectar la homeostasis del medio interno del paciente con CAD obligan a una vasta comprensión de la fisiopatología de este trastorno, con el fin de lograr un abordaje terapéutico más individualizado y óptimo para cada uno de ellos.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Universidad de Costa Rica.

REFERENCIAS

- Fielding JE, Russo PK. The metabolic derangements and treatment of diabetetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1983;298(6):337-9.
- Puchalska P, Crawford PA. Review multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel. *Cell Metab.* 2016;25(2):262-84.
- Laffel L. Ketone Bodies : a review of physiology , pathophysiology and application of monitoring to diabetes. 1999;15(6):412-26.
- Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. 2013;304(8):H1060-76.
- Robinson M, Williamson DH. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol Rev.* 1980;60(1):143-87.
- Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(2):19-39.
- Modell H, Cliff W, Michael J, McFarland J, Wenderoth MP, Wright A. A physiologist's view of homeostasis. *Adv Physiol Educ.* 2015;39(4):259-66.
- Wong-McClure R, Gregg EW, Barcelo A, Sanabria-Lopez L, Lee K, Abarca-Gomez L, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Costa Rica: Costa Rican National Cardiovascular Risk Factors Survey, 2010. *J Diabetes.* 2016;8(5):686-92.
- Halestrap AP, Wilson MC. Critical Review The monocarboxylate transporter Family — Role and Regulation. 2012;64:109-19.
- Halestrap AP. The SLC16 gene family-structure, role and regulation in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):337-49.
- Kalra S, Gupta Y. The insulin:glucagon ratio and the choice of glucose-lowering drugs *Diabetes Ther.* 2016;7(1):1-9.
- Unger RH. Glucagon and the insulin : glucagon ratio in diabetes and other catabolic illnesses. 1971;20(12):834-8.
- Edgerton DS, Cherrington AD. Glucagon as a critical factor in the pathology of diabetes. 2011;60(2):377-80.
- Alberti KG, Alberti M. Role of glucagon and other hormones in development of diabetic ketoacidosis. *Lancet.* 1975;1(7920):1307-11.
- Unger RH, Orci L. Glucagon and the A cell: physiology and pathophysiology. *N Engl J Med.* 1981;304(25):1518-24.
- Færch K, Vistisen D, Pacini G, Torekov SS, Johansen NB, Witte DR, et al. Insulin resistance is accompanied by increased fasting glucagon and delayed glucagon suppression in individuals with normal and impaired glucose regulation. 2016;65(11):3473-3481
- Salehi A, Vieira E, Gylfe E. Paradoxical stimulation of glucagon secretion by high glucose concentrations. 2006;55(8):2318-23.



18. Unger RH, Cherrington AD. Science in medicine glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest.* 2012;122(1):4-12.
19. Lee YH, Wang M, Yu X, Unger RH. Glucagon is the key factor in the development of diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(7):1372-1375.
20. Lee Y, Wang M, Du XQ, Charron MJ, Unger RH. Glucagon receptor knockout prevents insulin-deficient type 1 diabetes in mice. 2011;60(2):391-7.
21. Damond N, Thorel F, Moyers JS, Charron MJ, Vuguin PM, Powers AC, et al. Blockade of glucagon signaling prevents or reverses diabetes onset only if residual β -cells persist. 2016;1-18.
22. Holst JJ, Holland W, Gromada J, Lee Y, Unger RH, Yan H, et al. Insulin and Glucagon: partners for life. 2017;158(4):696-701.
23. Mauvais-jarvis F, Riveline J, Kevorkian J, Vaisse C, Charpentier G, Guillausseau P, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-saharan african origin clinical pathophysiology and natural history of β -Cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes.* 2004;53:645-53.
24. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, D'Amico S, Iyer D, Hammerle LP, et al. Ketosis-prone diabetes : Dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5090-8.
25. Nalini R, Ozer K, Maldonado M, Patel SG, Hampe S, Guthikonda A, et al. Presence or absence of a known DKA precipitant defines distinct syndromes of "A-B+" ketosis-prone diabetes (KDP) based on long-term beta cell function, HLA class II alleles, and gender predilection. *Metabolism.* 2011;59(10):1448-55.
26. Patel SG, Hsu JW, Jahoor F, Coraza I, Bain JR, Stevens RD, et al. Pathogenesis of A- β + ketosis-prone diabetes. *Diabetes.* 2013;62(3):912-22.
27. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 2017;23(7):804-14.
28. Kershaw EE, Hamm JK, Verhagen LA, Peroni O, Katic M, Flier JS. Adipose tryglyceride lipase: function, regulation by insulin, and comparison with adiponutrin. *Diabetes.* 2006;55(1):148-57.
29. Choi SM, Tucker DF, Gross DN, Easton RM, Dipilato LM, Dean AS, et al. Insulin regulates adipocyte lipolysis via an Akt-independent signaling pathway. *Mol Cell Biol.* 2010;30(21):5009-20
30. Madsen L, Garras A, Asins G, Serra D, Hegardt FG, Berge RK. Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A synthase and carnitine palmitoyltransferase II as potential control sites for ketogenesis during mitochondrion and peroxisome proliferation. *Biochem Pharmacol.* 1999;57(9):1011-9.
31. Denis J, Leatherman F, Foster W, Am- G. Carnitine Palmitoyltransferase I The site of inhibition of hepatic fatty acid oxidation by malonyl-CoA. 1978;253(12):4128-36.
32. Grantham BD, Zammit VA. Role of carnitine palmitoyltransferase I in the regulation of hepatic ketogenesis during the onset and reversal of chronic diabetes. *Biochem J.* 1988;249(2):409-14.
33. Foster DW. The role of the carnitine system in human metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:1-16.
34. Foster DW. Malonyl-CoA: the regulator of fatty acid synthesis and oxidation. *J Clin Invest.* 2012;122(6):1958-9.
35. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.* 2005;1(1):15-25.
36. Guzmán M, Geelen MJ. Short-term regulation of carnitine palmitoyltransferase activity in isolated rat hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;151(2):781-7.
37. Kamel, K.S., Halperin, M.L. Ketocaidosis. En: Fluid , electrolyte and acid base physiology: A problem-based approach. Kamel, K.S., Halperin, M.L (eds.) Elsevier Inc., Pensilvania, Estados unidos. 5th edition 2017. p. 99-139.



38. Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol.* 1999;277(1 Pt 1):E1-10.
39. Lv S, Qiu X, Li J, Liang J, Li W, Zhang C. Glucagon-induced extracellular cAMP regulates hepatic lipid metabolism. *J Endocrinol.* 2017;234(2):73-87.
40. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab.* 2007;5(6):426-37.
41. Park J, Xu X, Cho S, Hur KY, Lee M, Kersten S, et al. CREBH-FGF21 axis improves hepatic steatosis by suppressing adipose tissue lipolysis. *Sci Rep.* 2016;6:27938.
42. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab.* 2007;5(6):415-25
43. Christodoulides C, Dyson P, Sprecher D, Tsintzas K, Karpe F. Circulating fibroblast growth factor 21 is induced by peroxisome proliferator-activated receptor agonists but not ketosis in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3594-601.
44. Kim H, Mendez R, Chen X, Fang D, Zhang K. Lysine acetylation of CREBH regulates fasting-induced hepatic lipid. *Mol Cell Biol.* 2015;35(24):4121-34.
45. Rescigno T, Capasso A, Tecce MF. Involvement of nutrients and nutritional mediators in mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene expression *J Cell Physiol.* 2018;233(4):3306-3314.
46. Hegardt FG. Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase: a control enzyme in ketogenesis. *Biochem J.* 1999;338(3):569-82.
47. Wolfrum C, Asilmaz E, Luca E, Friedman JM, Stoffel M. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature.* 2004;432(7020):1027-32.
48. Von Meyenn F, Porstmann T, Gasser E, Selevsek N, Schmidt A, Aebersold R, et al. Glucagon-induced acetylation of Foxa2 regulates hepatic lipid metabolism. *Cell Metab.* 2013;17(3):436-47.
49. Fenselau BA, Wallis K. 3-oxo acid coenzyme A-transferase in normal and diabetic rat muscle. *Biochem J.* 1976;158(2):509-12.
50. Turko IV, Marcondes S, Murad F. Diabetes-associated nitration of tyrosine and inactivation of succinyl-CoA: 3-oxoacid CoA-transferase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281(6):H2289-94.
51. Orii KE, Fukao T, Song XQ, Mitchell GA, Kondo N. Liver-specific silencing of the human gene encoding succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA transferase. *Tohoku J Exp Med.* 2008;215(3):227-36.
52. Krapf, R., Seldin, D.W., Alpern, R.J. Clinical syndromes of metabolic acidosis. En: Seldin and Giebisch's *The Kidney Physiology and Pathophysiology.* Alpern, R.J., Caplan, M.J., Moe, O.W.(eds.) Elsevier Inc., Massachusetts, Estados Unidos. 5Th edition 2013, p. 2049-2111.
53. Felig P. Diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1974;290(24):1360-3.
54. Kraut JA, Madiast NE. Serum anion gap: Its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(1):162-74.
55. Kamel KS, Halperin ML. Acid-Base Problems in Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2015;372(6):546-54.
56. Elisaf MS, Tsatsoulis AA, Katopodis KP, Siamopoulos KC. Acid-base and electrolyte disturbances in patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996;34(1):23-7.
57. Oh MS, HJ C, Uribarri J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Nephron.* 1990;54(1):1-6.
58. Adroque HJ, Eknayan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: Role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int.* 1984;25(4):591-8.
59. Hugh J C, Man S O. The Anion Gap. *N Engl J Med.* 1977;277(15):667-72.



60. Niwa T. Mass spectrometry in diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 1995;241-242:190-220.
61. Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012;27(2):132-7.
62. Feldman M, Soni N, Dickson B. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *J Lab Clin Med*. 2005;146(6):317-20.
63. Bushinsky D, Smith SB, Gavrillov KL, Gavrillov LF, Li J, Levi-Setti R. Acute acidosis-induced alteration in bone bicarbonate and phosphate. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;285(3):F532-9.
64. Halperin ML, Cheema-Dhadli S. Renal and hepatic aspect of ketoacidosis: a quantitative analysis based on energy turnover. *Diabetes Metab Rev*. 1989;5(4):321-36.
65. Adrogué HJ, Wilson H, Boyd AE 3rd, Suki WN, Eknoyan G.. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. 1982;307(26):1603-10.
66. Giebisch, G., Windhgaer, E.E., Aronson, PS. Transport of urea, glucose, phosphate, calcium, magnesium, and organic solutes. En: *Medical Physiology*. Boron, W.F., Boulpaep, E.L.(eds.) Elsevier Inc., Pensilvania, Estados Unidos. 3rd edition 2017, p. 770-91.
67. Warming-Larsen A. Renal Excretion of Ketone Bodies. II. *Acta Med Scand*.1952;144(3):197-200.
68. Giebisch, G., Windhgaer, E.E., Aronson, PS. Transport of sodium and chloride. En: *Medical Physiology*. Boron, W.F., Boulpaep, E.L.(eds.) Elsevier Inc., Pensilvania, Estados Unidos. 3rd edition 2017, p. 754-769.
69. Boirie Y. Insulin regulation of mitochondrial proteins and oxidative phosphorylation in human muscle. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14(9):393-4.
70. Kraut JA, Kurtz I. Treatment of acute non-anion gap metabolic acidosis. *Clin Kidney J*. 2015;8(1):93-9.
71. Reddi BAJ. Why is saline so acidic (and does it really matter?). *Int J Med Sci*. 2013;10(6):747-50.
72. Asano S, Kato E, Yamauchi M, Ozawa Y, Iwasa M, Wada T, et al. The mechanism of the acidosis caused by infusion of saline solution. *Lancet*. 1966;287(7449):1245-6.
73. Lang W, Zander R. Prediction of dilutional acidosis based on the revised classical dilution concept for bicarbonate. *J Appl Physiol*. 2005;98(1):62-71.
74. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med*. 2011;29(6):670-4.
75. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, Schneider AG, Perkins K, Ladanyi S, et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012;27(2):138-45.
76. Yung M, Letton G, Keeley S. Controlled trial of Hartmann's solution versus 0.9% saline for diabetic ketoacidosis. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(1):12-7.
77. Van Zyl DG, Rheeder P, Delpoort E. Fluid management in diabetic-acidosis-Ringer's lactate versus normal saline: A randomized controlled trial. *QJM*. 2012;105(4):337-43.
78. Tran TTT, Pease A, Wood AJ, Zajac JD, Mårtensson J, Bellomo R, et al. Review of evidence for adult diabetic ketoacidosis management protocols. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:106.
79. Gowrishankar M, Kamel KS, Halperin ML. A brain protein centered view of H⁺ buffering. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(8):2278-80.
80. Stephens JM, Sulway MJ, Watkins PJ. Relationship of blood acetoacetate and 3-hydroxybutyrate in diabetes. *Diabetes*. 1971;20(7):485-9.
81. Rodriguez Soriano J. Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(8):2160-70.
82. Konstantinov NK, Rohrscheib M, Agaba EI, Dorin RI, Murata GH, Tzamaloukas AH. Respiratory failure in diabetic ketoacidosis. *World J Diabetes*. 2015;6(8):1009-23.



83. Hummel CS, Lu C, Loo DDF, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. 2011 Jan;300(1):C14-21.
84. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: Role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int.* 2009;75(12):1272-7.
85. Wolfsdorf JI. The International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes guidelines for management of diabetic ketoacidosis: Do the guidelines need to be modified? *Pediatr Diabetes.* 2014;15(4):277-86.
86. Oh G, Anderson S, Tancredi D, Kuppermann N, Glaser N. Hyponatremia in pediatric diabetic ketoacidosis: reevaluating the correction factor for hyperglycemia. 2009;163(8):771-2.
87. Adrogué HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(7):1140-8.
88. Spira A, Gowrishankar M, Halperin ML. Factors contributing to the degree of polyuria in a patient with poorly controlled diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(6):829-35.
89. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342(21):1581-9.
90. MacGregor IL, Gueller R, Watts HD, Meyer JH. The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying in man. *Gastroenterology.* 1976;70(2):190-6.
91. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med.* 1999;106(4):399-403.
92. Kamel KS, Schreiber M, Carlotti APCP, Halperin ML. Approach to the treatment of diabetic ketoacidosis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(6):967-72.
93. Al-Khalili L, Kotova O, Tsuchida H, Ehrén I, Féraillé E, Krook A, et al. ERK1/2 mediates insulin stimulation of Na⁺K⁺ATPase by phosphorylation of the α -subunit in human skeletal muscle cells. *J Biol Chem.* 2004;279(24):25211-8.
94. Incerpi S, Baldini P, Bellucci V, Zannetti A, Luly P. Modulation of the Na-H antiport by insulin: interplay between protein kinase C, tyrosine kinase, and protein phosphatases. *J Cell Physiol.* 1994;159(2):205-12.
95. Han F, Bossuyt J, Martin JL, Despa S, Bers DM. Role of phospholemman phosphorylation sites in mediating kinase-dependent regulation of the Na⁺-K⁺-ATPase. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010;299(6):C1363-9.
96. Palmer BF. Regulation Of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;10(6):1050-60.
97. Stokes JB. Consequences of potassium recycling in the renal medulla. Effects on ion transport by the medullary thick ascending limb of Henle's loop. *J Clin Invest.* 1982;70(2):219-29.
98. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2015;373(6):548-59.
99. Aronson PS, Giebisch G. Effects of pH on potassium: new explanations for old observations. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(11):1981-9.
100. Shafiee MA, Kamel KS, Halperin ML. A conceptual approach to the patient with metabolic acidosis: Application to a patient with diabetic ketoacidosis. *Nephron.* 2002;92 Suppl 1:46-55.
101. Nowik M, Picard N, Stange G, Capuano P, Tenenhouse HS, Biber J, et al. Renal phosphaturia during metabolic acidosis revisited: Molecular mechanisms for decreased renal phosphate reabsorption. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2008;457(2):539-49.
102. Ditzel J, Standl E. The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus. I. Its relation to the early functional changes in the microcirculation of diabetic subjects. *Acta Med Scand Suppl.* 1975;578:49-58.
103. Ditzel J, Lervang H-H. Disturbance of inorganic phosphate metabolism in diabetes mellitus: clinical manifestations of phosphorus-depletion syndrome during recovery from diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2010;3:319-24.

Correspondencia

Ramírez Rojas, Francisco
francisco.ramirezrojas@ucr.ac.cr

