

# La severidad de cetoacidosis diabética tiene poca relación con los niveles de lipasa sérica

Daisy Alejandra Segovia López<sup>a</sup>, Germán Vargas Ayala<sup>b</sup>, Miguel Márquez Saucedo<sup>c</sup>



Cohdra

## Resumen

**Introducción:** La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación metabólica aguda que afecta a los pacientes diabéticos. Las anomalías metabólicas propias de la CAD favorecen el incremento de los niveles de lipasa y amilasa, así como la formación de cuerpos cetónicos, lo que empeora el estado de acidosis y el desequilibrio hídroelectrolítico. Estas alteraciones, aunadas a las manifestaciones clínicas asociadas a la CAD, son fuente de interpretación errónea con cuadros de abdomen agudo. Aunque no se conoce un significado clínico claro, los niveles de hiperlipasemia parecen variar en función de la severidad de la CAD, por lo que en el presente estudio exploramos esta posible correlación.

**Material y métodos:** Estudio observacional con diseño transversal analítico y comparativo, que incluyó a pacientes de medicina interna en los hospitales generales de Xoco, Balbuena y Ticomán, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, con diagnóstico de CAD, distintos niveles de lipasa y

en ausencia de pancreatitis aguda, patología gástrica o de glándula parótida. El grado de severidad de CAD se determinó con base en la información del expediente clínico. Se consideró hiperlipasemia con un valor de lipasa > 38 UI/l).

**Resultados:** Se incluyó a 45 pacientes con CAD, de los que se excluyó a 4. Los 41 pacientes estudiados, se dividieron en 3 grupos de acuerdo a la severidad de la CAD. La prevalencia general de hiperlipasemia fue de 51.2%, con una distribución de 42.8, 33.3 y 23.9%, entre la población con CAD leve, moderada y severa, respectivamente. Se encontró que los niveles de lipasa de los grupos de CAD leve y severa eran distintos, pero no hubo diferencia al considerar únicamente la población que mostró hiperlipasemia. Se encontró una correlación inversa, aunque baja, entre la severidad de CAD y los niveles de lipasa sérica ( $r = -0.37$ , IC del 95%,  $-0.07$  a  $-0.6$ ;  $p = 0.01$ ), así como una relación de la lipasa con el pH ( $r = 0.3$ ), el  $\text{HCO}_3^-$  ( $r = 0.3$ ) y la brecha aniónica ( $r = -0.23$ ), de acuerdo al análisis de regresión múltiple. Este estudio sugiere que la presencia de hiperlipasemia carece de valor como marcador de severidad de la CAD.

**Conclusión:** Existe una tendencia a la relación inversa entre los niveles lipasa y la severidad de la CAD, que a la luz del conocimiento actual no se puede dar un valor significativo para la interpretación clínica.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, lipasa sérica.

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán. Secretaría de Salud. México, DF.

<sup>b</sup>Jefatura del Servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán. Secretaría de Salud. México, DF.

<sup>c</sup>Jefatura del Servicio de Medicina Interna. Hospital General Xoco. Secretaría de Salud. México, DF.

## The severity of diabetic ketoacidosis is barely associated with serum lipase levels

### Abstract

**Introduction:** Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute metabolic complication which affects diabetic patients. DKA metabolic abnormalities promote the increase of lipase and amylase serum levels, as well as the overproduction of ketone bodies, worsening the acidosis state and hydro-electrolytic balance. These abnormalities, together with the clinical features associated with DKA are potential sources for misinterpreting the symptoms as acute abdomen. Although the clinical meaning is unclear, hyperlipasemia levels seem to vary according to the severity of DKA; hence, this likely correlation is assessed in this study.

**Material and methods:** Observational cross-sectional analytic comparative study, including internal medicine patients from the following general hospitals: Xoco, Balbuena and Ticomán (SSDF). The patients were diagnosed with DKA, showing different lipase levels with no acute pancreatitis, gastric and/or parotid gland pathology. The severity of DKA was assessed based on the clinical record. Hyperlipasemia was considered as a lipase serum level of >38 UI/L.

**Results:** Forty-five patients with DKA were included and 4 were excluded. The 41 patients studied were divided in 3 groups according to their DKA severity. The general prevalence of hyperlipasemia was 51.2%, with a distribution of 42.8%, 33.3% and 23.9% among patients with mild, moderate and severe DKA, respectively. Lipase levels between the groups with mild and severe DKA were different; however, no difference was found when comparing only patients showing hyperlipasemia. Furthermore, a low inverse correlation was found between DKA severity and serum lipase levels ( $r=0.37$ ),  $\text{HCO}_3$  ( $r=0.3$ ) and anion gap ( $r=0.23$ ), according to multiple regression analysis. This study suggests that the presence of hyperlipasemia is not a good marker to indicate the severity of DKA.

**Conclusion:** Lipase levels and DKA severity show an inverse correlation, which, according to current knowledge, should have no significant value for clinical interpretation.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, serum lipase.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) se considera un problema de salud pública cuya incidencia continúa incrementando a nivel mundial<sup>1</sup>. En México existen

La cetoacidosis diabética es una complicación metabólica aguda, y en ocasiones mortal, que afecta a los pacientes diabéticos. Generalmente se asocia a un factor precipitante, o bien al tratamiento u orientación inadecuados que incluyen el infarto silente, el accidente cerebrovascular, isquemia mesentérica, pancreatitis aguda, uso de esteroides, diuréticos tipo tiazidas, calcioantagonistas, propranolol y fenitoína.

más de 4 millones de personas con DM, y poco más de 1 millón que aún no se han diagnosticado<sup>2</sup>.

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación metabólica aguda, y en ocasiones mortal, que afecta a los pacientes diabéticos. Generalmente se asocia a un factor precipitante, o bien al tratamiento u orientación inadecuados<sup>3,4</sup>. Dichos factores precipitantes incluyen el infarto silente, el accidente cerebrovascular, isquemia mesentérica, pancreatitis aguda, uso de esteroides, diuréticos tipo tiazidas, calcioantagonistas, propranolol y fenitoína. Sin embargo, en 2 a 10% de los casos no es posible identificar un factor precipitante<sup>5</sup>.

La fisiopatología de la CAD incluye la alteración en el metabolismo de las grasas, carbohidratos y proteínas, como resultado de una deficiencia absoluta o relativa de insulina acompañada del exceso de hormonas contrarreguladoras<sup>6,7</sup>. Este escenario metabólico favorece el incremento de la actividad de enzimas como la lipasa lipoproteica, la carnitina-palmitoiltransferasa, triglicéridos y ácidos grasos libres que son metabolizados en el hígado hacia cuerpos cetónicos, lo cual empeora el estado acidótico<sup>8</sup>, aunado a la diuresis osmótica y desequilibrio hídrico<sup>6</sup>.

El dolor abdominal difuso, náusea y vómito que presentan los pacientes con CAD originan errores de interpretación diagnóstica, particularmente si se acompañan de leucocitosis, hipertrigliceridemia

**Tabla 1.** Clasificación de severidad de cad<sup>5</sup>

	Leve	Moderada	Severa
Glucosa en plasma (mg/dl)	> 250	> 250	> 250
pH arterial	7.25 a 7.30	7.00 a 7.24	< 7.00
Bicarbonato sérico(mEq/l)	15 a 18	10 a < 15	< 10
Cetonas en orina	Positivo	Positivo	Positivo
Cetonas en suero	Positivo	Positivo	Positivo
Anion Gap	> 10	> 12	> 12
Alteraciones mentales	Alerta	Confuso	Estupor/coma

La fisiopatología de la CAD incluye la alteración en el metabolismo de las grasas, carbohidratos y proteínas, como resultado de una deficiencia absoluta o relativa de insulina acompañada del exceso de hormonas contrarreguladoras. Este escenario metabólico favorece el incremento de la actividad de enzimas como la lipasa lipoproteica, la carnitinpalmoiltransferasa, triglicéridos y ácidos grasos libres, que son metabolizados en el hígado hacia cuerpos cetónicos, lo cual empeora el estado acidótico, aunado a la diuresis osmótica y desequilibrio hídrico.

y elevación de enzimas pancreáticas. Sin embargo, estas alteraciones suelen ser transitorias y ocurren hasta en 21-79% de los pacientes con CAD, sin tener un significado clínico muy claro. Aunque se desconoce el mecanismo fisiopatológico, los niveles de hiperlipasemia parecen variar en función de la severidad de la CAD<sup>5,9</sup>, por lo que en el presente estudio exploramos la posible relación entre la severidad de la CAD y los niveles de hiperlipasemia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Previo autorización del Comité de Ética Institucional, se llevó a cabo el presente estudio observacional con diseño transversal analítico y comparativo. Se incluyó a pacientes hospitalizados de forma consecutiva en el Departamento de Medicina Interna de los hospitales generales de “Xoco”, “Balbuena” y “Ticomán”, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, con diagnóstico de CAD con distintos grados de severidad (**tabla 1**). Los pacientes no debían consumir medicamentos asociados a la elevación de las enzimas pancreáticas, sin evidencia clínica de pancreatitis aguda (evaluada mediante la remisión del dolor abdominal, descenso temprano de enzimas pancreáticas y la ausencia de otras complicaciones), patología gástrica y/o de glándula parótida. Se explicó a los pacientes el carácter voluntario de participación y retiro del estudio, y se eliminó a aquellos pacientes con información incompleta para el análisis y en los que se diagnosticó pancreatitis de manera tardía.

Después de firmar el consentimiento de informado, se revisó el expediente clínico y se obtuvieron los datos necesarios para establecer el grado de severidad de CAD al ingreso del paciente (**tabla 1**); así como los niveles de lipasa (considerando hiperlipasemia si > 38 UI/l) al momento del ingreso y durante la resolución de la CAD.

Para la descripción estadística de los resultados se utilizó media y desviación estándar. El análisis estadístico se realizó mediante chi cuadrada y *T student* de acuerdo al tipo de variable. Para establecer las diferencias de promedio de lipasa entre cada grupo de severidad de CAD se utilizó *T student* y

**Tabla 2.** Análisis poblacional

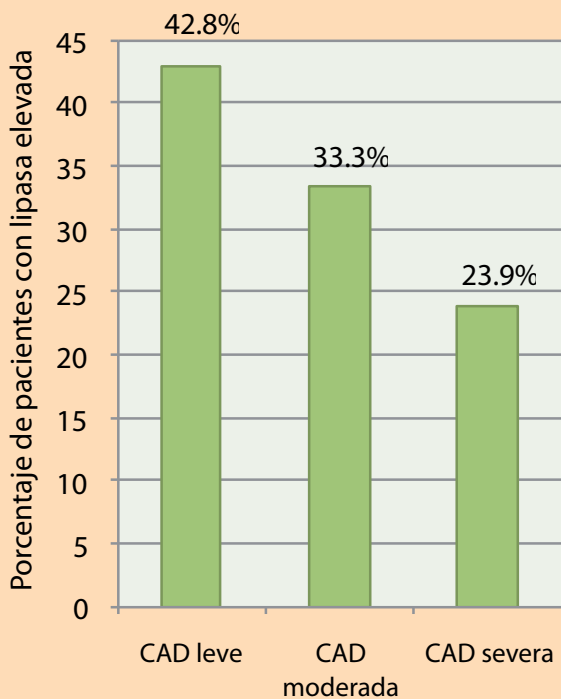
Variable <sup>a</sup>	CAD leve n = 13	CAD moderada n = 14	CAD severa n = 14	p
Género (masculino/femenino)	11/2	7/7	10/4	0.14
Edad (años)	40.5 ± 3.5	36.1 ± 3.7	40.5 ± 5.1	0.39
Tiempo enf	5.2 ± 1.0	3.5 ± 0.8	4.2 ± 1.0	0.19
pH	7.28 ± 0.036	7.24 ± 0.01	7.05 ± 0.03	< 0.001
HCO <sub>3</sub>	15.8 ± 0.24	12.2 ± 0.35	5.7 ± 0.61	< 0.001
Brecha aniónica	13.6 ± 0.62	18.2 ± 1.33	24.2 ± 1.24	< 0.05
Glucemia	520.9 ± 37.29	416.8 ± 24.41	569.8 ± 45.98	0.006*
lipasa	153.6 ± 46.94	92.2 ± 30.36	41.6 ± 9.78	0.02**

Resultados expresados como media ± desviación estándar.

<sup>a</sup>Análisis chi cuadrada y *T student* de acuerdo al tipo de variable.

\*Diferencia estadística significativa entre CAD moderada-severa y leve-severa.

\*\*Diferencia estadística significativa entre CAD leve-severa.



**Figura 1.** Porcentaje de pacientes que mostraron hiperlipasemia, de acuerdo a la severidad de la CAD.

correlación de Pearson. Otros factores relacionados con la hiperlipasemia se analizaron en una regresión múltiple. Se consideró significancia estadística cuando  $p \leq 0.05$

## RESULTADOS

En el estudio se incluyó a 45 pacientes con cetoacidosis diabética, de los cuales se excluyó a 4 pacientes por haber confirmado diagnóstico de pancreatitis aguda. Finalmente se analizó a 41 pacientes, divididos en 3 grupos de severidad de cetoacidosis, cuyas características demográficas se muestran en la **tabla 2**.

En el presente estudio se encontró una prevalencia general de hiperlipasemia de 51.2%. Esta población con lipasa sérica elevada, se distribuyó como sigue: 42.8, 33.3 y 23.9%, en los grupos de cetoacidosis leve, moderada y severa; respectivamente (**figura 1**).

Respecto a los niveles de lipasa sérica, solamente se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de cetoacidosis leve y severa; mientras que no se encontró diferencia al comparar los pacientes con hiperlipasemia.

Se encontró una correlación inversa entre la severidad de cetoacidosis y los niveles de lipasa sérica, con valores de  $r = -0.37$ , IC de 95%  $-0.07$  a  $-0.6$ ;  $p = 0.01$ . En relación con las demás variables, el análisis de regresión múltiple mostró una mayor

correlación con el pH ( $r = 0.3$ ),  $\text{HCO}_3^-$  ( $r = 0.3$ ) y la brecha aniónica ( $-0.23$ ).

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio se confirmó que la mayoría de los pacientes con cetoacidosis e hiperlipasemia no presentan pancreatitis aguda; sin embargo, 11.3% de los pacientes sí la presentaron. Esta prevalencia es discretamente mayor a la reportada en otros estudios, cuya probable explicación reside en la diversidad de causas de pancreatitis que suele presentar nuestra población en particular, mientras la población atendida en otros países quizá presenta un origen más homogéneo<sup>10-12</sup>.

La población de estudio se puede considerar homogénea, y los grupos fueron bien diferenciados de acuerdo con el análisis poblacional. Sin embargo, variables como la glucemia mostraron diferencias significativas de manera independiente entre los 3 grupos de severidad de cetoacidosis, aunque no originó confusión durante el resto del análisis.

De acuerdo con nuestros resultados, la mitad de los pacientes con cetoacidosis cursan con hiperlipasemia. Existe una tendencia de correlación inversa entre los niveles de lipasa y la severidad de la cetoacidosis que no se conserva en la población que cursa con hiperlipasemia. Esto sugiere que aunque pueda existir una relación entre la severidad de cetoacidosis y los niveles séricos de lipasa, la presencia de hiperlipasemia carece de valor como marcador de severidad de cetoacidosis.

De manera interesante, se encontró una correlación negativa entre la lipasemia y la severidad de la cetoacidosis, y otros factores que podrían contribuir de manera independiente son el pH,  $\text{HCO}_3^-$  y brecha aniónica, de acuerdo al análisis de regresión múltiple. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a la relación entre la severidad de cetoacidosis y los niveles séricos de lipasa no son claros. Algunos autores han propuesto que factores como la perfusión, el lactato, el pH y la glucemia pueden jugar un papel. Incluso se ha propuesto que el nivel de acidez plasmática podría interferir con el adecuado desempeño del ensayo bioquímico para determinar la lipasa, y en consecuencia obtener resultados no reales<sup>9,13,14</sup>. De cualquier forma, es claro que se re-

quieran más estudios para conocer las causas de la elevación inespecífica de enzimas pancreáticas durante la cetoacidosis diabética.

## CONCLUSIONES

Existe una tendencia a la reducción en los niveles séricos de lipasa conforme progresa la severidad de la cetoacidosis diabética. Esta correlación inversa es inespecífica, y al momento actual carece de valor para la interpretación clínica. ●

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thomas WD, Kristin M F. Diabetes Management in the Hospital. *Med Clin N Am*. 2008;92:407-25.
2. Guzmán-Juárez N, Madrigal-Bujaidar E. Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus. *Bioquímica*. 2003;28(2):14-23.
3. Bracho F. Cetoacidosis Diabética. *Medicrit*. 2005;2(1):9-16.
4. Tavera HM, Coyote N. Cetoacidosis diabética. *An Med (Mex)*. 2006;51(4):180-7.
5. Abbas EK, Ebenezer A, Nyenwe. Hyperglycemic Crises in Diabetes Mellitus: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2006;35:725-51.
6. Trachtenbarg DE. Diabetic Ketoacidosis. *Am Fam Physician*. 2005;71:1705-14.
7. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Belanger R, Bertrand S, Beaugard H, Ekoe JM, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ*. 2003;168(7):859-66.
8. Magee M, Bhatt B. Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill. Management of decompensated diabetes. *Crit Car Clin*. 2001;17:1.
9. Haddad NG, Croffie JM, Eugster EA. Pancreatic enzyme elevations in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2004;145(1):122-4.
10. Sánchez-Lozada R, Acosta-Rosero AV, Chapa-Azuela O, Hurtado-López LM. Etiology on determining the severity of acute pancreatitis. *Gac Med Mex*. 2003;139:27-31.
11. Sánchez-Ramírez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martínez S, Sánchez-Corona J, Villa-Gómez A, Macías-Rosales R. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors. *Acta Paediatr*. 2007;96:534-7.
12. Nøjgaard C, Bendtsen F, Matzen P, Becker U. The aetiology of acute and chronic pancreatitis over time in a hospital in Copenhagen. *Dan Med Bull*. 2010;57:A4103.
13. Quiros JA, Marcin JP, Kuppermann N, Nasrollahzadeh F, Rewers A, DiCarlo J, et al. Elevated serum amylase and lipase in pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:418-22.
14. Rizvi AA. Serum amylase and lipase in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2003;26:3193-3194.