

CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y ESTADO HIPEROSMOLAR

Johanna Barbosa J.M.D.¹, William Rojas M.D.²

Resumen

La cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar han generado en su terapéutica grandes controversias en cuanto al manejo de la insulino terapia y la reposición de líquidos y electrolitos. Aunque su fisiopatología es muy similar, las características de los pacientes son completamente diferentes y esto crea dificultades en el abordaje terapéutico. En la presente revisión se pretende aclarar de una manera sencilla las diferencias fisiopatológicas de ambas entidades y, por lo tanto, las diferencias terapéuticas.

Introducción

La cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar son formas de descompensación aguda de la diabetes mellitus, que a menudo se han considerado como entidades separadas; sin embargo, representan dos extremos del mismo espectro, que son causa importante de morbimortalidad.

Cetoacidosis diabética

La cetoacidosis diabética (CAD) se produce por una pérdida absoluta o relativa de la secreción de insulina. Algunos estudios¹ consideran que niveles séricos inferiores a 10 mcU/mL son inadecuados para mantener el metabolismo normal, lo que resulta en hiperglucemia, acidosis y cetosis. Sin embargo, ante una situación de estrés, la secreción insuficiente de insulina y la elevación de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, hormona de crecimiento, catecolaminas y cortisol) pueden llevar a alteraciones metabólicas que conduzcan a un estado cetósico. Los hallazgos característicos de la CAD pueden ser ex-

plicados desde el punto de vista de la acción de la insulina sobre los diferentes tejidos, como se analiza a continuación.

Metabolismo de los carbohidratos

Ante la ausencia de insulina efectiva, los carbohidratos procedentes de la dieta no pueden ser utilizados por los tejidos sensibles a la insulina como el músculo, tejido adiposo e hígado, por lo cual se produce hiperglucemia. En el estado postprandial tardío, luego de que los carbohidratos se han depositado, la insulina juega un papel importante en la modulación de la producción de glucosa por el hígado y por ende ante la ausencia de la misma, se elevan las concentraciones de glucosa procedentes de este órgano. Es así cómo más de la mitad de la reducción de la glucemia conseguida a través del tratamiento con insulina se obtiene por disminución de la producción hepática.

Esta hiperglucemia resultante, una vez superada la capacidad de transporte de glucosa en el túbulo renal, va a producir diuresis osmótica con desequilibrio hidroelectrolítico secundario. Este se manifestará con disminución del volumen intravascular a expensas del agua libre, con el desarrollo de un estado hiperosmolar (al crearse un gradiente osmótico desde el compartimiento intracelular al extracelular) y, además, con la dilución de

* Servicio de Endocrinología, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

los solutos que, a su vez, produce hiponatremia. La expansión extracelular temporal lleva a un aumento en la tasa de filtración glomerular que contribuye a la característica poliuria.^{1,2}

Metabolismo de las proteínas

En cuanto al metabolismo proteico, la insulina es necesaria para el transporte de aminoácidos al interior de la célula y la incorporación de éstos a las proteínas por lo que, al disminuir la hormona efectiva, este mecanismo se altera.

Además la inhibición de la degradación proteica, ejercida por ésta, se pierde. Por tanto, los efectos de la merma de insulina sobre el transporte de aminoácidos, la síntesis proteica y la degradación van a resultar en catabolismo proteico; se provoca, así, una pérdida de la masa corporal con la consiguiente disminución de peso, propia de esta condición; además, aumenta la liberación de los aminoácidos procedentes del tejido muscular, los cuales, al ser precursores gluconeogénicos, van a contribuir al aumento de la producción hepática de glucosa.^{1,2}

Metabolismo de las grasas

La pérdida del efecto insulínico sobre el tejido adiposo va a producir la cetosis y eventual acidosis, características de esta entidad. Un aspecto importante de la acción de la insulina sobre este tejido es la inhibición de la división de los triglicéridos, vía denominada lipólisis.¹

El aumento de la lipólisis lleva a concentraciones elevadas de glicerol y ácidos grasos libres en el plasma. Dado que el glicerol es un precursor gluconeogénico, la producción elevada de éste llevará a aumento de la glucemia, lo cual causa una pérdida mayor de líquidos y electrolitos.

Los ácidos grasos libres pueden ser utilizados para satisfacer demandas energéticas o reconstituirse en triglicéridos hepáticos; sin embargo, la vía determinante en la formación de cetonas (cetogénesis) es la cantidad de ácidos grasos liberada por el hígado. Esta vía se activará por la presencia de concentraciones séricas ba-

jas de insulina y aumentadas de glucagón, propias de la CAD.

Los cuerpos cetónicos (acetoacetato y beta hidroxibutirato) son ácidos débiles que deben ser contrarrestados por los sistemas buffer una vez sean liberados por el hígado y se incorporen a la circulación (cetonemia). Estos cuerpos cetónicos circulan como formas aniónicas y son fuente de iones hidrógeno; la acumulación sérica de estas cetonas lleva al desarrollo de la acidosis de brecha aniónica (*anion gap*), prominente característica de la entidad.

A medida que aumenta la producción de dichas cetonas, los niveles de bicarbonato se reducen y aparece la acidosis. Adicionalmente, las cetonas pueden ser utilizadas por varios tejidos pero, dada su cantidad cada vez mayor, la capacidad de metabolizarlos se excede y se excretan por la orina (cetonuria); esto empeora aún más el desequilibrio electrolítico, dado que los cationes deben ser excretados con los cuerpos cetónicos.^{4,5}

De esta manera se producen la deshidratación, el desequilibrio hidroelectrolítico y la acidosis que caracterizan la entidad.

Factores precipitantes

Las causas más comunes de descompensación son las infecciones (30-40%) siendo las más frecuentes las de vías urinarias, neumonía y sepsis en la mayoría de los casos por gérmenes gram negativos. El inicio de una diabetes tipo 1 se presenta en 20% de estos casos, seguido por la omisión o reducción del uso de insulina en un paciente diabético comprobado (15%). Otros eventos precipitantes son infarto agudo del miocardio, pancreatitis, hipovolemia, alteraciones endocrinas como hipertiroidismo o acromegalia. Sin embargo, en 25% de los pacientes admitidos a diario en las instituciones hospitalarias no se conoce la causa.^{1,2,6,7}

Síntomas

La poliuria y la polidipsia son manifestaciones de la diuresis osmótica secundaria a la hiperglucemia. Debilidad, letargia, cefalea y mialgias son síntomas

inespecíficos; los gastrointestinales y respiratorios se relacionan más con esta entidad.

Aunque no se ha podido probar, la cetosis parece ser la responsable de la anorexia, náusea, vómito y dolor abdominal. Este último puede ser tan severo que simula un proceso intra-abdominal quirúrgico. En cuanto al sistema respiratorio, la disnea (que al interrogar al paciente, en realidad, es hiperventilación) es frecuente y se manifiesta con hiperventilación, que es la respuesta ventilatoria a la acidosis metabólica, conocida semiológicamente como respiración de Kussmaul.^{1,2,6,7}

Signos

El signo más importante en pacientes con CAD es la profundidad de la respiración y no el ritmo de la misma. Por lo regular, estos pacientes presentan frecuencias respiratorias normales pero, al ser inspeccionados de cerca, se detecta una respiración muy profunda.

La causa, como se comentó anteriormente, es la acidosis que estimula el centro respiratorio, lo cual conduce a alcalosis respiratoria que trata de compensar dicha acidosis, pero casi siempre de modo insuficiente. Aquí, es importante resaltar que el acetoacetato se convierte en forma irreversible a acetona, la cual se excreta por el pulmón. La acetona tiene un fuerte olor a frutas que casi siempre es aparente en el aliento del paciente.

Otros signos comunes son los inherentes a la deshidratación, como la reducción del volumen intravascular: en adultos, el más sensible es el llenado de las venas del cuello que corresponde a una medida clínica de la presión venosa. Otro signo es la hipotensión supina o la caída de la presión arterial sistólica alrededor de 20 mm de Hg o más cuando el paciente pasa de la posición sentada a la de pie, (aquí, debe tenerse en cuenta que los pacientes diabéticos con disfunción autonómica pueden manifestar cambios ortostáticos en la presión arterial en ausencia de pérdidas hidroelectrolíticas).

Signos como las mucosas secas no son de ayuda ya que, en la mayoría de los casos, corresponden a respiración con la boca abierta. La hiporreflexia puede en-

contrarse en algunos pacientes, quizá no al principio, sino a medida que se inicia el tratamiento, por la caída en la concentración sérica de potasio.

El examen abdominal, por lo regular, demuestra dolor a la palpación con disminución o ausencia de los ruidos intestinales, con o sin signos de irritación peritoneal que, de existir, puede hacer pensar en abdomen agudo quirúrgico. Por lo regular, este signo desaparece con el tratamiento, siempre y cuando el evento precipitante no tenga origen abdominal. La condición mental es variable; se observa desde el estado de alerta al coma profundo, sin que la acidosis o la cetosis se correlacionen directamente con ella, pero sí la osmolaridad plasmática.^{1,2,6,7}

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de CAD es fácil siempre que se tenga en mente. Una muestra de orina con glucosuria y cetonuria o una de plasma no diluido con fuerte positividad para la prueba de nitroprusiato hacen el diagnóstico. Sin embargo, existen entidades que simulan algunos hallazgos de la cetoacidosis. La hemorragia cerebelosa puede confundir ya que se asocia con glucosuria e hiperventilación. Esta se presenta por la cercanía con el centro respiratorio y la estimulación de dicha área anatómica.

La presencia de otros eventos cerebrovasculares en un paciente diabético podría considerarse como diagnóstico diferencial, dada la alteración del estado mental. Otra entidad como la hipoglucemia, si bien no presenta síntomas gastrointestinales o signos de deshidratación, puede causar taquicardia por activación del sistema nervioso simpático y glucosuria si la orina formada durante el período hiperglucémico que precede a la hipoglucemia se encuentra aún en la vejiga. También debe considerarse la acidosis por otras causas, como la ingesta baja de carbohidratos por períodos prolongados.^{1,2}

Paraclínicos

Las concentraciones de glucosa son variables; en algunos pacientes se encuentran valores menores de

300 mg/dL, lo que se ha denominado cetoacidosis euglucémica, condición que se observa cuando la gluconeogénesis se halla alterada, como en enfermedades hepáticas, ingestión aguda de alcohol, ayuno prolongado o cuando aumenta la utilización de glucosa, como en el embarazo, en donde se observan leves hiperglucemias con cetosis, porque la utilización de glucosa por la unidad fetoplacentaria es insulino-dependiente.⁸⁻¹¹

La prueba de nitroprusiato para la detección de cuerpos cetónicos es muy positiva en plasma no diluido y se mantiene así a pesar de múltiples diluciones.¹ Nótese que la positividad no representa la magnitud de la cetosis, ya que constituye una medida del acetoacetato y no del betahidroxibutirato; la relación del acetoacetato con este último varía ampliamente siendo por lo común de 3:1 a 5:1.^{12, 13}

La disminución del bicarbonato y el pH sanguíneo reflejan la severidad de la alteración metabólica; pero hay que tener en cuenta que en los pacientes con hiperemesis la tendencia a la alcalosis metabólica puede aumentar el pH y el bicarbonato.

Los niveles séricos de sodio bajos, normales o altos dependen del balance hídrico.¹² Cuando se encuentra hiponatremia, deben revisarse los niveles de lípidos, pues, de hallarse estos últimos elevados, se considerará una reacción cruzada con el método utilizado (pseudohiponatremia).

En ausencia de hiperlipidemia, los niveles séricos de sodio representarán su relación con el agua corporal. Dado que las pérdidas urinarias son hipotónicas, la osmolaridad aumenta y el sodio debería encontrarse elevado; sin embargo, la poliuria lleva a polidipsia y la cantidad de agua ingerida altera los niveles de sodio.

Además, la hiperglucemia aumenta la osmolaridad y lleva a la disminución del sodio por intercambio de agua del espacio intra al extracelular. Si la deshidratación es profunda, se secreta hormona antidiurética con el fin de restaurar el volumen intravascular a expensas de una disminución de la osmolaridad plasmática y del sodio. Por todo esto, el sodio disminuye 1.6 mEq/L por cada 100 mg/dL de glucosa por encima de 100mg/dL.^{1,14}

Por otro lado, el potasio también puede encontrarse normal, alto o bajo. El fósforo sérico casi siempre es normal; si se encuentra elevado suele asociarse con fosfaturia marcada, debido a que la acidosis lleva a ruptura de los compuestos orgánicos intracelulares y del fosfato inorgánico, el cual es liberado y luego eliminado por la orina.

El nitrógeno ureico y la creatinina están, a menudo, aumentados como resultado de la azoemia pre-renal, secundaria a la disminución de la perfusión renal por hipovolemia. En el cuadro hemático no sólo se ha descrito la presencia de leucocitosis sino incluso reacciones leucemoides con conteos de 20.000 a 40.000 leucocitos/mm³, que se asocian frecuentemente a linfopenia. Esta respuesta leucocitaria es el reflejo del aumento de la actividad adrenocortical y de la deshidratación y, por ende, no constituye por si misma un signo de infección. Otros hallazgos, como la elevación de la amilasa y lipasa, importantes en el diagnóstico de dolor abdominal, son menos frecuentes.

Tratamiento

Insulina. Anteriormente se recomendaba la administración de altas dosis de insulina en forma de bolos; sin embargo, así se potencia la hipoglucemia y no ofrece ventajas con respecto a la infusión continua.

La insulina debe diluirse en solución salina normal al 0.9% en una proporción no menor de 1:10; se iniciará entonces con un bolo de 0.1 a 0.3 U/kg endovenoso, para continuar con una infusión continua de 0.1 U/kg/h, hasta lograr glucemias menores o iguales a 250 mg/dL, momento en el cual se disminuye la infusión a 0.05 U/kg/h para mantenerla hasta que el paciente tolere la vía oral y la cetonemia sea negativa. Una vez ocurrido esto, se suspenderá la infusión, previa aplicación subcutánea de la dosis de insulina NPH elegida (dosis previa utilizada por el paciente o calculada según el peso corporal).

Dado que el paciente en los primeros días de su recuperación no ingiere la cantidad de carbohidratos acostumbrada, dicha dosis debe ser dos tercios de la usual. Si el paciente presenta una infección como causa precipitante, este evento disminuirá no sólo su ingesta

calórica sino la sensibilidad a la insulina por lo cual se prefiere la administración de insulina cristalina preprandial según requerimientos.^{1,2,6,14,15}

Líquidos. Las soluciones con dextrosa deben evitarse, a menos que la concentración de glucosa sea menor de 200 mg/dL, puesto que aumentan por obvias razones el grado de hiperglucemia. Un paciente con CAD experimenta tres problemas: el estado hiperosmolar, la acidosis, y la depleción del volumen intravascular.

A pesar de la osmolaridad plasmática, las soluciones hipoosmolares no revierten el desequilibrio hidroelectrolítico tan rápido como la solución salina normal. Algunos postulan que, dada la alta osmolaridad de ésta última (308 mOsm/kg con respecto al plasma), no debería usarse; pero ya que el paciente presenta un estado de osmolaridad aumentada (por lo común > 310 mOs/kg), esta sería la adecuada por ser isoosmolar. Algunas escuelas usan solución salina normal si el sodio es menor de 130 mEq y solución salina al medio (0.45%) si es mayor de 150 mEq.

La rapidez de la infusión es importante; se recomienda administrar un litro por hora por las dos primeras horas y luego disminuir a 500 mL/h hasta que el volumen urinario se haya normalizado y los signos de hipovolemia hayan disminuido; después se continuará la solución hasta que el paciente tolere adecuadamente la vía oral. Dado que es más rápida la corrección de la hiperglucemia que la de la acidosis, una vez los niveles de glucosa disminuyan a 200 mg/dL, debe adicionarse dextrosa al 5% para prevenir que los niveles de glucemia caigan con rapidez.^{1,2,15-18}

Potasio. El reemplazo de potasio puede estar contraindicado al principio. Sin embargo, dado que en todas las modalidades de tratamiento disminuye su concentración, debe iniciarse su reemplazo al comenzar la terapia, excepto si el paciente se encuentra anúrico.

La rehidratación disminuye el potasio por dos vías: primero por dilución al expandirse el volumen plasmático y, segundo, por que una vez mejorado dicho volumen, aumenta la perfusión renal y, por ende, la diuresis osmótica con la consiguiente pérdida urinaria de potasio.

En cuanto a la insulino terapia, el potasio disminuye porque la insulina estimula directamente su captación por el tejido adiposo, músculo e hígado y, además, porque, al entrar glucosa a la célula, también lo hace el potasio. Por todo esto, la cuantificación inicial del potasio sérico no constituye una guía para su administración; es preferible usar el electrocardiograma. La velocidad de infusión debe ser la suficiente para mantener los niveles dentro de límites normales.

No todo déficit requiere ser corregido por vía endovenosa. Si el paciente tolera la vía oral, el déficit puede corregirse con la dieta. Para tal fin, debe calcularse el déficit más los requerimientos basales que son de 1 a 2 mEq/kg/día. Si el potasio sérico se encuentra alrededor de 5 mEq, sólo deben aportarse los requerimientos diarios. Entre 4 y 4.9 se recomienda adicionar 20 mEq/L a la solución hidratante; entre 3 y 3.9, 30mEq/L, y entre 2 y 2.9, 40 mEq/L.^{1,18}

Fosfato. Las concentraciones de fosfato por lo general se encuentran elevadas y van disminuyendo en las primeras 24 horas de tratamiento. Algunas escuelas postulan la reposición de fosfato sobre la base de que la disminución de los niveles durante el tratamiento llega a tal punto, que puede alterar la oxigenación tisular por inhibir la producción de 2,3-difosfoglicerato en los eritrocitos. Sin embargo, no se ha comprobado que la reposición de este electrolito, altere la mortalidad ni la recuperación de los pacientes con cetoacidosis, razón por la cual la reposición puede hacerse lentamente a través de la dieta.

Si existe evidencia clínica de hipofosfatemia (debilidad muscular, falla respiratoria, anemia hemolítica, hemorragia, rabdomiolisis y disfunción neurológica) el fosfato debe reponerse. En estos casos se hará al tiempo con el potasio, el cual se repone mitad como cloruro y mitad como sal de fosfato; conviene controlar los niveles de fósforo y de calcio séricos, para prevenir tanto la hiperfosfatemia como la hipocalcemia.^{1,2,14}

Bicarbonato. El uso de bicarbonato es un punto controvertido en el tratamiento de la CAD. Algunas escuelas postulan su aplicación cuando el pH es menor de 7.1 o el bicarbonato se encuentra por debajo 12 mEq/L; pero deben hacerse las siguientes consideraciones.^{1,19}

1. Es cierto para situaciones de acidosis crónica, pero la CAD es un estado agudo.
2. El estado acidobásico del líquido cefalorraquídeo determina la función cerebral y no el pH sérico, pues este es mayor que el sistémico.
3. El bicarbonato endógeno es generado durante el tratamiento insulínico, a través de los cuerpos cetónicos
4. La administración de bicarbonato revierte en forma rápida la acidosis sistémica, pero la hipocalcemia resultante puede producir arritmias cardíacas o falla respiratoria que causan la muerte.
5. La administración de bicarbonato aumenta la acidosis paradójica del líquido cefalorraquídeo que se desarrolla durante el tratamiento de la CAD, ya que el CO_2 difunde más rápidamente que el bicarbonato a través de la barrera hematoencefálica, porque el pH del líquido es mayor que el sérico y, así mismo, la caída paradójica de este durante el tratamiento. Dado que el estado de conciencia se correlaciona con el pH de este líquido, la terapia con bicarbonato podría ser deletérea en este aspecto.^{1,20-23}
6. Los estudios en pacientes a quienes se administraba o no el bicarbonato, no han demostrado diferencias en las concentraciones de glucosa, en la recuperación de los niveles de bicarbonato, del pH arterial ni en la mejoría neurológica. Además, estos mismos estudios han demostrado que la administración de bicarbonato incrementa la cetogénesis hepática, causando un aumento inicial de las concentraciones de acetoacetato, con posterior elevación de los niveles de beta hidroxibutirato, una vez se suspende la terapia.^{22,24,25-27}

A pesar de todo, el tratamiento con bicarbonato debe considerarse cuando se encuentra hipercalcemia que comprometa la vida del paciente, o cuando exista una acidosis severa ($\text{pH} < 7.1$) con "shock" que no responda al tratamiento con rehidratación.

El uso racional en estas circunstancias en que la acidosis severa y prolongada puede alterar la contractilidad ventricular izquierda, el gasto cardíaco mejora, una vez se

administra el álcali. Por último, cuando el paciente presenta una respuesta ventilatoria máxima con PCO_2 menor de 10 mm de Hg y el bicarbonato es menor de 5 mEq/L, su reserva buffer es muy baja y probablemente no va a poder regenerarla por sí mismo.^{1,27}

Cuando se decide usar bicarbonato, debe evitarse la administración en forma de bolos, con una cantidad que no aumente el bicarbonato más de 10 a 12 mEq/L, puesto que esta forma de administración ocasiona hipocalcemia secundaria. El bicarbonato debe adicionarse a una solución salina al 0.45% y aplicarse en un período no menor a una hora. Algunos autores sugieren además la adición de 20mEq de potasio para evitar la hipocalcemia.^{1,20,21}

Respuesta al tratamiento

La concentración de glucosa disminuye en forma progresiva y se calcula alrededor de 200 a 300 mg/dL en las primeras 4 horas. La cetosis se revierte en 12 a 24 horas, pero las cetonas pueden detectarse en orina por un período mayor, debido a que se genera acetona mediante la descarboxilación espontánea del aceto-acetato, y se observa débil reacción con la prueba de nitroprusiato.

La vida media es de 8 a 15 horas, con una excreción muy lenta por el riñón y el pulmón, por lo cual el paciente persiste con acetona en su aliento y en la orina por un período más prolongado. Como el beta-hidroxibutirato no se detecta mediante esta prueba y se convierte en acetoacetato, al principio parece que el paciente no responde a la terapia, pese a que la concentración total de estas cetonas disminuya.^{1,2,17,23}

En cuanto a la acidosis, es usual que el bicarbonato permanezca bajo (12-15 mEq) así como la PCO_2 , porque el pH retorna a lo normal después de 8-9 horas de tratamiento y el bicarbonato a las 14-24 horas, de modo que la acidosis metabólica se compensa con una alcalosis respiratoria. Dado que la recuperación del bicarbonato se hace a partir de los cuerpos cetónicos y que estos se pierden por la orina, se genera una acidosis hiperclorémica, al establecerse intercambio entre hidrogeniones y cloro intracelular. Los niveles de este último vuelven a lo normal después de 12 -24 horas.^{1,17}

Complicaciones

Aunque la mortalidad varía entre 3 y 30%, la fluctuación usual es entre 5 y 10%. No existen factores que pronostiquen las complicaciones; sin embargo, se han postulado la edad, la duración y el grado de alteración de la conciencia. La mortalidad está asociada con infección, trombosis arterial y "shock" refractario entre otros. Por estas razones, en todo paciente deben investigarse focos de infección y si la clínica lo amerita iniciar un cubrimiento antibiótico.

La trombosis ha sido reportada en arterias coronarias, carótidas, mesentéricas, ilíacas, renales, esplénicas y pancreatoduodenales; las manifestaciones clínicas son tardías, en el curso del tratamiento y recuperación; se ha sugerido que el tratamiento por si mismo es una causa desencadenante de fenómenos que aumentan la trombofilia.

La hipotensión, azoemia, y oliguria llevan a anuria y a un aumento de la hiperosmolaridad; todo ello acarrea alteraciones de la función ventricular izquierda y a acidosis prolongada que, de ser tardíamente corregidas, son de muy mal pronóstico.^{1,17,23} Otras causas menos frecuentes son la rabdomiolisis por la hiperosmolaridad (ésta última, más común en el estado hiperosmolar),²⁸ y el enfisema neumomediastinal por el aumento de la presión alveolar de 20 a 30 mm de Hg, secundario a la respiración de Kussmaul.²⁹

El edema cerebral puede llevar a coma en forma rápida y, cuando se reconoce a tiempo, el manejo con manitol es de ayuda.³⁰⁻³² El tratamiento por si mismo es una causa de edema, que es mayor en las primeras 10 horas; algunos estudios han evidenciado, durante este periodo, disminución de los ventrículos laterales cerebrales, que vuelven a lo normal en las siguientes 20 horas.

El grado del edema es proporcional a la concentración de glucemia previa al tratamiento e inversamente proporcional a la concentración de bicarbonato.

Este edema se ha atribuido a la disminución rápida de la osmolaridad plasmática debida a la terapia y a la acidosis paradójica del liquido cefalorraquídeo.^{33,34} Algunos pacientes en tratamiento desarrollan hipoxemia progresiva, atribuida a un aumento de liquido en el espa-

cio pleural y edema intersticial, con disminución de la distensibilidad pulmonar, que pueden llevar al síndrome de dificultad respiratoria del adulto.^{1,2}

Estado hiperosmolar

Aunque el estado hiperosmolar fue descrito desde inicios del siglo pasado, sólo se informaron casos aislados hacia 1950, cuando se le dio mayor importancia a esta entidad. El estado hiperosmolar se ha definido como la presencia de concentraciones séricas de glucosa mayores de 500 a 800 mg/dL, acompañadas de hiperosmolaridad mayor de 320 a 350 mOsm/kg y deshidratación profunda en ausencia de una cetosis significativa (definida como una concentración menor o igual a 2 en una dilución 1:1).

Otras características que se encuentran en los pacientes con esta entidad, son concentraciones de bicarbonato mayores de 15 mEq/L y por ende un pH superior a 7.3.

En algunos casos la concentración de glucosa puede exceder los 1000 mg/dL con osmolaridad por encima de 400 mOsm/kg; en estos casos, es común encontrar alteraciones del estado de conciencia que varían desde somnolencia hasta coma profundo, condición frecuente cuando la osmolaridad supera los 350 mOsm/kg.^{1,2,24,35}

La mayoría de pacientes afectados son ancianos, quienes, por sus características, no pueden acceder libremente a la rehidratación oral (enfermedades asociadas, hogares geriátricos, etc.).

Fisiopatología

Aunque la CAD y el estado hiperosmolar representan dos espectros de una misma entidad y su fisiopatología es común, existen algunas diferencias que vale la pena resaltar. Se encuentran a nivel del metabolismo de los lípidos, donde la lipólisis ya explicada lleva a la producción de cetosis y acidosis, característica que es propia de la segunda.

Existen varias teorías que plantean porqué en pacientes con síndrome hiperosmolar la lipólisis se conserva dentro de límites normales: algunas escuelas postulan

que, siendo la lipólisis un mecanismo insulinosensible, los niveles séricos son suficientes para controlar esta vía, pero no para evitar el catabolismo dependiente del metabolismo de carbohidratos y proteínas. Sin embargo, las concentraciones séricas de insulina en estos pacientes, cuando se han medido, no difieren de las concentraciones encontradas en enfermos con CAD.

Por otro lado, los niveles de ácidos grasos libres son, por lo general, más bajos en los pacientes con estado hiperosmolar, hallazgo que refuerza el hecho que la lipólisis es mejor controlada. Estudios *in vitro* sugieren que la hiperosmolaridad *per se* es capaz de inhibir la lipólisis; sin embargo, estas explicaciones no parecen del todo satisfactorias, pues ocurren en forma tardía, mientras que la lipólisis aumentada suele ser un hallazgo temprano. Por todo esto, no es clara la razón que determina esta diferencia.^{12,24}

Factores precipitantes

En este grupo de pacientes sigue siendo el factor más frecuente la infección (32 a 60%) por gérmenes gram negativos, asociada, además, con otras entidades como infarto agudo de miocardio, pancreatitis aguda, accidente cerebrovascular, falla renal, hematoma subdural, quemaduras, endocrinopatías (acromegalia, hipertiroidismo o síndrome de Cushing), y con diálisis peritoneal. Otros factores precipitantes se presentan también en pacientes hospitalizados sometidos a dietas ricas en carbohidratos, como en la nutrición parenteral.

Así mismo, pueden ser el inicio de una diabetes mellitus tipo 2, o estar relacionados con drogas que inhiban la secreción de insulina (fenitoína y diazóxido) o produzcan resistencia a la acción de la misma (glucocorticoides). Otras drogas que han sido implicadas como causa de esta entidad son los bloqueadores de los canales de calcio, la cimetidina, la clorpromazina, los agentes inmunosupresores, el propranolol y los diuréticos tiazídicos.^{1,2,24,35,36}

Cuadro clínico

En cuanto a los síntomas, los hallazgos más comunes son poliuria y polidipsia que suelen ser más inten-

sas que en la cetoacidosis, con una duración promedio de 3 a 7 días, aunque en algunos pacientes puede presentarse durante semanas.

Otra característica es la alteración del estado de conciencia, que casi siempre es el motivo de consulta, inclusive con cuadros de focalización, sin que implique la presencia de un evento vascular cerebral, pues revierte una vez se controla el proceso.

El coma se produce cuando la osmolaridad sérica es > 340 a 350 mOsm/kg, ocurriendo en 10 a 20% de los pacientes con un estado hiperosmolar. En 10-15% de los pacientes se han descrito estados convulsivos que no responden a la terapia anticonvulsivante, así como alteraciones del electroencefalograma y rigidez nuchal que desaparecen una vez ha cedido la hiperosmolaridad.

En cuanto a los hallazgos paraclínicos, es común encontrar cifras elevadas de glucemia con niveles de electrolitos que son variables según el grado de deshidratación que acompaña al cuadro.

Los niveles de hematocrito, BUN y creatinina suelen ser muy altos dado el grado de depleción del volumen intravascular. A diferencia del estado cetoacidótico, el bicarbonato y el pH arterial suelen encontrarse en niveles normales y no es común encontrar cifras elevadas de leucocitos, que, de evidenciarse, deben hacer sospechar un cuadro infeccioso asociado.^{1,2,24,35}

Tratamiento

Líquidos. La misma controversia existente en la CAD con respecto a los líquidos se presenta en el estado hiperosmolar. Sin embargo, dado que las alteraciones del estado de conciencia son dependientes de la depleción del volumen intravascular así como de la hiperosmolaridad, estos pacientes son más vulnerables a la rehidratación, que debe realizarse en todos los casos con solución salina normal, 0.9%, con vigilancia estricta del estado cardiovascular, por concomitancia de enfermedades cardíacas o pulmonares preexistentes y el riesgo de falla cardíaca secundaria a la administración masiva de líquidos.

Se recomienda la colocación de un catéter venoso central que permita control permanente. La rehidratación



es innecesaria en algunos pacientes con falla renal por no existir poliuria y, por ende, las pérdidas no suelen ser tan importantes^{1,2}

Insulina. Debe administrarse con las mismas consideraciones hechas para la CAD, salvo que en la mayoría de pacientes no se requiere administración de bolos previos a la infusión. También debe reponerse el potasio el cual se vigilará en forma estricta.

Pronóstico

La mortalidad en esta entidad varía de 15 a 60% en las diversas series; en las primeras 72 horas es causada por sepsis, "shock" progresivo o enfermedades subyacentes.

Los factores que afectan el pronóstico son la edad, los altos grados de deshidratación (con niveles elevados de BUN), osmolaridad y natremia, así como la presencia de coma profundo. Los síntomas neurológicos pueden tardar en regresar entre 3 a 5 días después de que los parámetros metabólicos se encuentren en límites normales.

Por último, no todo paciente con estado hiperosmolar, requiere el uso continuo de insulina, una vez se compensa. En algunos, pueden utilizarse hipoglucemiantes orales, si la clínica y las condiciones lo permiten.^{1,2,24,35}

Referencias

1. Ennis E, Kreisberg R, Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar syndrome In: Leroith D., Taylor S, Olefsky J, eds. Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996: 276-85.
2. Davidson Mayer B. Diabetes Mellitus. Diagnosis and Treatment. 4th edition. Philadelphia: Saunders; 1999: 159-94.
3. Reichard GA, Skutches CL, Hoeldtke RDL. Acetone metabolism in humans during diabetic ketoacidosis. Diabetes. 1986; 35(2): 668-74.
4. Brandt KR, Miles JM. Relationship between severity of hyperglycemia and metabolic acidosis in diabetic ketoacidosis. Mayo Clin Proc. 1988;63(11): 1071-4.
5. Salem MM, Mujais SK. Gaps in the anion gap. Arch. Intern Med. 1992;152(8):1625-9.
6. Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic Ketoacidosis. Med Clin North Am. 1995; 79:9-37.
7. Lebovitz HE. Diabetic Ketoacidosis. Lancet. 1995; 345:767-72.

8. Abourizk NN. Diabetic Ketoacidosis in pregnancy: Another atypical case comment]. Diabetes Care. 1993; 16(4):661-2.
9. Chauhan SP, Perry KG Jr. Management of diabetic Ketoacidosis in the obstetric patient. Obstet Gynecol Clin North Am. 1995; 22(1):143-5.
10. Garner P. Type I diabetes mellitus and pregnancy. Lancet. 1995; 346 (8968):157-61.
11. Ramin K. Diabetic Ketoacidosis in pregnancy, Obstet Gynecol Clin North Am. 1999; 26(3): 481-8.
12. Bohan J, Fulop M. Chemical measurements in ketoacidosis, Arch Intern Med. 1999; 159(17):2089.
13. Fulop M, Vadiraja M. Serum beta hydroxybutyrate measurement in patients with uncontrolled diabetes mellitus, Arch Intern Med. 1999; 159(4): 381-4.
14. Fleckman AM. Diabetic Ketoacidosis. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993;22(2): 181-207.
15. Defronzo RA, Matsuda M, Barrett EJ. Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic- nephrologic approach to therapy. Diabetes Rev. 1994 2: 209-211.
16. Adrogué HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. JAMA. 1989;262: 2108-13.
17. Kannan CR, Mazzone T. Diabetic ketoacidosis In: Parrilo J, Current Therapy in Critical Care Medicine. 2nd ed. St Louis, MO: Mosby; 1997: 373-8.
18. Grimberg A., Cerri R., Satin-Smith M. The "two bag system" for variable intravenous dextrose and fluid administration: Benefits in diabetic ketoacidosis management. J Pediatr. 1999; 134(3):376-8.
19. Okuda Y, Adrogué HJ, Field JB. Counter-productive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. J. Clin. Endocrinol Metab. 1996; 81(1): 314-20.
20. Viallon A, Zeni F, Lafond P, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? Crit Care Med. 1999; 27(12): 2690-3.
21. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. N Engl J Med. 1998; 338:26-34.
22. Marinac J, Mesa L. Using a severity of illness scoring system to assess intensive care unit admissions for diabetic ketoacidosis, Crit Care Med. 2000; 28(7):2238-41.
23. Kitabchi A, Wall B, Management of diabetic ketoacidosis. Am Fam Physician. 1999, 60:455-64.
24. Ennis ED, Stahl EJ, Kreisberg RA. The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. Diabetes Rev. 1994 2: 115-8.
25. Brandenburg M, Dire D., Comparison of arterial and venous blood gas values in the initial emergency department evaluation of patients with diabetic ketoacidosis, Ann Emerg Med. 1998; 31(4):459-65.
26. Green S, Rothrock S. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis, Ann Emerg Med. 1998;31(1):41-8.
27. Kannan R.C. Bicarbonate therapy in the management of severe diabetic ketoacidosis. Crit Care Med. 1999; 27(12):2833-4.
28. Singhal PC, Abramovici M, Venkatesan J. Rhabdomyolysis in the hyperosmolar state. Am J Med. 1990 ;88(1):9-12.
29. Caramori MLA, Gross JL, Friedman R. Pneumo-mediastinum

- And Subcutaneous emphysema in diabetic ketoacidosis. Diabetes Care. 1995; 18(9): 1311-2.
30. Rosenbloom A, Cerebral Edema in Diabetic Ketoacidosis. J. Clin Endocrinol Metab. 2000, 85: 507-8.
31. Muir A, Cerebral Edema in Diabetic Ketoacidosis: A Look Beyond Rehydration, J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 509-13.
32. Hammond P, Wallis S. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis: Still puzzling and often fatal. BMJ. 1992; 305(6847):203-4.
33. Bello FA, Stone JF. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children. Lancet. 1990; 336(8706): 64.
34. Couch RM, Accott PD, Wong GWK. Early onset fatal cerebral edema in diabetic ketoacidosis. Diabetes Care. 1991; 14(1): 78-9.
35. Samos F, Roos B. Diabetes Mellitus in older persons, Med Clin North Am. 1998; 82(4):791-803.
36. Balasubramanyam A, Zern J. New profiles of diabetic ketoacidosis: Type 1 vs type 2 diabetes and the effect of ethnicity, Arch Intern Med. 1999; 159(19):2317-22.



FÓRMULA: PREMELLE GRAGEAS, PREMELLE PLUS, PREMELLE CÍCLICO incluye: estrógenos conjugados 0,625 mg y acetato de medroxiprogesterona (MPA), 2,5 mg o 5,0 mg, para administración oral. PREMELLE GRAGEAS, PREMELLE PLUS Y PREMELLE CÍCLICO contiene una mezcla de estrógenos obtenidos exclusivamente de fuentes naturales, están compuestos por las sales sódicas de ésteres sulfato hidrosolubles de la estrona, la equilina y la 17 alfa-hidroequilina, además de cantidades más pequeñas de 17 alfa-estradiol, equilina, 17-alfa-dihidroequilina, 17 beta-hidroequilina, 17 beta-dihidro- equilina, 17 beta-estradiol y delta 8,9-dehidroestrone.

INDICACIONES: 1. Síntomas vasomotores moderados a severos asociados con una deficiencia de estrógenos. 2. Prevención y manejo de la osteoporosis asociada con una deficiencia de estrógenos. 3. Vaginitis y Uretritis atrofica. 4. Premenopausa. 5. Trastornos tromboticobélicos o tromboembólicos. 6. Disfunción o enfermedad hepática. 7. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de PREMELLE GRAGEAS, PREMELLE PLUS Y PREMELLE CÍCLICO.

CONTRAINDICACIONES: 1. Cáncer conocido o sospechado de las mamas. 2. Neoplasia conocida o sospechada de estrógeno-dependiente. 3. Embarazo conocido o sospechado. 4. Hemorragia genital anormal no diagnosticada. 5. Trastornos tromboticobélicos o tromboembólicos. 6. Disfunción o enfermedad hepática. 7. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de PREMELLE GRAGEAS, PREMELLE PLUS Y PREMELLE CÍCLICO.

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN: La terapia continua con PREMELLE GRAGEAS, PREMELLE PLUS consiste en 0,625 mg de estrógenos conjugados y 2,5 mg o 5 mg de acetato de medroxiprogesterona para ser tomados simultáneamente una vez al día. La terapia continua con PREMELLE GRAGEAS, PREMELLE PLUS está indicada en mujeres con útero intacto para reducir el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer endometrial asociado con la terapia de suplencia estrogénica. La terapia sólo con Premarin solamente es apropiada para las pacientes histerectomizadas. La dosis inicial de 5,0 mg de acetato de medroxiprogesterona es apropiada para aquellas pacientes en las cuales se deban lograr ciclos sin sangrado. Considerérese la reducción de la dosis de 2,5 mg después de alcanzar la amenorrea o dentro de los 12 meses de iniciada la terapia. Si un sangrado ocurre después de la reducción del acetato de medroxiprogesterona a 2,5 mg considere reiniciar el régimen de 5,0 mg. La dosis inicial habitual con PREMELLE CONTINUO, Y PREMELLE CÍCLICO es de 5,0 mg. Adicionalmente se deben tener en cuenta los siguientes factores cuando se ajuste la dosis del acetato de medroxiprogesterona: historia médica de la paciente, presencia de eventos adversos, resultado de laboratorio y exámenes físico y ginecológico. Las pacientes deben ser evaluadas nuevamente en intervalos regulares.

ADVERTENCIAS: Algunos estudios sugirieron un posible aumento de la incidencia de cáncer de mama en aquellas mujeres que reciben dosis elevadas de estrógenos durante un periodo prolongado. Sin embargo, la mayoría de los estudios no corroboraron esta asociación con las dosis habitualmente utilizadas para la terapia de suplencia estrogénica. Las mujeres que reciben este tratamiento deben ser evaluadas periódicamente con exámenes mamarios y recibir instrucciones para que puedan llevar a cabo el autoexamen mamario. Se reportó un riesgo aumentado de enfermedad de la vesícula biliar en las mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos. Las dosis de PREMELLE GRAGEAS, PREMELLE PLUS Y PREMELLE CÍCLICO usadas en la terapia de suplencia hormonal no deben ser mayores que las dosis recomendadas. El uso de PREMELLE GRAGEAS, PREMELLE PLUS Y PREMELLE CÍCLICO durante la menopausia se asoció con aumentos de la presión sanguínea. Se recomienda el control periódico de la presión arterial.

No se documentó un riesgo aumentado de tromboflebitis o de accidentes tromboembólicos en las mujeres que reciben una terapia de suplencia estrogénica. Sin embargo, no se cuenta con una cantidad suficiente de información para establecer con certeza dicho riesgo en las mujeres con antecedentes de enfermedad tromboembólica. El médico debe mantenerse alerta a fin de detectar las manifestaciones más tempranas de los trastornos tromboticobélicos, accidentes cerebrovasculares, embolia pulmonar y trombos retinianas. Ante la aparición o la sospecha de cualquiera de estos problemas se encuentra indicada la interrupción inmediata de PREMELLE GRAGEAS, PREMELLE PLUS Y PREMELLE CÍCLICO y suministrar tratamiento apropiado a la paciente.

Se recomienda interrumpir el tratamiento con PREMELLE GRAGEAS, PREMELLE PLUS Y PREMELLE CÍCLICO hasta esperar los resultados del examen médico ante la aparición de una pérdida parcial o completa de la visión o ante la instalación brusca de proptosis, diplopía o migraña. Si el examen oftalmológico revela edema de papila o lesiones vasculares retinianas, el tratamiento debe ser definitivamente interrumpido.

USO DURANTE EL EMBARAZO: PREMELLE GRAGEAS, PREMELLE PLUS Y PREMELLE CÍCLICO no deben ser utilizados durante el embarazo.

PRECAUCIONES: Es importante obtener una información médica y familiar completa antes de iniciar cualquier tratamiento con estrógenos. Lee exámenes físicos pretratamiento y periódicos durante el tratamiento deben consignar cualquier dato anormal relacionado con la presión sanguínea, las mamas, el abdomen y los pelvianos e incluir un extendido con la técnica de Papanicolaou.

PRESENTACIONES: PREMELLE GRAGEAS: Caja x 28 grageas de Estrógeno Naturales Conjugados 0,625 mg y Acetato de Medroxiprogesterona 2,5 mg Reg. INVIMA-M-010941. PREMELLE PLUS Grageas: Caja de 28 grageas de Estrógenos Naturales Conjugados 0,625 mg y Acetato de Medroxiprogesterona 5,0 mg Reg. INVIMA-M-010940. PREMELLE CÍCLICO: Caja x 28 grageas: 14 grageas de Estrógenos Naturales Conjugados 0,625 mg y 14 grageas de Estrógenos Naturales Conjugados 0,625 mg + Acetato de Medroxiprogesterona 5,0 mg. Reg. INVIMA-M-011988



DESCRIPCIÓN: PREMARIN (Estrógenos naturales conjugados) es una mezcla de estrógenos obtenidos exclusivamente de fuentes naturales, combinados para representar la composición promedio del material derivado de la orina de yeguas preñadas. Contiene las sales de sodio hidrosolubles de los ésteres de sulfato de estrona, equilina, y 17 alfa-dihidroequilina, junto con cantidades menores de 17 alfa-estradiol, equilina y 17 alfa-dihidroequilina. 17 beta-dihidroequilina, 17 beta-dihidroequilina, 17 beta-estradiol y delta 8,9 dehidroestrone.

INDICACIONES: Síntomas vasomotores moderados a severos asociados con la deficiencia estrogénica. Prevención y manejo de la osteoporosis asociada con la deficiencia estrogénica. Disminución del riesgo de cardiopatías coronarias y su mortalidad asociada en mujeres posmenopáusicas. Vaginitis y uretritis atrofica. Hiposterogenismo femenino.

CONTRAINDICACIONES: Cáncer conocido o presunto de mamas o historia familiar. Neoplasia dependiente de estrógenos, conocida o presunta, o historia familiar. Embarazo conocido o presunto. Hemorragia genital anormal, no diagnosticada. Trastornos tromboticobélicos o tromboembólicos activos. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de PREMARIN Grageas.

ADVERTENCIAS: Se ha reportado que la terapia estrogénica sin la adición de un progestágeno en mujeres con el útero intacto, aumenta el riesgo de hiperplasia/carcinoma endometrial. El riesgo parece depender tanto de la duración del tratamiento como de la dosis de estrógenos suministrada. La paciente debe ser reevaluada al menos una vez por año. Los estudios han indicado una reducción de riesgo de cáncer endometrial cuando los progestágenos son administrados concomitantemente a la terapia de suplencia estrogénica. Existe la posibilidad, sin embargo, de riesgos adicionales, los cuales se derivan de la inclusión de los progestágenos en estos regímenes de terapia de reemplazo hormonal. Estos incluyen efectos adversos sobre el metabolismo de los carbohidratos y lípidos, la selección del progestágeno puede ser importante para minimizar este riesgo. Se ha informado de un riesgo aumentado de enfermedad vesiculobiliar en mujeres que reciben estrógenos en la posmenopausa. Algunos estudios han sugerido un posible aumento en la incidencia del cáncer de mama en pacientes que reciben altas dosis estrogénicas. Sin embargo la mayoría de estudios no han demostrado esta asociación con las dosis utilizadas usualmente para la terapia de reemplazo estrogénica. Las mujeres que reciben este tratamiento deben ser evaluadas periódicamente y recibir instrucciones para que puedan llevar a cabo el autoexamen de seno. La dosis de PREMARIN no debe exceder las dosis recomendadas.

USO DURANTE EL EMBARAZO: PREMARIN no debe ser utilizado durante el embarazo.

PRECAUCIONES: Es importante obtener una información médica y familiar completa antes de iniciar cualquier tratamiento con estrógenos. Los exámenes físicos pretratamiento y periódicos durante el tratamiento deben consignar cualquier dato anormal relacionado con la presión sanguínea, las mamas, el abdomen y los pelvianos e incluir un extendido con la técnica de Papanicolaou.

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN: Una gragea diaria en forma continua o según indicación médica.

PRESENTACIONES: PREMARIN 0,625 mg en caja x 28 grageas. REGISTRO INVIMA: M - 006103. PREMARIN 1,25 mg en caja x 28 grageas. REGISTRO INVIMA: M-006526.

La respuesta para un mejor vivir



MAYOR INFORMACIÓN:
COMUNICARSE CON LA DIRECCIÓN
MÉDICA DE WYETH INC. TEL. 6100 455