

SINDROME HIPERGLUCEMICO HIPEROSMOLAR

El presente artículo es una actualización al mes de julio del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

DEFINICIÓN

El síndrome hiperglucémico hiperosmolar se caracteriza por un trastorno de la conciencia originado en una hipertonía de los compartimientos hídricos del organismo.

La definición del síndrome hiperglucémico hiperosmolar es variable en relación a los criterios específicos. En general se lo define por la presencia de hiperglucemia (glucosa sanguínea > 600 mg/dl), hiperosmolaridad (osmolaridad sérica > 350 mOsm/Kg agua), nivel de bicarbonato sérico mayor de 15 mEq/l y pH mayor de 7,30, ausencia de cuerpos cetónicos circulantes; todo ello asociado con depresión del sensorio o coma.

FISIOPATOLOGÍA

El síndrome hiperglucémico hiperosmolar presenta tres interrogantes fisiopatológicos (Fig. 1):

a. Etiopatogenia de la hiperosmolaridad. La condición indispensable para que aparezca la hiperosmolaridad plasmática es la deshidratación. Esta puede sobrevenir por múltiples causas: síndromes febriles, pérdidas digestivas o cutáneas de agua, empleo abusivo de diuréticos, incapacidad de ingestión de líquidos. Una vez instalada la deshidratación, se evidencia progresivamente la hiperglucemia, cuyos orígenes son variados: 1) inadecuada secreción de insulina, 2) exceso de aporte exógeno de glucosa, 3) aumento de la neoglucogénesis por estímulo hipotalámico directo, empleo de glucocorticoides o estrés, 4) aparición de insuficiencia renal aguda.

Después de varios días o semanas, la hiperglucemia progresiva produce una diuresis osmótica. Esta involucra la pérdida exagerada de agua, con eliminación de sodio. De tal modo, se incrementa la deshidratación extracelular y aparece una hiperosmolaridad mixta, con aumento del sodio y de la glucosa. Las células responden eliminando agua al líquido intersticial, lo cual determina una deshidratación intracelular. El agua que sale de las células se elimina por la diuresis osmótica, de modo que se genera un círculo vicioso con pérdida continua de agua del organismo, que llega en ocasiones hasta el 25% del peso corporal. El efecto neto es una contracción desproporcionada de los compartimientos intra y extracelular, con una mayor contracción del espacio intracelular.

b. Ausencia de cetoacidosis. Múltiples hipótesis se han propuesto para explicar la ausencia de cetoacidosis en el coma hiperosmolar. Los ácidos grasos libres están elevados, pero



mucho menos que en la cetoacidosis diabética. Este hecho sugiere que una modificación de la lipólisis puede ser responsable de la ausencia de cetoacidosis, ya que el hígado produce cuerpos cetónicos en forma proporcional a la disponibilidad de ácidos grasos. Por lo tanto, una posibilidad sería la existencia de factores que modifiquen la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo. La hormona de crecimiento y el cortisol, que actúan como agentes lipolíticos, están disminuidos en el coma hiperosmolar, y ello puede explicar el poco aumento de los ácidos grasos libres del plasma.

Otros factores podrían contribuir a la ausencia de cetoacidosis. Experimentalmente se ha demostrado que la infusión de glucosa en cerdos pancreatectomizados puede prevenir la cetoacidosis. La glucosa por sí misma tendría un efecto antilipolítico. Sin embargo, es poco probable que la hiperglucemia sea el factor responsable de la ausencia de cetoacidosis en el coma hiperosmolar, ya que ciertos pacientes con cetoacidosis tienen glucemias comparables con las que se comprueban en el coma hiperosmolar.

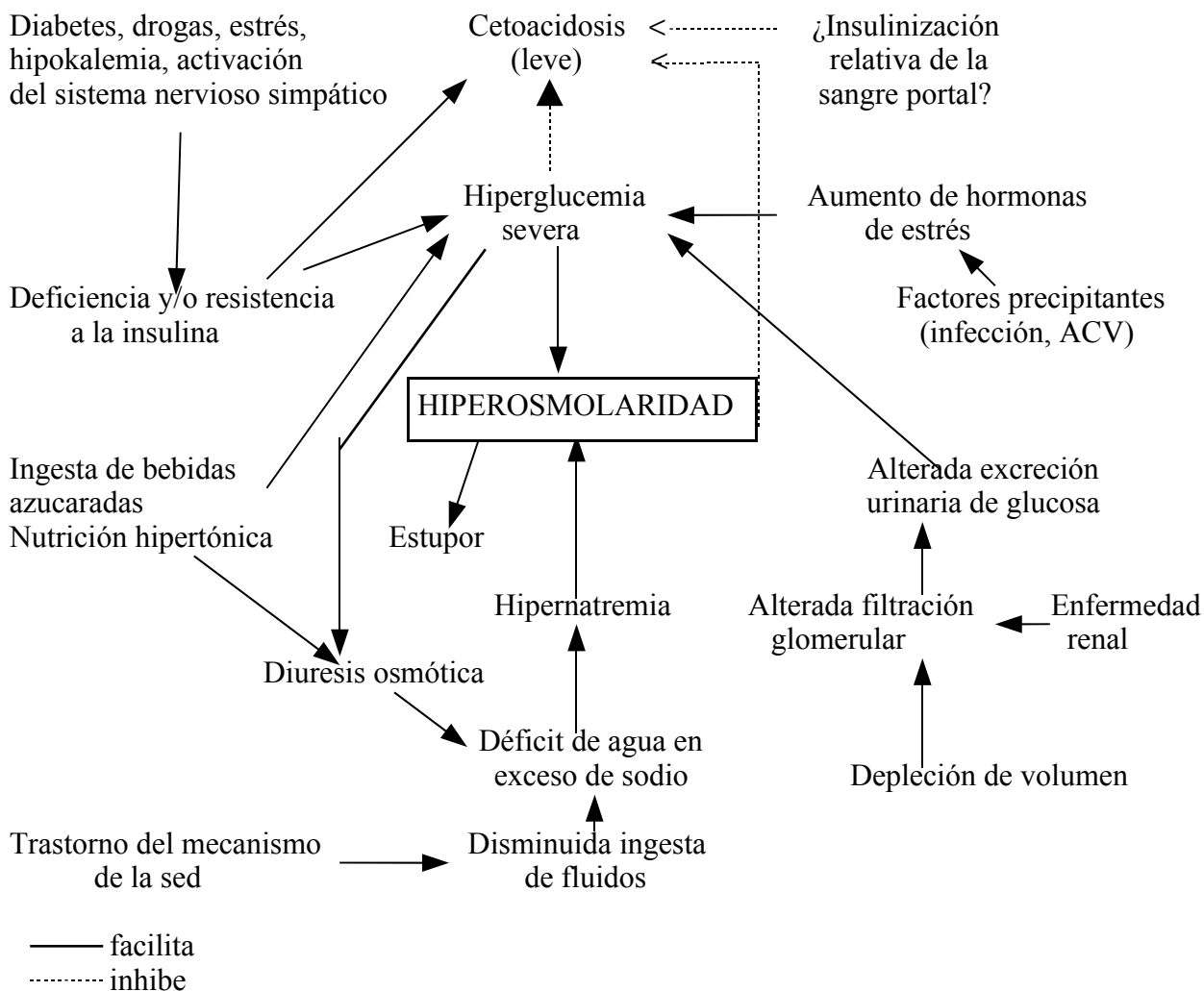


Fig. 1. Esquema patogénico del síndrome hiperglucémico hiperosmolar.

Algunos autores sostienen que la cantidad de insulina plasmática presente en el coma hiperosmolar es suficiente para inhibir la lipólisis, pero es insuficiente para permitir la utilización periférica de la glucosa. Sin embargo, no hay diferencias significativas entre la insulinemia del coma hiperosmolar y del cetoacidótico. Algunos autores han demostrado, sin embargo, que la concentración de insulina en la vena porta de los pacientes con coma hiperosmolar es más elevada que la concentración en el mismo sitio de los pacientes con coma cetoacidótico.

La deshidratación y la hiperosmolaridad podrían desempeñar un papel. Gerich demostró que la hiperosmolaridad inhibe la liberación de ácidos grasos libres y modifica la acción de la insulina sobre la glucosa, sin afectar la síntesis hepática de cuerpos cetónicos.

Vinik y colaboradores, por su parte, explican la ausencia de cetoacidosis por una modificación del metabolismo hepático de los ácidos grasos libres o por un bloqueo de la síntesis hepática de cuerpos cetónicos.

c.- Manifestaciones neurológicas. La hiperosmolaridad plasmática efectiva es, para algunos autores, el factor más importante en la génesis de las manifestaciones neurológicas del coma hiperosmolar. Sin embargo, en la bibliografía no existe una buena correlación entre la osmolaridad y los cambios neurológicos. En ciertos casos se ha advertido una mejoría del estado neurológico cuando la osmolaridad aumenta, y en otros se ha comprobado un deterioro neurológico cuando la osmolaridad baja. La hiperosmolaridad no parece, en fin, ser el factor fundamental que justifique las manifestaciones neurológicas del coma.

Por definición, la glucemia está elevada en el coma hiperosmolar. Se ha demostrado, sin embargo, una diferencia importante entre la tasa de glucosa en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo (LCR), pero existe una isotonicidad entre ambos compartimientos. Carroll y Arieff observaron en 21 casos de coma hiperosmolar una osmolaridad media de 389 mOsm/Kg agua en plasma y en LCR. La concentración media de glucosa era de 1.173 mg % en el plasma y de 526 mg % en LCR; la concentración media de sodio era de 150 mEq/l y de 157 mEq/l, respectivamente. La diferencia osmótica generada por la glucosa entre el plasma y el LCR era de + 36 mOsm, mientras que la diferencia similar generada por el sodio era de -34 mOsm. Estos resultados sugieren que la isotonicidad entre LCR y plasma está dada por un aumento del sodio en el LCR.

A la luz de estas observaciones, se ha propuesto el siguiente mecanismo: la hiperglucemia intensa se acompaña de diuresis osmótica con pérdida de sodio. A fin de mantener la isotonicidad del cerebro, de la sangre y del LCR, el sodio intracelular cerebral se moviliza hacia el espacio extracelular, y la concentración de sodio del LCR se eleva más que la del plasma. El sodio intracelular es reemplazado por potasio para mantener un equilibrio osmótico. Los cambios de potencial de la membrana celular, secundarios a la salida de sodio y a la entrada de potasio, podrían explicar la disfunción cerebral. Es posible, por lo tanto, que las modificaciones iónicas neuronales desempeñen un papel más importante que la hiperosmolaridad, la hipernatremia o la hiperglucemia en las manifestaciones neurológicas del coma hiperosmolar.

FACTORES PRECIPITANTES

Aproximadamente en el 50% de los casos se pueden identificar factores precipitantes (Tabla 1).

Tabla 1. Condiciones asociadas con coma hiperosmolar

<i>Infección</i>	<i>Enfermedades coexistentes</i>
Neumonía	Insuficiencia renal
Infección del tracto urinario	Obstrucción intestinal
Sepsis	Pancreatitis aguda
<i>Medicaciones</i>	Diálisis peritoneal
Diuréticos: tiazidas, diuréticos de asa	Accidente cerebrovascular
Beta bloqueantes	Neurocirugía
Cimetidina	<i>Enfermedades endocrinas</i>
Bloqueantes cálcicos	Tirotoxicosis
Fenitoina	Exceso de glucocorticoides
Clorpromacina, olanzapina, risperidona	Acromegalia
Nutrición parenteral total	Diabetes mellitus no diagnosticada
Inmunosupresores	Omisión de medicación para diabetes
<i>Otros</i>	
Golpe de calor, hipotermia	
Quemaduras extensas	
Postoperatorio: ortopédico, cardiaco	

CUADRO CLÍNICO

La edad media de los pacientes oscila entre los 40 y los 50 años. Este síndrome es raro en los niños y en los adultos jóvenes. Alrededor de dos tercios no presentan historia anterior de diabetes. En los diabéticos, se trata por lo común de una diabetes del adulto, fácilmente controlable. Por excepción existen episodios previos de cetoacidosis.

En el 50% de los casos se puede encontrar una causa desencadenante, como una infección aguda, una pancreatitis o la ingestión de drogas. En otros, la aparición del síndrome es insidiosa y se manifiesta por polidipsia, poliuria y deshidratación creciente.

Signos neurológicos

La letargia y los trastornos del sensorio son comunes, pero el coma es poco frecuente (menos del 10%). Cuando está presente, habitualmente se asocia con una marcada hipertonicidad y raramente aparece, excepto que la osmolaridad efectiva supere los 350 mOsm/Kg agua. En la mayoría de los casos, el aumento de la osmolaridad se asocia más con un aumento del sodio sérico que con la hiperglucemia. Otros desórdenes del sensorio incluyen alucinaciones, letargia y trastornos psicóticos.

Los cambios neurológicos focales, aunque raros en el coma cetoacidótico, pueden ser comunes en pacientes con síndrome hiperglucémico hiperosmolar, ocurriendo habitualmente en áreas de insuficiencia cerebrovascular. Los mismos incluyen hemianopsia, hemiparesia,



hemianestesia, signo de Babinski, etc. Los pacientes habitualmente son admitidos con diagnóstico de accidente cerebrovascular, pero los cambios neurológicos focales remiten completamente luego de la corrección de la hiperglucemia.

Las convulsiones pueden estar presentes hasta en el 25% de los casos, pudiendo ser focales o generalizadas, y con frecuencia de características atípicas: convulsiones ante los cambios de posición, inducidas por estímulos visuales o de localización occipital. La terapéutica adecuada es la corrección de la hiperosmolaridad y rara vez se requiere el empleo de drogas anticonvulsivantes.

Signos de deshidratación

La deshidratación, responsable directa del coma hiperosmolar, domina el cuadro clínico. Se hace evidente por la persistencia del pliegue cutáneo, la hipotonía de los globos oculares y la sequedad de la mucosa bucal. La tensión arterial disminuye y aparece oliguria. La pérdida de peso es el signo más fiel de deshidratación global.

La ausencia de cetosis explica la falta de respiración de Kussmaul y de aliento cetónico.

LABORATORIO

Hiperglucemia. El aumento notable de las cifras de glucemia define el coma hiperosmolar, refiriéndose habitualmente valores por encima de 600 mg/dl.

Hipernatremia. Si bien se asocia generalmente al coma hiperosmolar, no es excepcional encontrar cifras de sodio normal o aun bajas. Para obtener el valor real de sodio sérico se debe aumentar el valor obtenido en 1,6 mEq/l por cada 100 mg/dl de aumento de la glucosa sérica.

Hiperosmolaridad. Ya se citó que en el coma hiperosmolar la osmolaridad plasmática supera los 340 mOsm/kg. La osmolaridad sérica normal oscila entre 275 y 295 mOsm/Kg. En el coma hiperosmolar, la hiperosmolaridad es mixta, por hiperglucemia y por hipernatremia.

Azoemia. Los aumentos en las cifras de nitrógeno no proteico se explican por la deshidratación, el hipercatabolismo con gluconeogénesis y en algunos casos por la presencia de insuficiencia renal.

Acidosis. La hipertonicidad de los fluidos orgánicos puede causar trastornos en el metabolismo celular, los cuales determinan la formación y liberación de grandes cantidades de ión hidrógeno bajo la forma de ácido láctico y ello produce una acidosis metabólica extracelular. El mecanismo por el cual la hipertonicidad altera el metabolismo celular no se conoce con exactitud. La acidosis agrava considerablemente el pronóstico del coma hiperosmolar.

Orina. Los hallazgos consisten en glucosuria intensa, escasa natriuresis y potasuria normal o elevada. Esta fórmula electrolítica de la orina es la patente de la deshidratación.



COMPLICACIONES

En los pacientes con evolución favorable, el proceso es totalmente reversible y debe destacarse la poca gravedad de la diabetes una vez superado el coma. A pesar de ello, se han descrito una serie de complicaciones asociadas con esta patología (Tabla 2).

Tabla 2. Complicaciones del síndrome hiperglucémico hiperosmolar

Resultantes de la patología por sí

- Muerte o daño neurológico permanente por deshidratación cerebral
- Rabdomiólisis
- ACV o infarto de miocardio por la hipotensión o el shock
- Tromboembolismo por la hemoconcentración
- Coagulación intravascular diseminada
- Estasis gástrica y/o íleo
- Cuadriplejía metabólica

Resultantes del tratamiento

- Edema cerebral por reducción rápida del azúcar en sangre y o de la osmolaridad
- Hipotensión por administración inadecuada de fluidos
- Insuficiencia cardíaca por excesiva o rápida administración de fluidos, en particular en ancianos
- Hipoglucemia por empleo excesivo de insulina
- Hipocalemia por administración inadecuada de potasio
- Hipofosfatemia por inadecuada repleción de fósforo

MORTALIDAD

Si bien la mortalidad informada del síndrome hiperglucémico hiperosmolar alcanzó al 60%, en el curso de los últimos 15 años ha descendido al 10 al 16%. La hiperosmolaridad extrema se acompaña de una mayor mortalidad, lo cual se atribuye en particular a la hipernatremia asociada, más que a la hiperglucemia por sí misma.

La causa de la muerte en el síndrome hiperglucémico hiperosmolar difiere entre los pacientes que mueren dentro de las 72 horas de la presentación (mortalidad precoz) y aquellos que mueren luego de las 72 horas (mortalidad tardía). La mortalidad precoz, que es mucho más común que la tardía, habitualmente es debida a shock progresivo, infección, o a la enfermedad de base. La mortalidad tardía es más probable que se produzca por fenómenos tromboembólicos o por los efectos del tratamiento.

TRATAMIENTO

Objetivos del tratamiento

Los objetivos de la terapéutica del síndrome hiperglucémico hiperosmolar se han agrupado en tres etapas. El tratamiento inicial está destinado a replecionar el espacio intravascular. El riesgo mayor en estos pacientes es la hipovolemia con shock progresivo y el tromboembolismo, siendo esencial para asegurar la supervivencia la rápida expansión de volumen. La segunda etapa del tratamiento, habitualmente comenzando entre 12 y 24 horas luego de la iniciación de la terapéutica, incluye el tratamiento de la enfermedad precipitante, la restauración de la osmolaridad, la corrección del desbalance ácido base y la restauración electrolítica inicial. La restauración completa de los electrolitos, magnesio y fósforo, que constituye la tercera etapa del tratamiento, puede llevar una a dos semanas.

A. Administración de fluidos

1. Excepto en presencia de evidencias de sobrecarga de fluidos, se deben administrar uno a dos litros de líquido en las primeras dos horas; un total de aproximadamente la mitad del déficit de fluidos estimado (en general entre 8 y 9 litros) en las primeras 12 horas; y el resto en las subsecuentes 24 horas. El reemplazo debe estar basado en parte en la respuesta clínica. Los pacientes ancianos y aquellos con enfermedad cardíaca o insuficiencia renal deben ser tratados más cautelosamente.

2. En general, los primeros dos litros de fluidos deben ser solución salina al 0,9%. En los pacientes con hipertonicidad extrema e inestabilidad hemodinámica, se puede justificar el empleo de solución al 0,45% desde el inicio. Si existe hipotensión severa que no responde a la solución fisiológica, se debe administrar albúmina o incluso sangre entera.

3. Luego del empleo inicial de solución salina al 0,9%, y una vez estabilizada la presión arterial, se debe utilizar solución salina al 0,45% o solución de dextrosa al 5% (dependiendo de la glucemia).

4. A los efectos de evitar la hipoglucemia, se debe administrar solución de dextrosa al 5% cuando los niveles de azúcar en la sangre alcanzan valores de 250-300 mg/dl. Los raros casos de edema cerebral en el coma hiperosmolar se produjeron cuando el nivel de glucosa disminuyó por debajo de 250 mg/dl. La infusión prolongada de glucosa puede resultar en una diuresis osmótica persistente y dificultar la corrección de la deshidratación y de la hiperglucemia.

B. Administración de insulina cristalina

1. La administración de insulina se debe realizar luego de la administración de fluidos. La administración de insulina antes de la terapéutica con fluidos puede determinar el pasaje de dos a tres litros de fluidos desde el compartimento extracelular al intracelular, potenciando la hipovolemia, el shock y el riesgo de tromboembolismo. Luego de un bolo intravenoso inicial de 0,1 a 0,2 U de insulina regular por kilogramo de peso, se debe continuar con una infusión constante de 0,1 U/kg por hora. Utilizando este régimen, los niveles de azúcar en sangre descienden aproximadamente 80-100 mg/dl por hora.



2. Si la glucemia no desciende como se desea o incluso si aumenta, la dosis de insulina debe ser duplicada a intervalos de dos horas.

3. Cuando los niveles de azúcar en sangre han disminuido a aproximadamente 250-300 mg/dl, la administración de insulina debe ser suspendida o reducida, dependiendo en parte si se inicia la infusión de glucosa. Debido a que habitualmente no existe una cetosis significativa, la terapéutica con insulina puede ser cambiada de la vía intravenosa a la subcutánea tan pronto como la concentración de glucosa disminuye de 250 mg/dl.

C.- Administración de potasio:

El reemplazo de potasio se basa en sus niveles séricos. Una recomendación habitual es administrar 0, 10, 20, o 30 mEq/hora, respectivamente, si los correspondientes niveles de potasio sérico son >5,0, entre 4,0 y 5,0, entre 3,0 y 4,0 o <3,0 mEq/l, respectivamente. En general, no es necesario administrar más de 40 mEq de potasio como sal de fosfato para corregir el déficit de este último.

D. Si es posible, tratar las condiciones precipitantes o condicionantes, en particular las de origen infeccioso.

E. Debido al riesgo de trombosis, es altamente recomendable utilizar heparina de bajo peso molecular, en dosis de 5.000 a 7.500 U cada 12 horas por vía subcutánea.

F. Se deben emplear las medidas habituales de soporte de los pacientes en coma, en caso de estar presente, incluyendo la colocación de sonda nasogástrica y eventual intubación endotraqueal y asistencia respiratoria mecánica, en caso de estimarse necesario.

G.- Realizar control hemodinámico cuando el paciente persiste hipotenso luego del reemplazo inicial de fluidos o si existe patología cardiovascular severa.

H.- El seguimiento de laboratorio debe ser similar al indicado en el capítulo de “Coma diabético cetoacidótico”.

BIBLIOGRAFIA

Allione A., Quadri R., Lo Cigno D.: Reversible quadriplegia and nonketotic hyperosmolar coma. *Diabetes Care* 27:1239-2004

American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 27:(Suppl 1):S94-2004

Arieff A., Carroll H.: Hyperosmolar nonketotic coma with hyperglycemia. *Medicine* 51:73-1972

Bivins B., Hyde G., Sachatello C.: Physiopathology and management of hyperosmolar hyperglycemic nonketotic dehydration. *Surg Gyn Obst* 154:534-1982



Brenner W., Lansky Z., Engelman R.: Hyperosmolar coma in surgical patients: an iatrogenic disease of increasing incidence. *Ann Surg* 178:651-1973

Brenner Z.: Management of hyperglycemic emergencies. *AACN Clinical Issues* 17:56-2006

Christiansen C., Toft P., Jorgensen H.: Hyperglycaemia and mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 30:1685-2004

Duprey J., Lubetzki J.: Diabete non acidocetotique: carence en insuline ou resistance a l'insuline. *Rev Medecine* 3:73-1978

Fulop M., Rosenblatt A., Kreitzer S.: Hyerosmolar nature of diabetic coma. *Diabetes* 24:594-1975

Gaglia J., Wyckoof J., Abrahamson M.: Acute hyperglycemic crisis in the elderly. *Med Clin North Am* 33:1063-2004

Greenwood R., Traisman H., Steiner M.: Nonketotic hyperglycemic coma in infancy. *Illinois Med J* 144: 1-1973

Loeb J.: The hyperosmolar state. *N Engl J Med* 290:1184-1974

Lorber D.: Nonketotic hypertonicity in diabetes mellitus. *Med Clin North Amer* 79:39-1995

Lubetzki J., Warnet A.: Encephalopathies metaboliques chez les diabetiques. *Rev Practicien* 27:1237-1977

Martinez Pellus A., Meseguer Frutos J.: Situaciones hyperosmolares hyperglucémicas sin cetosis en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Clin Española* 155:37-1979

Morin C., Bernier J.: Coma par hyperosmolarite. *L'Union Med Canada* 105:1174-1976

Oster J., Kopyt N., Kleeman C.: Diabetes acidosis and coma. En: Narins R (Edit.): Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism (5^a Edit.) Mc Grow Hill New York 1994

Revert L., Botey A.: Coma hiperglucémico hyperosmolar sin cetosis. *Medicina Clinica* 61: 387-1973

Trence D., Hirsch I.: Hyperglycemic crises in diabetes mellitus type 2. *Endocr and Met Clin of N Amer* 30:817-2001

Uribarri J., Carroll H.: Neurologic manifestations of diabetic coma. En: Arieff A., Greggs R.: Metabolic brain dysfunction in systemic disorders. Little Brown and Co, New York 1992

Wachtel T., Silliman R., Lamberton P.: Predisposing factors for the diabetic hyperosmolar state. *Arch Intern Med* 147:499-1987