

Guía para el manejo inicial de la cetoacidosis diabética en niños y adolescentes

Camila Céspedes*
Miguel A. Otálora**
Silvia C. Alfonso**
Claudia Granados***

- * Endocrinóloga pediatra Hospital Universitario San Ignacio. Docente de pediatría. Departamento de pediatría. Pontificia Universidad Javeriana. Para correspondencia y reimpresos: ccespedes@javeriana.edu.co
- ** Residentes de tercer año del programa de pediatría. Pontificia Universidad Javeriana.
- *** Pediatra Hospital Universitario San Ignacio, Docente de pediatría. Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana.

RESUMEN

Introducción. La cetoacidosis diabética usualmente se presenta por un estado de hiperglucemia crónico o mal manejado en pacientes con una diabetes incipiente o en pacientes diabéticos mal controlados. Dado que la morbimortalidad está relacionada no solamente con la gravedad de las alteraciones ácido-base y de electrolitos sino con el manejo adecuado que de ella se haga, el tener unos parámetros claros para las diferentes intervenciones es fundamental para el éxito del tratamiento. **Materiales y métodos.** Para la realización de esta guía se revisaron las publicaciones sobre cetoacidosis diabética (CAD) y su manejo en Medline entre los años 1998 y 2002. **Resultados.** En su redacción, luego de realizar una definición y un repaso sobre su fisiopatología, se plantearon preguntas clínicas de interés y con base en estos artículos resumimos lo que como respuesta a cada una de éstas se podía dar. **Conclusiones.** Junto con cada respuesta y su revisión se da una conclusión sobre lo hallado en esta revisión como primera parte de una guía de manejo que se base, en una segunda etapa, en la evidencia.

Palabras clave: cetoacidosis diabética (CAD), osmolaridad, hiperglucemia, insulino-terapia, hidratación.

ABSTRACT

Introduction: diabetic ketoacidosis (DKA) is a clinical condition usually related to chronic hyperglycemia. It can be the first manifestation of diabetes or it can be present in diabetic patients with bad control. Severity of DKA is related not only to the degree of pH alterations and the hydroelectrolyte disturbances but also to the initial treatment. Adequate management is necessary to successful of therapy. **Materials and Methods:** We reviewed articles listed in Medline, published between 1998 and 2002. **Results:** First of all, there is a definition of DKA and a review of its physiopathology. Finally, we chose practical clinical questions to give answer to, based in the articles we found. **Conclusions:** There is a conclusion right after each question. This is the first part of a review that will end in an evidence based guide.

Key words: diabetic ketoacidosis (DKA), osmolarity, hyperglycemia, insulin, hydration.

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) se identifica aproximadamente en 35% a 40% de los niños y adolescentes en el momento del diagnóstico de la *diabetes mellitus* tipo 1, aunque los adolescentes y adultos jóvenes con diabetes no de tipo 1 (por ejemplo, MODY) pueden presentarse también con CAD en el momento del diagnóstico[1]. La incidencia anual de la CAD estimada en estudios de población varía de 4,6 a 8 episodios por 1.000 pacientes con diabetes[3]. La mortalidad para esta enfermedad varía de 2% hasta 4%; la morbilidad asociada con CAD se relaciona con la gravedad de las alteraciones ácido-base y de los electrolitos, las cuales pueden terminar en coma y muerte si no se tratan.

Las personas jóvenes con diabetes tipo 1 tienen tres veces más riesgo de morir en la infancia que la población general. El edema cerebral es la principal causa de mortalidad. La mortalidad parece incrementarse en los pacientes con su primera presentación, si tienen una historia larga de síntomas previos a su ingreso y durante las primeras 24 horas del tratamiento[5].

Dado lo crítico del adecuado manejo de esta patología, consideramos importante intentar resumir los lineamientos generales para constituir una guía para su diagnóstico precoz, su tratamiento y la disminución de su morbimortalidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de esta guía, se revisaron las publicaciones sobre CAD y su manejo en Medline entre los años 1998 y 2002.

En la primera parte realizamos una definición, una revisión de la fisiopatología y finalmente, identificamos preguntas clínicas de interés para resumir lo que sobre cada una de estas preguntas encontramos en la literatura y con base en ello sacamos las diferentes conclusiones. Las preguntas de interés en la cetoacidosis diabética fueron seis, sobre los siguientes tópicos:

- Factores desencadenantes
- Manifestaciones clínicas
- Hallazgos de laboratorio
- Tratamiento
- Monitorización paraclínica durante el tratamiento y
- Complicaciones.

DEFINICIÓN

La cetoacidosis es el estado de descompensación metabólica grave manifestada por la sobreproducción de cuerpos cetónicos y cetoácidos que se desplazan al torrente sanguíneo y resultan en acidosis metabólica. La cetosis y la acidosis contribuyen a producir alteraciones hidroelectrolíticas, vómito y deshidratación[1].

La CAD está usualmente, pero no invariablemente, asociada con hiperglucemia. Este fenómeno puede ocurrir durante el embarazo, en pacientes que se presentan luego de ser parcialmente tratados con dosis insuficientes de insulina o manejados sólo con hidratación y en pacientes con vómitos prolongados y ninguna o poca ingestión de carbohidratos por un período largo de tiempo antes de consultar, sin diagnóstico de diabetes.

Sus características principales son cetonemia, cetonuria, acidosis metabólica y deshidratación. La hiperglucemia puede ser relativamente leve y no tan pronunciada como en el síndrome de coma hiperosmolar no cetósico visto en pacientes con diabetes tipo 2.

La CAD se diagnostica cuando hay hiperglucemia mayor de 250 mg/dl, cuerpos cetónicos positivos en suero y más de 3+ en orina, acidosis metabólica con pH menor de 7,35 y una concentración de HCO_3 menor de 15 mEq/l[3,8].

El diagnóstico diferencial se hace con intoxicaciones con salicilatos y alcohol, síndrome de Reye, errores innatos del metabolismo, estados sépticos, meningoencefalitis y coma hipoglucémico. La sospecha de estos desórdenes se debe tener principalmente en pacientes que se presentan con cetoacidosis sin hiperglucemia o en un sujeto sin diagnóstico conocido de diabetes. Por otra parte, la presencia de acidosis sin cetosis o cetonuria, aún en un paciente con diabetes

conocida, debe poner en consideración otras causas de acidosis, como acidosis láctica o intoxicación por etanol[1].

FISIOPATOLOGÍA

Aspectos bioquímicos

Cetogénesis

El proceso se inicia por la combinación de una severa hipoinsulinemia y un exceso de hormonas contrarreguladoras, en particular catecolaminas, cuya secreción está aumentada por la enfermedad concurrente y por el estrés fisiológico ocasionado por la deficiencia insulínica. Ambos factores incrementan la actividad de la lipasa, una enzima muy sensible a la insulina, la cual induce un aumento de la lipólisis, es decir, la ruptura de los triglicéridos del tejido adiposo. En consecuencia, aumentan los niveles de ácidos grasos no esterificados en la circulación[9]. Simultáneamente, la reacción inversa (esterificación de los ácidos grasos con glicerol) es inhibida debido a la insuficiencia insulínica o a la resistencia a la insulina.

Los ácidos grasos no esterificados son el principal sustrato de la cetogénesis hepática, la cual aumenta al llegar por vía portal un mayor número de ácidos grasos. Por reacción con la coenzima A, los ácidos grasos son transformados en acilCoA-derivados y transportados activamente dentro de las mitocondrias mediante un transportador a partir de la carnitina. Una vez en la mitocondria, los acilCoA-derivados de los ácidos grasos experimentan una betaoxidación a acetil-CoA, el cual en condiciones normales es oxidado completamente en el ciclo tricarboxílico o utilizado en la síntesis de lípidos. En la CAD, la gran cantidad de derivados de acil-CoA que entran en la mitocondria saturan la vía metabólica normal, por lo que muchos de ellos son parcialmente oxidados a acetoacetato y 3 betahidroxibutirato, que constituyen los llamados cuerpos cetónicos. El acetoacetato se decarboxila espontáneamente a acetona, sustancia que se encuentra en grandes concentraciones y cuyo olor característico es fácilmente detectable al eliminarse en la respiración.

La acidosis en la CAD se debe al exceso del acetoacetato y del 3 betahidroxibutirato. El ion hidrógeno de estos ácidos neutraliza el bicarbonato, lo que ocasiona su disminución en el suero y la disminución del pH. Sin embargo, como también intervienen en este proceso otros tampones del organismo, la disminución del bicarbonato observada sólo constituye una parte de la pérdida de la capacidad de neutralización.

En la mayoría de los tejidos (excepto el hígado) existe un sistema enzimático capaz de utilizar los cuerpos cetónicos. En la reacción se generan iones bicarbonato que contrarrestan, en parte, la acidosis producida por la acumulación de ácidos

grasos. Otra parte de los cuerpos cetónicos es eliminada a través de los pulmones o en la orina. En la figura 1 se puede observar un esquema de la cetogénesis.

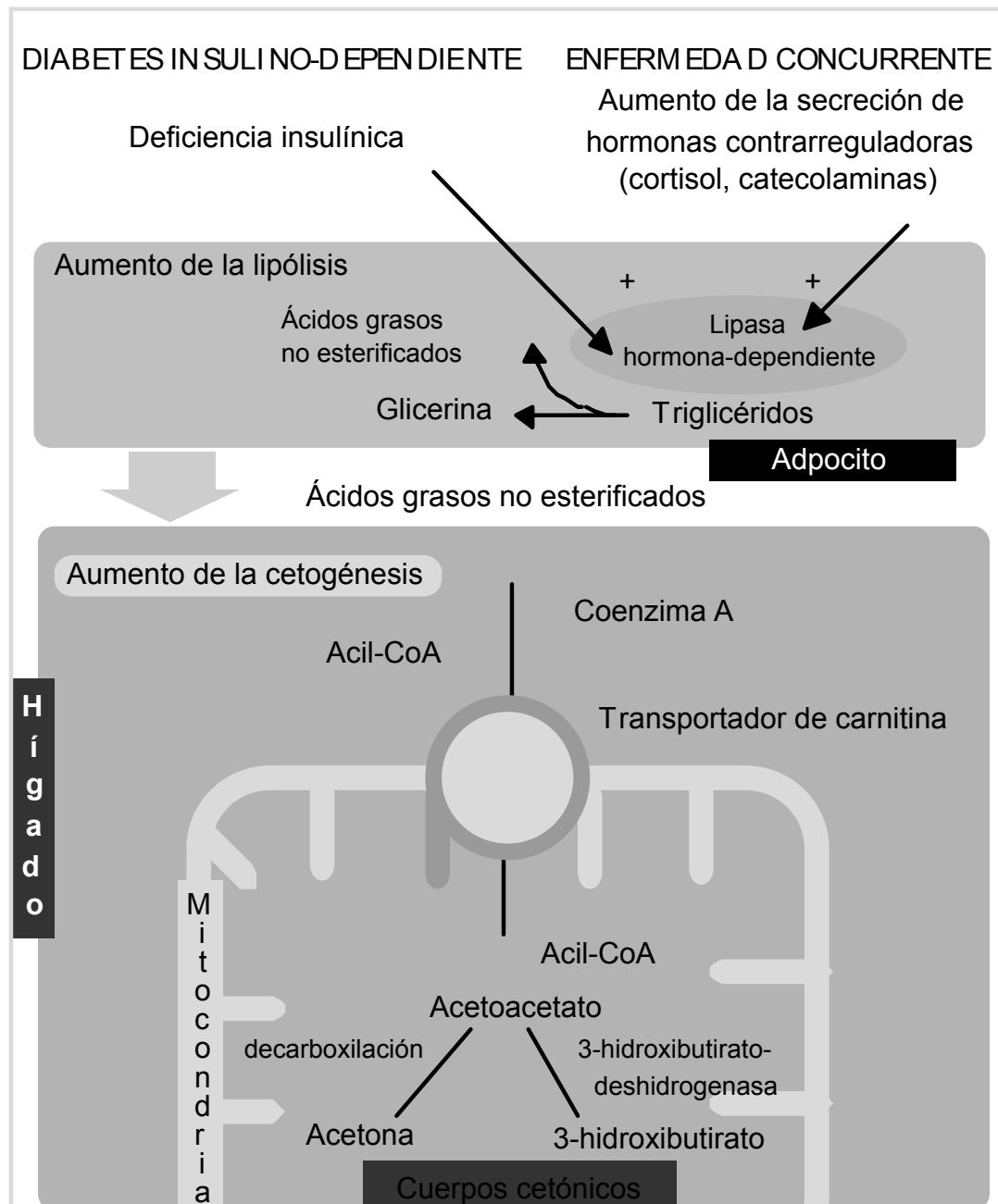


Figura 1. Cetogénesis

Depleción de fluidos y electrolitos

La hiperglucemia produce una diuresis osmótica cuando se alcanza el umbral renal para la glucosa, que produce deshidratación y pérdida de electrolitos. La cetonuria tiene los mismos efectos aunque menos pronunciados. Tanto en la CAD como en el síndrome hiperglucémico hiperosmolar se observan pérdidas aumentadas de agua y de iones.

La hiperventilación, la sudoración, la fiebre en el caso de infecciones, y los vómitos pueden empeorar la pérdida de fluidos y electrolitos. El aumento de la osmolalidad plasmática ocasiona, a su vez, una pérdida de agua intracelular. La reducción del volumen plasmático reduce el flujo renal, con lo que también se reduce la capacidad del riñón para filtrar la glucosa y los cuerpos cetónicos.

El mayor número de iones H^+ en el plasma induce un flujo de los mismos hacia el interior de las células, en las que desplaza los iones K^+ que son eliminados. De esta manera, aun cuando los niveles de potasio en plasma de sujetos con cetoacidosis pueden ser normales, o incluso elevados, puede existir una considerable depleción tisular de potasio. La depleción de fosfatos es también una característica de la CAD. La deficiencia en fosfatos va asociada con la reducción de los niveles de 2,3-difosfoglicerato en los hematíes, reducción que afecta a la capacidad de intercambio del oxígeno de la oxihemoglobina. Se produce un aporte de oxígeno menor a los tejidos, aunque este efecto adverso es parcialmente compensado por los efectos de la acidemia sobre la disociación de la oxihemoglobina.

Otros iones que también disminuyen son el Mg^{++} y el cloruro.

Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico básico es una reducción o ausencia en la concentración neta efectiva de insulina circulante, asociada con una elevación concomitante de hormonas contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento). Por tanto, se trata de una manifestación extrema del deterioro en el metabolismo de los carbohidratos que puede ocurrir en la diabetes[3].

En general, las alteraciones metabólicas de la CAD se derivan de:

- a. Los efectos de la deficiencia de insulina (por insuficiencia o por insulinoresistencia) y la elevación de las hormonas contrarreguladoras en el hígado y el tejido adiposo.
- b. La diuresis osmótica inducida por la hiperglucemia en el riñón.

En particular, la secreción excesiva de catecolaminas que tiene lugar cuando hay alguna enfermedad concurrente que puede suprimir la secreción de insulina y ocasionar la aparición de cetoacidosis. A medida que la hiperglucemia y la cetoacidosis se establecen, la acidosis y la deshidratación estimulan la secreción de catecolaminas y de cortisol, entrando en un ciclo de retroalimentación que empeora la situación de descompensación. La CAD se inicia por una superproducción hepática de glucosa y de cuerpos cetónicos.

La hiperglucemia aumenta la osmolalidad extracelular y crea un gradiente osmótico para el movimiento de agua desde el compartimiento intracelular hasta el extracelular. Este movimiento de agua hacia el compartimiento extracelular puede ocasionar una modesta hiponatremia que, en la CAD puede ser de 1,6 a 1,8 mEq por CAD a 100 mg/dl de aumento de la glucemia[8].

La expansión temporal de agua en el compartimiento extracelular observada al comienzo de la cetoacidosis induce un aumento de la filtración glomerular. La glucosuria causa una diuresis osmótica con pérdidas de Na^+ , potasio (K^+), magnesio (Mg^{+2}) y fosfatos como se mencionó con anterioridad. La orina pasa a contener entre 70 a 80 mEq/l de cationes, la mayoría de los cuales son Na^+ y K^+ .

Las concentraciones de cuerpos cetónicos aumentan hasta 200-300 veces. Los cuerpos cetónicos son ácidos orgánicos fuertes que se disocian completamente al pH fisiológico y generan iones hidrógeno en grandes cantidades que superan la capacidad de tampón fisiológica y reducen el pH. En la figura 2 se muestra la fisiopatología de la diabetes tipo 1 y los eventos que llevan a las manifestaciones de la CAD.

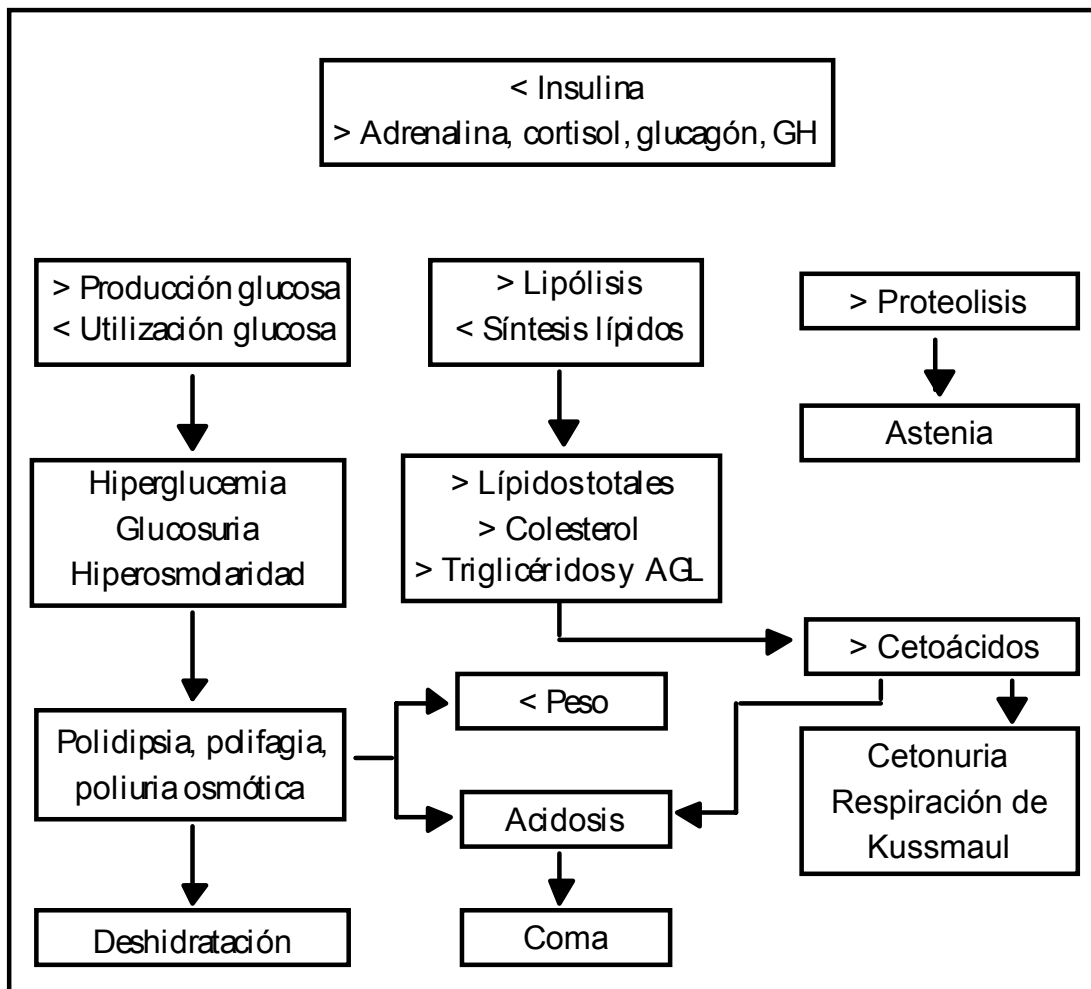


Figura 2. Fisiopatología de la cetoacidosis diabética.

La acidosis no corregida severa ($\text{pH} < 7.0$) puede tener un efecto inotrópico negativo sobre el músculo cardíaco, lo cual puede ocasionar o exacerbar hipotensión por vasodilatación periférica y, en casos extremos, arritmias ventriculares.

También puede producir depresión respiratoria, lo que disminuye la eliminación del dióxido de carbono y reduce aún más el pH.

FACTORES DESENCADENANTES

Decisión 1: establecer los factores que puedan precipitar la presentación de una CAD.

Conclusión: los factores descritos como desencadenantes de una CAD se enumeran en la tabla 1. En pacientes diabéticos conocidos es una condición que excepcionalmente se debiera presentar y que requiere una intervención multidisciplinaria prioritaria.

Los factores precipitantes más comunes de CAD son infección (neumonía e infecciones urinarias 30%-40% de los casos, gastroenteritis, influenza, otitis media, meningitis, apendicitis y sepsis), omisión o dosificación inadecuada de insulina, diabetes diagnosticada *de novo*, pancreatitis, trauma y estrés psicológico o emocional; una lista de las causas más frecuentes se muestra en la tabla 1[1,2,3,10].

Tabla 1
Factores precipitantes de cetoacidosis diabética

Enfermedades agudas
<ol style="list-style-type: none">1. Infecciones (32 al 60%)<ul style="list-style-type: none">• Neumonía• Infecciones del tracto urinario• Sepsis• Pancreatitis aguda2. Diabetes de reciente diagnóstico (20-25%)3. Omisión de la insulina (15-20%)4. Otras enfermedades
Fármacos
<ul style="list-style-type: none">• Clozapina, cocaína, litio.

Excepto en los pacientes que se presentan con CAD en el momento del diagnóstico, la CAD grave es una condición altamente prevenible y los episodios recurrentes de CAD son probablemente una manifestación de falta de adherencia a comportamientos apropiados de autocuidado. Cuando se presenta CAD recurrente, se requieren evaluaciones e intervenciones psicológicas y psiquiátricas intensivas, con atención particularmente en la detección de un desorden de la alimentación[1].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Decisión 2: describir las manifestaciones clínicas que hagan sospechar una CAD en niños menores de 15 años.

Conclusión: las manifestaciones clínicas de la CAD en niños son diversas y variadas y, con excepción del estado de conciencia, no se correlacionan necesariamente con el grado de gravedad.

Frecuentemente, los signos clínicos y los síntomas de la CAD en niños no se correlacionan con la gravedad de la acidosis y la deshidratación; por tanto, los niños que consultan y en quienes se sospecha una CAD deben ser considerados como críticamente enfermos hasta que la evaluación completa pruebe lo contrario. Los signos clásicos de la CAD incluyen hiperglucemia (poliuria, polidipsia, nicturia), acidosis (hiperventilación, dolor abdominal) y deshidratación[1]. Esta última se observa con mucosas secas, ausencia de lágrimas, pobre turgencia de la piel, pérdida aguda de peso y pobre perfusión. Se puede notar un olor dulce del aliento como resultado de la cetosis. El dolor abdominal puede confundirse con gastroenteritis o un cuadro quirúrgico; también puede presentarse como un cuadro de íleo. Sin embargo, como se mencionó, una de estas patologías pueden ser los desencadenantes del cuadro de CAD; por tanto, si existe la sospecha clínica de cualquiera de ellas se deben agotar las medidas para descartarlas.

Además, se puede presentar sed extrema, taquicardia, náuseas, vómito, hipotensión, debilidad, anorexia, deshidratación, piel seca y caliente, alteraciones visuales, hiperventilación (respiración de Kussmaul), somnolencia, hipotermia, hiporreflexia y deterioro de la conciencia. La fiebre es rara, pero si está presente puede ser causa de una infección subyacente[1].

El choque y el coma no son frecuentes en niños con CAD a menos que sea inusualmente prolongada o grave o que desarrollen edema cerebral. La deshidratación asociada con CAD puede acompañarse de hipotensión ortostática[1].

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Decisión 3: describir los hallazgos paraclínicos en pacientes con CAD.

Conclusión: existen hallazgos de laboratorio que se utilizan como criterios diagnósticos de CAD. Igualmente, existe una tabla empírica publicada en la referencia 4 con base en estos hallazgos y al cuadro neurológico que pretende clasificar el grado de severidad de la CAD.

Los criterios diagnósticos más ampliamente utilizados para CAD son: glucosa sanguínea > 250 mg/dl, pH arterial < 7,3, bicarbonato sérico <15 mEq/l y un grado moderado de cetonemia y/o cetonuria[3,8].

En la tabla 3 se enumeran los valores esperados de laboratorio según la gravedad de la CAD. En general, algunos de los datos que podemos encontrar son los siguientes[1]:

- Acidosis metabólica (bicarbonato, pCO₂ y pH bajos)
- Cetonemia positiva y cetonuria mayor de 3 +
- Anión Gap (tabla 2) elevado por los cuerpos cetónicos (beta-hidroxibutirato y acetoacetato)
- Cetoácidos, lactato
- Hiperglucemia
- Leucocitosis
- Hiponatremia, hipofosfatemia
- Hiperosmolaridad (tabla 2)
- Hiperamilasemia

Se deben obtener además BUN y creatinina. Los gases iniciales deben ser arteriales preferiblemente; los posteriores, pueden ser venosos.

Tabla 2
Fórmulas usadas para hacer cálculos en cetoacidosis diabética

Cálculo	Fórmula
Anión gap (AG)	$\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$
Déficit de agua libre (L)	$0,6 \times \text{peso} \times (1 - 140 / \text{sodio sérico})$
Osmolaridad sérica (mOsm/L)	$2 (\text{Na} + \text{K}) + \text{Gluc}/18 + \text{BUN}/2,8$
Osmolaridad sérica efectiva (mOsm/L)	$2 (\text{Na} + \text{K}) + \text{Gluc}/18$

Si es posible, se deben establecer niveles de betahidroxibutirato, ya que es el principal cuerpo cetónico presente en la CAD. Se deben obtener cultivos bacterianos de orina, sangre y otros tejidos y administrarse el tratamiento antibiótico adecuado si se sospecha infección.

La búsqueda de sepsis puede ser omitida en niños diabéticos conocidos, a menos que la evaluación inicial lo sugiera, debido a que el factor precipitante más común de CAD en este grupo de edad es la no aplicación de la insulina[3].

El recuento de leucocitos puede encontrarse ocasionalmente extremadamente alto (40.000-60.000 células/cm³). Esta leucocitosis en la CAD no necesariamente es un indicador de infección; sin embargo, el recuento de leucocitos tiende a disminuir rápidamente durante el tratamiento y una elevación persistente sugiere la necesidad de considerar un proceso infeccioso[1].

En algunos casos, el diagnóstico de CAD puede confundirse por la presencia de otras alteraciones ácido-base. El pH arterial puede estar normal o incluso aumentado, dependiendo del grado de compensación respiratoria y la presencia de alcalosis metabólica por vómitos frecuentes o el uso de diuréticos. De igual forma, los niveles de glucosa sérica pueden estar normales o mínimamente aumentados en el 15% de los pacientes con CAD (<300 mg/dl), como en los pacientes que están recibiendo insulina. Asimismo, puede haber una amplia variación en el tipo de acidosis metabólica; se ha reportado que 46% de los pacientes admitidos por CAD tienen acidosis con anión gap alto, 43% tienen acidosis mixta e hiperclorémica y 11% tienen sólo acidosis metabólica hiperclorémica[3].

Las concentraciones séricas de sodio al ingreso se encuentran usualmente bajas debido al flujo osmótico de agua del espacio intracelular al extracelular en la presencia de hiperglucemia. Para evaluar la gravedad de los déficit de sodio y agua, el sodio sérico se puede corregir añadiendo 1,6 mEq al sodio sérico medido por cada 100 mg/dl de glucosa por encima de 100 mg/dl. La concentración sérica de potasio al ingreso se encuentra usualmente elevada debido al paso del potasio del espacio intracelular al extracelular causado por la acidemia, la deficiencia de insulina y la hipertonidad. Los niveles de fosfato al ingreso pueden estar elevados pese a la depleción total de fosfato corporal[3].

Puede ser útil clasificar la gravedad de la CAD de acuerdo con la presentación clínica y los resultados de laboratorio[1,2] (tabla 3). Cualquier persona diabética conocida con hiperglucemia acompañada con cetonuria importante persistente durante más de 24 horas, debe considerarse como CAD hasta que se demuestre lo contrario. En los casos leves, los cambios propios de la cetoacidosis pueden ser compensados por la reposición oral de líquidos, la capacidad tampón natural de la sangre y los contenidos del líquido extracelular y los mecanismos renales de regulación del estado ácido-básico y de electrolitos; en general, fuera de la hiperglucemia y la cetonuria no se encuentran otros hallazgos de laboratorio y el paciente eventualmente puede ser manejado en la casa. Los casos moderados se presentan cuando la acidosis excede la habilidad del cuerpo para compensar o cuando la compensación no es posible, por ejemplo, cuando no se puede reponer líquido vía oral (vómito persistente), por lo cual aunque pueden no tener otras anormalidades, requieren terapia con líquidos IV para prevenir la progresión de la deshidratación y la acidosis. Podrían ser manejados inicialmente en urgencias y no requerir una hospitalización prolongada. En los casos graves, los mecanismos compensatorios no son suficientes y el paciente puede presentar deterioro importante de su estado

hemodinámico, con dolor abdominal, vómito persistente y acidosis severa, lo cual requiere siempre manejo hospitalario en cuidado intensivo y con monitorización constante[1].

Tabla 3
Parámetros de gravedad de la cetoacidosis diabética

Parámetro	Leve	Moderado	Grave
Déficit de volumen	3-5%	6-10%	10-15%
Signos clínicos			
Perfusión distal	Normal	Normal o ↓	↓
Frecuencia cardíaca	Normal	↑	↑
Presión arterial	Normal	Normal o ↓	Normal o ↓ (puede ser ortostática)
Estado mental	Alerta	Alerta/somnoliento	Estupor/coma
Laboratorio			
HCO ₃ (mEq/L)	Normal	↓(10-20)	↓↓(<10)
pH	Normal	>7,20	<7,20
Glucosa (mg/dl)	300-400	400-600	>600
Na ⁺ corregido	Normal	Normal	Normal o ↑
BUN (mg/dl)	<20	<30	>25
Anión Gap	>10	>12	>12

Aunque se dan rangos de hiperglucemia para cada estado de gravedad, la glucemia puede ser muy variable en la CAD y puede no ser un determinante del grado de gravedad de la enfermedad. La osmolaridad sérica puede correlacionarse con el compromiso del estado mental en la CAD [3].

Variaciones en los valores del laboratorio

Se deben tener algunas precauciones para interpretar los resultados en ciertas situaciones. La hiperlipidemia severa que se ve ocasionalmente en la CAD puede

reducir los niveles séricos de glucosa y sodio de forma ficticia conduciendo a pseudohipo o normoglucemia y pseudohiponatremia, respectivamente, en laboratorios que usan pruebas volumétricas o muestras diluidas con electrodos ion-específicos. La creatinina que se mide por métodos colorimétricos puede encontrarse falsamente elevada como resultado de la interferencia del acetoacetato con el método. La hiperamilasemia que se ve frecuentemente en la CAD, puede ser el resultado de su secreción extrapancreática y debe ser interpretada cuidadosamente como signo de pancreatitis. La utilidad del parcial de orina es únicamente en el diagnóstico inicial de glucosuria y cetonuria y en la detección de una infección urinaria. Para la cuantificación de glucosa o cetonas, este examen no es confiable, debido a que la concentración urinaria de glucosa tiene pobre correlación con los niveles sanguíneos de la misma[3].

TRATAMIENTO

Decisión 4: enumerar las metas que se pretenden alcanzar el instaurar un manejo de la CAD.

Conclusión: se discuten los lineamientos generales de los objetivos del tratamiento y los agentes farmacológicos utilizados en el manejo de esta situación.

Metas terapéuticas

- 1) Mejorar el volumen circulatorio y la perfusión tisular.
- 2) Disminuir los niveles séricos de glucosa y la osmolaridad del plasma a valores normales.
- 3) Disminuir los niveles séricos y urinarios de cetonas a una velocidad constante.
- 4) Corregir los desequilibrios electrolíticos.
- 5) Identificar y tratar los eventos precipitantes.

En la figura 3 se muestra un organigrama con el esquema para el tratamiento de la CAD en niños según lo propuesto por la Asociación Americana de Diabetes[4]; se hacen a continuación algunas aclaraciones.

Líquidos y electrolitos

La reposición de líquidos en la CAD se hace de manera similar a como se realiza en general pero a una velocidad más lenta. El manejo de líquidos debe incluir expansión de volumen, rehidratación y reemplazo de pérdidas concurrentes. El manejo inicial de expansión plasmática con SSN 0,9%, a menos que presente hipernatremia, en tal caso se administrará SS 0.45%[8][9]. Puede requerir 1 ó 2 cargas entre 10-20 ml/kg en 30 a 60 minutos, según sea el estado cardiovascular del paciente el cual se evalúa por la perfusión periférica, la temperatura distal, la tensión arterial y los pulsos[1].

Los líquidos de mantenimiento se deben calcular entre 1.500 y 2.000 ml/m²/día pero pueden ser mayores si hay fiebre o hiperventilación significativa. Los signos clínicos pueden subestimar el grado de deshidratación. Cuando el déficit de fluidos no se conoce confiablemente, se puede asumir un déficit estimado de 10% y usarse como guía inicial para el tratamiento en la CAD grave[1]. La concentración de sodio sérico >140 mEq/l y osmolaridad >330 mOsm/kg de agua están asociados con una deficiencia importante de líquidos[8]. Si la osmolaridad calculada es de 330-360, la rehidratación debe hacerse en 36 horas; en cálculos de osmolaridad mayores de 360, la rehidratación debe hacerse en 48 horas[9].

El tema de la reposición de fluidos en la CAD aún permanece en controversia; un estudio reciente se propuso revisar dos esquemas de hidratación diferentes con el fin de simplificar el manejo de los líquidos en la CAD. El protocolo de hidratación sugerido reduce la cantidad de líquidos administrados y el número de cambio de los mismos, combinado con un aumento en el contenido de sodio de los líquidos: la infusión total de líquidos se administró a 2,5 veces el mantenimiento, independientemente del grado de deshidratación. Los líquidos se disminuyeron a 1-1,5 veces el mantenimiento luego de 24 horas de tratamiento (o antes, al resolverse la acidosis) hasta que las cetonas en orina fueron negativas. En cuanto a la composición de los líquidos IV, recibieron solución salina (SS) 0,675% (3/4 SSN, 115,5 mmol/l Na⁺). La cantidad de cloruro y fosfato de potasio usada dependió de los niveles séricos iniciales de los mismos (usualmente, 40 mmol/l de potasio). Se agregó dextrosa 10% IV cuando la concentración de glucosa disminuyó a 350 mg/dl en <6 horas o 100 mg/dl/h o cuando alcanzó entre 250 y 300 mg/dl; para mantener niveles adecuados de glucosa sérica. De esta forma, se usó entonces un protocolo llamado “de 3 bolsas” (líquidos basales, dextrosa e infusión de insulina). Concluyen que dicho protocolo tiene ventajas por la simplicidad y flexibilidad que podría disminuir la probabilidad de error clínico, la duración de la acidosis metabólica y, consecuentemente, el costo de la terapia. Sin embargo, no se encontraron diferencias en otros desenlaces como la incidencia de edema cerebral[6].

Insulina

Revierte el estado catabólico de proteólisis y lipólisis y suprime la formación de cuerpos cetónicos y cetoácidos. También disminuye la glucosa sanguínea inhibiendo la glucogenólisis y gluconeogénesis y estimula la captación celular de glucosa y su oxidación.

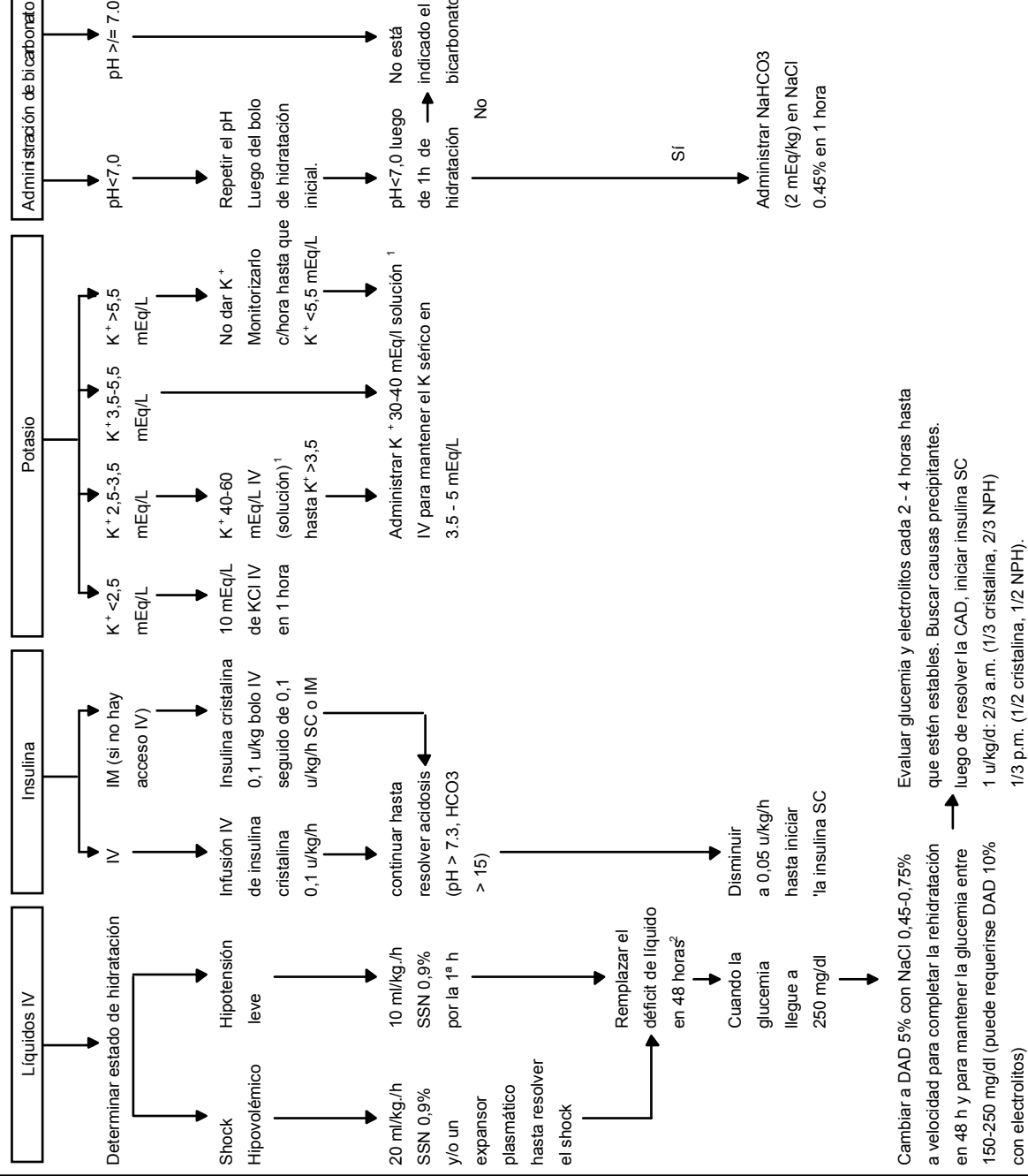
Se hace énfasis en el uso de dosis bajas para evitar la hipoglucemia iatrogénica y otras complicaciones[8]. Una rápida corrección de la hiperglucemia puede incrementar el riesgo de edema cerebral[8]. Sin una adecuada perfusión tisular, la insulina no alcanza los tejidos blancos.

Se puede administrar por vía SC, IM o IV, según la situación clínica (figura 3). En CAD leve a moderada, se puede usar insulina SC aproximadamente 0,25 U/kg cada 3-4 horas de insulina cristalina. Simultáneamente se puede administrar insulina de acción intermedia (NPH, Lente) o de larga acción (ultralenta) a las dosis usuales para el manejo diario; esto con el fin de proveer cubrimiento con insulina más tarde en el día o durante la noche una vez resuelta la CAD. Si se requieren dosis adicionales más tarde durante el día debido a la persistencia de cetosis e hiperglucemia, se podrían dar dosis suplementarias de insulina cristalina o de un análogo.

Para casos graves, la ruta IV es la mejor mediante infusión continua de insulina cristalina inicialmente 0,1 U/kg en bolo, seguida de 0,1 U/kg/hora (algunos no utilizan el bolo debido a que el estado de equilibrio se alcanza en 30 minutos). Se continúa hasta resolver la acidosis y se ha iniciado la terapia SC (figura 3).

Figura 3. Esquema de tratamiento de la CAD. Tomado de: *Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus*. American Diabetes Association. Diabetes Care 2001 Nov; 24(11):1988-1996. **1** La solución de potasio debe ser 1/3 KPO y 2/3 KCl o K acetato. **2** Usualmente 1,5 veces los requerimientos de mantenimiento para 24 h (no exceder 2 veces el mantenimiento) MAO.

Evaluación completa inicial. Iniciar líquidos IV: 10-20 ml/kg, SSN 0,9% en la hora inicial



Evaluar glucemia y electrolitos cada 2 - 4 horas hasta que estén estables. Buscar causas precipitantes. Luego de resolver la CAD, iniciar insulina SC 1 u/kg/d: 2/3 a.m. (1/3 cristalina, 2/3 NPH) 1/3 p.m. (1/2 cristalina, 1/2 NPH).

Cuando la concentración de glucosa sanguínea llegue a 250 mg/dl, se debe suministrar la insulina a 0,05 U/kg/hora[8].

Es prudente antes de iniciar la terapia con insulina determinar la concentración de potasio sérico, ya que algunos pacientes pueden presentar hipocaliemia y al iniciar la terapia con insulina se provocaría una hipocaliemia mayor y, por consiguiente, arritmias cardíacas y muerte[8].

Potasio

Aunque el déficit de potasio sérico típico de la CAD es de 500 a 700 mEq, la mayoría de los pacientes son hipercaliémicos al momento del diagnóstico por los efectos de la insulinopenia, la hiperosmolaridad y la acidemia[8].

La cantidad de potasio que se debe administrar depende de la concentración sérica del mismo como se muestra en la figura 3.

Bicarbonato

En general, el suplemento con bicarbonato no se recomienda para pacientes con CAD porque las concentraciones de bicarbonato plasmático se aumentan al iniciar la terapia con insulina, ya que ésta inhibe la lipólisis, la producción de cetonas y promueve la regeneración de bicarbonato[8].

Sin embargo, algunas autoridades recomiendan su uso con pH menores de 7,0, con el propósito de tratar los efectos hemodinámicos adversos de la acidemia profunda.

Si se usa el bicarbonato, debe ser administrado en SS 0,45% en una hora a una dosis de 2 mEq/kg y luego de una hora de hidratación adecuada.

Fosfato

La diuresis osmótica lleva a un incremento de las pérdidas urinarias de fosfato. Las complicaciones adversas de la hipofosfatemia son poco comunes y ocurren principalmente en pacientes con hipofosfatemias graves menores de 1 mg/dl o de 0,32 mmol/l[8].

Los estudios prospectivos no han indicado beneficios clínicos al reemplazar el fosfato en el tratamiento de la CAD y un reemplazo excesivo de éste puede contribuir a la hipocalcemia y a calcificaciones metastásicas en tejidos blandos[8].

MONITORIZACIÓN PARACLÍNICA DURANTE EL TRATAMIENTO[7]

Decisión 5: describir los exámenes paraclínicos e intervalos de toma durante el monitoreo de los logros alcanzados, una vez instaurada la terapia de manejo de la CAD.

Conclusión: existen parámetros bioquímicos dinámicos que se modifican durante el tratamiento de la CAD. En la referencia 4 aparece un modelo de hoja de seguimiento que podría adaptarse para ser utilizada en nuestros servicios.

- Glucemia: inicial, luego cada hora por glucometría, un nivel >500 mg/dl requiere confirmación por laboratorio.
- Glucosuria: inicial y con cada micción.
- Cetonuria: si hay sonda vesical, horario.
- Sodio y potasio: inicial, luego cada 4-6 horas.
- Estado ácido-base: inicial y luego cada 2 a 4 horas (pH inicial arterial, luego venoso).
- Inicialmente: BUN, creatinina, cuadro hemático, cetonemia; cultivos según sospecha de infección.

COMPLICACIONES

Decisión 6: describir las complicaciones relacionadas con la CAD y su manejo.

Conclusión: existen complicaciones conocidas de la CAD y su tratamiento. Una adecuada monitorización del paciente diabético y de los pacientes durante el manejo de una CAD deberán intentar que éstas disminuyan.

Edema cerebral

Es la complicación más grave del tratamiento de la CAD, en 2% a 3% de los pacientes es clínicamente relevante y puede comprometer la vida. Entre los factores de riesgo para desarrollarlo se encuentran la edad joven y la presentación inicial de la diabetes con CAD, PaCO_2 bajas, altas concentraciones de nitrógeno ureico

plasmático; además, el tratamiento con bicarbonato e incremento de sodio sérico en la terapia, pueden aumentar este riesgo[11].

Típicamente, se presenta como deterioro neurológico agudo 6 a 12 horas después de iniciado el tratamiento, aunque algunos pacientes pueden presentar cefalea, letargia, incontinencia, convulsiones, cambios pupilares y signos de hipertensión endocraneana con bradicardia e hipertensión arterial[8].

La fisiopatología exacta es desconocida. Se considera que antes del tratamiento, se presenta una hiperosmolaridad del líquido extracelular que ocasiona pérdida de agua del tejido neural por lo cual las células nerviosas generan moléculas osmoprotectoras en el intento de mantener el volumen. Una vez se inicia la hidratación y la osmolaridad sérica cae, el agua entra en las neuronas rápidamente debido a estos osmoles ideogénicos y causan edema cerebral.

También existe la hipótesis que el edema cerebral en niños es debido a isquemia cerebral, ya que tanto la hipocapnia, la cual causa vasoconstricción cerebral, como la deshidratación extrema disminuyen la perfusión cerebral. La ocurrencia del edema cerebral pocas horas luego de iniciada la terapia se correlaciona con esta teoría[11].

El manejo se hace en la UCIP con manitol 0,25 a 1 g/kg IV en 30 minutos que se debe iniciar tan pronto como se desarrollan los síntomas neurológicos; se puede repetir esta dosis a intervalos horarios a necesidad con base en la respuesta clínica. El disminuir la velocidad de infusión de líquidos y, posiblemente, la ventilación mecánica, son medidas que se deben considerar en el manejo del edema cerebral. La dexametasona y la furosemida se administran frecuentemente pero no se ha demostrado su beneficio. Se recomienda la realización de TAC cerebral para documentar el edema y descartar otras lesiones del SNC[1].

Otras complicaciones

- Hipoglucemia
- Aspiración del contenido gástrico
- Sobrecarga hídrica con insuficiencia cardiaca congestiva

Todas estas complicaciones se pueden evitar con una terapia y una monitorización apropiadas, excepto el edema cerebral que confirma siendo una complicación significativa de la CAD en niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. White N. *Diabetic ketoacidosis in children*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2000; 29(4).
2. Magee M, Bhatt B. *Management of decompensated diabetes*. Critical Care Clinics 2001; 17(1).
3. Kitabchi A, Umpierrez G, Murphy M, Barret E, Kreisberg R, Malone J, Wall B. *Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes*. Diabetes Care 2001; 24: 13153.
4. American Diabetes Association. *Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus*. Review Diabetes Care 2001; 24: 1988-96.
5. Inward CD, Chambers TL. *Fluid management in diabetic ketoacidosis*. Arch Dis Child 2002; 86:443-4.
6. Felner E, White P. *Improving management of diabetic ketoacidosis in children*. Pediatrics 2001; 108(3).
7. Kaufman FR. *Diabetes mellitus*. AAP Journals Pediatrics in Review 1997; 18: 383-93.
8. Kitabachi AE, Wall BM. *Management of diabetic ketoacidosis*. Am Fam Physician 1999; 60: 455-64.
9. Silink M. *Practical management of diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence*. Acta Paediatr 1998; 425 (Suppl): 63-6.
10. Brink SJ. *Diabetic ketoacidosis*. Acta Paediatr 1991; 427: 14-24.
11. Glasser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J Kaufmann F, Quayle K, *The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Acetoacidosis diabéticaemy of Pediatrics*. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. N Eng J Med 2001; 344: 264-9.