



ORIGINALES

Cetoacidosis diabética en unidades de terapia intensiva pediátricas de la Argentina. Estudio multicéntrico

PEDRO TAFFAREL,* FACUNDO JORRO BARÓN,* GERMÁN BONETTO,** MARTÍN PASCUTTO,# CAROLINA GAVIÑA,## MELISA GAMERMAN,*** MATÍAS PENAZZI,[§] JORGELINA EXPÓSITO,^{§§} ANDREA ZIFFERMAN,^{§§} CLAUDIA MEREGALLI,* CARLOS CAMBACERE,# LUIS LANDRY##

* Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires

** Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, Sanatorio Allende, Córdoba

*** Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Infantil Municipal de Córdoba, Córdoba

Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Universitario CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires

§ Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital del Niño de San Justo, Buenos Aires

§§ Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, Sanatorio Sagrado Corazón, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Correspondencia:

Dr. Pedro Taffarel
pedrotaffarel@hotmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Cetoacidosis diabética
- Fluidoterapia
- Edema cerebral

Resumen

Introducción: La cetoacidosis diabética (CAD) resulta de una deficiencia de insulina asociada a un aumento de hormonas contrarreguladoras. La tasa de mortalidad es del 0,15- 0,30%, y el edema cerebral es la principal causa. Su tratamiento se basa en: hidratación, insulino terapia, administración de electrolitos, además del tratamiento del factor precipitante.

Objetivos: Determinar la incidencia de CAD en la UTIP, entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2017. Describir y analizar los datos epidemiológicos, el tratamiento instaurado y determinar la existencia de factores predictivos de edema cerebral.

Pacientes y Métodos: Pacientes con diagnóstico de CAD internados en ocho UTIP de siete hospitales de la Argentina.

Resultados: La incidencia de CAD en las UTIP fue del 6%. Se analizaron 56 casos (edad, 11 años; rango 8-14). El 53,6% correspondió a debut de diabetes mellitus, con pH 7,07 (rango 6,96-7,13) y HCO₃ 5 mEq/l (rango 3,65-6,7), respectivamente, al ingresar. El volumen de líquidos endovenosos aportados mediante un plan de hidratación parenteral en las primeras 24 h fue de 4050 ml/m² (rango 3200-4520). El 43% presentó edema cerebral clínico. El PIM II, el pH y estado neurológico al ingreso, la administración de HCO₃, el volumen

de líquidos aportado y la dosis acumulada de insulina se asociaron con edema cerebral ($p < 0,05$). El tiempo en la UTIP fue de 3 días (rango 2-5) y la tasa de mortalidad, del 3,6% (2/56).

Conclusiones: La incidencia de CAD fue del 6%. Su gravedad, el aporte de HCO_3^- , la hidratación excesiva y la mayor dosis acumulada de insulina se asociaron a edema cerebral.

Key words

- Diabetic ketoacidosis
- Fluid therapy
- Cerebral edema

Abstract

Introduction: Diabetic ketoacidosis (DKA) results from an insulin deficiency combined with an increase in counterregulatory hormones. Mortality rate ranges from 0.15 to 0.30%, being cerebral edema the main cause of death. DKA treatment is based on hydration, insulin therapy, administration of electrolytes, in addition to treatment of triggering factors.

Objectives: To determine the incidence of DKA in PICU from 01/01/2013 to 12/31/2017. To describe and analyze the epidemiological data, established treatment and to determine the existence of predictors of cerebral edema.

Patients and Methods: All patients with diagnosis of DKA admitted to 8 PICU of 7 hospitals in Argentina.

Results: DKA incidence in PICU was 6%. We analyzed 56 cases (median age: 11 years; range 8-14). The 53.6% were diabetes mellitus (DM) debut, with pH 7.07 (range 6.96-7.13) and HCO_3^- 5 mEq/L (range 3.65-6.7), respectively, at admission. The IV fluid volume provided by the parental hydration plan in the first 24 hours was 4050 ml/m² (range 3200-4520). The 43% of patients presented clinical cerebral edema. PIM II, pH and neurological status at admission, HCO_3^- administration, fluid volume provided and insulin cumulative dose were associated with cerebral edema ($p < 0.05$). The length of PICU stay was 3 days (range 2-5) and mortality rate was 3.6% (2/56).

Conclusions: DKA incidence in PICU was 6%. DKA severity, HCO_3^- supply, hyperhydration and high insulin accumulated dose were associated with cerebral edema.

Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) constituye una de las más serias complicaciones agudas de la diabetes mellitus (DM) y se produce por una deficiencia absoluta o relativa de insulina asociada a un aumento de hormonas contrarreguladoras, lo que impide la utilización de glucosa por parte de los tejidos, estimulando vías alternativas para la obtención de energía y la hiperglucemia y acidosis metabólica consecuentes.^{1,2} El desequilibrio hormonal conduce a diuresis osmótica, deshidratación y acidosis metabólica, y las consiguientes manifestaciones clínicas.³

La CAD, como forma de presentación de la DM en niños, ocurre en el 15-70% de los casos,^{4,5} y la tasa de mortalidad oscila entre el 0,15% y el 0,30%.⁶

Los criterios bioquímicos que definen la CAD y su gravedad son: hiperglucemia (>200 mg/dl), pH arte-

rial $<7,3$ o $\text{HCO}_3^- <15$ mEq/l y la presencia de cetone-mia o cetonuria.^{3,6}

El 75% de las muertes por CAD son consecuencia del edema cerebral (EC), que tiene una incidencia del 0,5-1% y una tasa de mortalidad del 21-24%. Su fisiopatogenia es de naturaleza multifactorial;⁷ en su génesis, intervienen factores vasogénicos, citotóxicos y osmóticos; los factores de riesgo para su desarrollo son: edad <5 años, DM de reciente diagnóstico, síntomas de larga duración, importante hipocapnia tras corregir la acidosis, elevación del nitrógeno ureico en sangre, acidosis severa, tratamiento con bicarbonato, hipernatremia e hidratación excesiva inicial.⁸⁻¹⁰ La pesquisa y el eventual tratamiento del EC son imperativos, y existen criterios clínicos para su diagnóstico.¹¹

La terapéutica de la CAD se basa en hidratación, insulino-terapia, administración de electrolitos, ade-

más del tratamiento del factor precipitante; cada una de estas líneas terapéuticas ha sido perfeccionada a lo largo del tiempo. La resolución de la CAD está dada cuando la glucemia es <200 mg/dl, se normaliza el anión restante y el pH es $>7,3$ o el HCO_3^- es >15 mEq/l. El tiempo promedio para dicha resolución es de $11,6 \pm 6,2$ horas.¹²

El adecuado manejo de la CAD y de sus complicaciones ha evolucionado constantemente, con sucesivas actualizaciones en las guías, pero existe un manejo terapéutico heterogéneo.

Objetivos

Generales

- Determinar la incidencia de CAD en unidades de terapia intensiva pediátricas (UTIP) entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2017.
- Describir y analizar los datos epidemiológicos de los pacientes con diagnóstico de CAD en dicho período.

Específicos

- Describir y analizar el tratamiento instaurado en el manejo de la CAD y sus complicaciones.
- Determinar la incidencia de EC clínico y la existencia de factores predictivos de su desarrollo.

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo y multicéntrico, llevado a cabo entre enero de 2013 y diciembre de 2017, en las siguientes UTIP: Hospital Infantil Municipal de Córdoba, Hospital General de Niños “Pedro de Elizalde”, CABA; Hospital de Pediatría SAMIC “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, CABA, Hospital de Niños de San Justo, Buenos Aires; Hospital Universitario CEMIC, CABA; Sanatorio Allende de Córdoba y Sanatorio Sagrado Corazón, CABA.

Metodología

Se analizó a todos los pacientes con diagnóstico de CAD registrados en las ocho UTIP de los centros incluidos en el estudio. El tratamiento de los pacientes con CAD de esta serie se basó principalmente en las guías del Hospital General de Niños “Pedro de Elizalde” y del Hospital de Pediatría SAMIC “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” (Tabla 1).^{13,14}

Las variables analizadas fueron: edad (meses), sexo, peso (kg), superficie corporal (m^2) y PIM II (Pediatric Index of Mortality II) al ingresar en la UTIP. Se determinó si la CAD era el debut de la DM o si se presentó en pacientes con diagnóstico previo, y su gravedad (Tabla 2). Se registraron las horas transcurridas entre el diagnóstico de CAD y el arribo a la UTIP, si el

TABLA 1
Guías utilizadas para el tratamiento de la cetoacidosis diabética en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

Guía del Hospital General de Niños “Pedro de Elizalde”¹³

- Pacientes en shock o con pH $<7,20$ fueron expandidos con 20 ml/kg de solución fisiológica y aquellos con pH $<7,0$, con 10 ml/kg de bicarbonato de sodio 1/6 molar + 10 ml/kg de solución fisiológica.
- Durante las primeras 24 h, los pacientes fueron hidratados con 4000 ml/ m^2 , que se pasaron en dos tiempos, la mitad en las primeras 6 h (volumen: 2000 ml/ m^2 ; cloruro de sodio: 70 mEq/l; cloruro de potasio: 30 mEq/l; flujo de glucosa: 3,5 mg/kg/min) y la otra mitad en las 18 h restantes (volumen: 2000 ml/ m^2 ; cloruro de sodio: 70 mEq/l; cloruro de potasio: 40 mEq/l; flujo de glucosa: 3,25 mg/kg/min).
- Se administró precozmente insulina corriente subcutánea (0,1 U/kg o 0,2 U/kg si la glucemia era <300 mg/dl o ≥ 300 mg/dl, respectivamente) y se continuó con correcciones horarias de 0,1 U/kg (infusión continua) hasta alcanzar las condiciones para pasar a control cada 4 h (normohidratación, pH $\geq 7,30$, bicarbonato ≥ 15 mEq/l y glucemia ≤ 250 mg/dl).

Guía del Hospital de Pediatría SAMIC “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”¹⁴

- Se realizó expansión inicial con solución fisiológica a 20 ml/kg en 1 h y solo en aquellos con pH $<6,9$, hiperkalemia severa con repercusión en el ECG o requerimiento de inotrópicos, se realizó corrección con bicarbonato de sodio.
- La hidratación se realizó sobre la base del cálculo de necesidades basales + déficit previo (10,7 y 5% según sea CAD grave, moderada o leve), no debiendo exceder los 4000 ml/ m^2 /día. Con solución fisiológica diluida al 1/2 con dextrosa al 5% (75 mEq/l de sodio y glucosa 2,5 g/dl) y cloruro de potasio (CIK) 40 mEq/l.
- Si la natremia era <130 mEq/l, se inició con una solución con 100 mEq/l de sodio.
- El aporte de sodio en el PHP fue modificado, si el Na^+ plasmático no aumentaba 1,6 mEq/L cada 100 mg que descendía la glucemia (cálculo: glucemia-100 x 1,6 / 100).
- Se repuso el total del déficit en 24 h, excepto para los pacientes que presentan hipernatremia (sodio corregido ≥ 150 mEq/l), en los que se prolongó a 48 h.
- La insulino terapia se inició cumplida 1 h de la expansión, con dosis 0,1 U/kg, en infusión endovenosa continua, en <5 años se inició con mitad de dosis, persiguiendo un ritmo de descenso de la glucemia del 10%/h hasta la resolución de la CAD.

Extraída y modificada de Ramos¹³ y Ozuna.¹⁴

CAD = cetoacidosis diabética, UTIP = Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, ECG = electrocardiograma, PHP = plan de hidratación parenteral, Na^+ = sodio.

TABLA 2
Gravedad de la cetoacidosis diabética

Crterios	Leve	Moderada	Severa
Glucemia (mg/dl)	>200	>200	>200
pH arterial	7,3-7,21	7,2-7,1	<7,1
Bicarbonato (mEq/l)	15-10	10-5	<5
Cetonuria/cetonemia	+ / +	+ / +	+ / +
Osmolaridad (mOsm/l)	≤320	≤320	≤320

Extraída y modificada de Wolfsdorf.³

TABLA 3
Evaluación del estado neurológico en niños con cetoacidosis diabética

Criterios diagnósticos^a

Respuesta motora o verbal anormal al estímulo doloroso
Postura de decorticación o descerebración
Parálisis de nervios craneales (especialmente III, IV y VI)
Patrón respiratorio neurogénico anormal (gruñidos, taquipnea, respiración de Cheyne-Stokes, apnea)

Criterios mayores

Estado mental alterado/nivel de conciencia fluctuante
Desaceleración sostenida de la frecuencia cardíaca (>20 lat./min), no atribuible a la mejora del volumen intravascular o al estado de conciencia
Incontinencia inapropiada para la edad

Criterios menores

Vómitos
Cefalea
Letargo o dificultad para despertar
Presión arterial diastólica >90 mmHg
Edad <5 años

Un criterio diagnóstico, 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 criterios menores tienen una sensibilidad del 92% y una tasa de falsos positivos del 4% para el diagnóstico de edema cerebral.

Extraída y modificada de Muir.¹¹

^a Los signos que ocurren antes del tratamiento no deben considerarse en el diagnóstico de edema cerebral.

paciente estuvo expuesto o no a tratamiento antes de ingresar en la UTIP, y se cuantificaron el volumen de líquidos recibido (ml/kg), la dosis de insulino terapia (U/kg) y la eventual corrección con HCO₃.

En la UTIP, se registraron y evaluaron los siguientes parámetros: estado ácido-base, anión restante, urea, glucemia e ionograma plasmático, al ingresar, a las 6 h y en el momento de la resolución de la CAD. Con respecto a la fluidoterapia, se cuantificó si el paciente requirió corrección de la acidosis con HCO₃, el volumen de expansión inicial (ml/kg), el volumen aportado mediante el plan de hidratación parenteral (PHP) (sin contabilizar las expansiones o correcciones) hasta la resolución de la CAD y en las primeras 24 h (ml/m²), el sodio aportado en el PHP (mEq/l) y su evolución en plasma, y el sistema implementado para la administración de líquidos (1 o 2 bolsas).

Se documentaron la vía de administración y la dosis acumulada (U/kg) de la insulino terapia, hasta la resolución de la CAD.

Con respecto a las complicaciones, se evaluaron el estado neurológico al ingreso (Escala de Glasgow) y el deterioro clínico durante la evolución, según los criterios de Muir¹¹ (Tabla 3) y el EC mediante estudios por imágenes (tomografía computarizada o resonancia magnética), además del tratamiento instaurado (asistencia ventilatoria, hiperventilación, terapia hiperosmolar).

Asimismo, se determinaron las horas requeridas para la resolución de la CAD y el porcentaje de descenso horario de la glucemia hasta su normalización, y finalmente la tasa de mortalidad.

Universo y muestra: Todos los pacientes con diagnóstico de CAD que ingresaron en las UTIP don-

de se llevó a cabo el estudio, durante el período mencionado.

Criterios de exclusión: Pacientes en los que no fue posible recabar la información de las historias clínicas.

Plan de análisis

Las variables se expresan en media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartílico según su distribución. Para la comparación de las variables continuas se utilizaron las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney según normalidad. Las variables categóricas se expresan como porcentaje y fueron analizadas con el test de ji al cuadrado. Se consideró estadísticamente significativa una diferencia de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA/IC for Mac (2013 - StataCorp, LP).

Resultados

Se registraron 74 pacientes con CAD en 12.460 admisiones en la UTIP (incidencia del 6%), 18 fueron excluidos por falta de datos en las historias clínicas. Se analizaron 56 episodios en 53 pacientes.

Al ingresar, el 53,6% (30) de los casos fueron debut de DM; la edad era de 11 años (rango 8-14); con un peso de 37,5 kg (rango 27-50) y una superficie corporal de 1,17 m² (rango 0,98-1,46), mientras que el PIM II era de 2,3 (rango 1-3,8).

La demora hasta la llegada a la UTIP fue de 3 h (rango 2-5), el 80% de los pacientes (n = 45) recibió expansión con solución fisiológica a 20 ml/kg (rango 10-35)

en el lugar de asistencia inicial, el 53,6% (n = 30) inició insulino terapia antes de ingresar en la UTIP, con una dosis de 0,1 U/kg (rango 0-0,2).

Al llegar a la UTIP, el 55% (n = 31) presentaba CAD grave; el 34% (n = 19), moderada y el 11% (n = 6), leve; con un pH de 7,07 (rango 6,96-7,13) y un HCO₃ de 5 mEq/l (rango 3,65-6,7), respectivamente. El 39% (n = 22) recibió corrección del medio interno con HCO₃, y el 50% tenía compromiso neurológico según la Escala de Glasgow, con valor de 14 (rango 12-15). En el 54% (n = 30), se optimizó la volemia mediante expansión con solución fisiológica a 20 ml/kg (rango 0-20).

El estado ácido-base al ingreso, a las 6 h y al momento de la resolución de la CAD se muestra en la Tabla 4. El aporte de Na⁺ en el PHP fue de 70 mEq/l (rango 70-73,7). En el 21% (n = 12), la fluidoterapia se administró con sistema de 2 bolsas, mientras que la vía de administración de la insulino terapia más frecuente fue la endovenosa continua (76,8%; n = 43), seguida de la endovenosa intermitente (16%) y la subcutánea (7,2%).

El tiempo hasta la resolución de la CAD fue de 18 h (rango 12-26), y fue menor en los pacientes que recibieron sistema de 2 bolsas (16 vs. 20 h, p = 0,104).

La dosis acumulada de insulina hasta la resolución fue de 2,25 U/kg (rango 1,5-3,6) y de 0,125 U/kg/h. Se detectó un ritmo de descenso de la glucemia horario del 3,25% (rango 2,1-4,45).

Al momento de la resolución de la CAD, el delta cloro era de 5 (rango 2-9,5) y la relación Cl/Na, de 0,78 (rango 0,76-0,81); el 37,5% de los casos (n = 21) tenía hipercloremia (Cl/Na >0,79).

El volumen de líquidos aportados mediante el PHP hasta la resolución de la CAD fue de 3200 ml/m²

TABLA 4
Evolución de los análisis de laboratorio hasta la resolución de la cetoacidosis diabética

	Ingreso (mediana y rango)	6 h (mediana y rango)	Resolución (mediana y rango)
pH	7,07 (6,9-7,12)	7,21 (7,15-7,26)	7,36 (7,34-7,4)
PCO ₂ (mmHg)	18 (14-22,7)	23 (19-27,7)	30 (27-33)
HCO ₃ (mEq/l)	5 (3,65-6,7)	10 (6-12,9)	16,3 (15-19)
EB (negativo)	23 (20-26)	16,5 (13-20,9)	7,8 (6-10)
Anión restante	28 (24-31,5)	22 (15,8-26)	15 (10-18)
Na ⁺ (mEq/l)	137 (134-142)	140 (136-143)	140 (135-143)
K ⁺ (mEq/l)	4,35 (4-5)		
Cl ⁻ (mEq/l)	105 (100-110)	111 (107-116)	109 (105-116)
Glucemia (mg/dl)	480 (415-632,7)	310 (239-427)	200 (170,7-249)
Urea (mg/dl)	42 (26-62)		

PCO₂ = presión arterial de dióxido de carbono, EB = exceso de bases, HCO₃ = bicarbonato de sodio, Na⁺ = sodio, K⁺ = potasio, Cl⁻ = cloro.

(rango 2200-4600) y, en las primeras 24 h, de 4050 ml/m² (rango 3200-4520).

El 43% (n = 24) de los pacientes tuvo EC clínico; en el 21% (n = 5) de ellos, se observó con tomografía computarizada de cerebro y se administró tratamiento con terapia hiperosmolar.

Diez pacientes (18%) requirieron asistencia respiratoria mecánica un promedio de 1.8 días, todos con clínica de EC.

Al comparar el grupo de pacientes que desarrolló EC y aquel que no (Tabla 5), se halló una diferencia significativa (p <0,05) como factores predictivos en el PIM II, pH y Escala de Glasgow al ingreso, la administración de HCO₃, el volumen de líquidos aportado mediante el PHP hasta la resolución de la CAD y en las primeras 24 h, la dosis acumulada de insulina y la estancia en la UTIP.

La estancia en la UTIP fue de tres días (rango 2-5) y la tasa de mortalidad fue del 3,6% (2/56).

Discusión

La baja incidencia de CAD en la UTIP, asociada a la inexistencia de guías nacionales, otorga cierta heterogeneidad en el manejo de la CAD. Las normas de tratamiento usadas en la muestra analizada difieren de las de las guías internacionales.^{6,13-16}

En relación con la fluidoterapia, la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)⁶ y la Joint British Diabetes Societies (JBDS)¹⁶ recomiendan un aporte de Na⁺ no inferior a 120 mEq/l y el volumen por aportar surge de la resultante de las necesidades basales y el déficit previo a reponer en 48 horas. En nuestra serie, el aporte de Na⁺ fue de 70 mEq/l (rango 70-73,7), constituyendo una solución hipotónica, con un aumento atenuado de la natrema hasta la resolución de la CAD de 1 mEq/l por cada 100 mg/dl que desciende la glucemia, y la relación recomendada es de 1,6-2,4 mEq/l por cada 100 mg/

TABLA 5
Edema cerebral: comparación entre grupos

	Casos con edema cerebral (n = 24)	Casos sin edema cerebral (n = 32)	p
Edad (años)	11,5 (8-14)	11 (7-14)	0,495
Peso (kg)	42 (30-50)	35 (25-48)	0,086
PIM II	3,7 (2,3-11,75)	1,5 (1-2,5)	<0,001
CAD severa	18 (75%)	14 (43,7%)	0,019
Horas hasta la llegada a la UCIP	3 (2-6)	2 (1,25-5)	0,125
pH inicial	7,03 (6,9-7,1)	7,1 (7-7,14)	0,009
HCO ₃ inicial (mEq/l)	5 (3,6-6,7)	5 (3,9-6,6)	0,697
PCO ₂ inicial (mmHg)	19,5 (15,25-26)	17,5 (12,6-20,75)	0,16
Exceso de bases inicial (valor negativo)	24,5 (21-27)	22 (20-26)	0,10
Anión restante	30 (24-32,5)	28 (24-31)	0,14
Administración de HCO ₃	13 (54%)	7 (22%)	0,035
Glucemia inicial	511 (421-695)	469 (385-600)	0,152
Escala de Glasgow	12 (9,25-12)	15 (14,25-15)	<0,001
Horas hasta la resolución	20 (15-28)	18 (12-24)	0,211
Líquidos aportados hasta la resolución (ml/m ²)	4000 (2820-5500)	2830 (2000-4198)	0,009
Líquidos aportados en 24 h (ml/m ²)	4500 (4000-5000)	3571 (3018-4200)	<0,001
Dosis acumulada de insulina (U/kg)	3,35 (2,21-4,2)	2 (1,45-2,85)	0,002
Asistencia respiratoria mecánica	10 (42%)	0	
Estancia en la UCIP	3 (3-4,75)	3 (2-3)	0,031
Mortalidad	2 (8,3%)	0	

n (%), medianas (rangos).

dl, esto, asociado con la sobreoferta de fluidos en las primeras horas, son factores de riesgo para el desarrollo de EC.^{6,17} El volumen de líquidos administrado en el PHP durante las primeras 24 h fue 2,5 veces las necesidades basales para la mediana de peso y 1000 ml más según las necesidades basales y el grado de deshidratación en relación con las recomendaciones de la ISPAD.⁶

Un estudio retrospectivo que evaluó 1868 pacientes con CAD, en dos cohortes a partir de la disminución de 3500 ml/m² a \leq 2500 ml/m² en el volumen de fluidos endovenosos aportados en el primer día, evidenció el doble de incidencia de EC clínico en el grupo de mayor volumen (13,6% vs. 5,3%, $p < 0,001$).¹⁸

En un estudio controlado, aleatorizado reciente¹⁹ que incluyó 13 centros, se examinaron los efectos de la tasa de administración y el contenido de cloruro de sodio de los líquidos endovenosos en los resultados neurológicos de 1255 niños con 1389 episodios de CAD. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos de tratamiento, según el contenido de cloruro de sodio (0,9% o 0,45%) y según la velocidad de administración (rápida o lenta) (expansión con solución fisiológica a 10 ml/kg, más bolo adicional, de ser necesario, consideración del déficit previo del 10% y reposición de la mitad en 12 h, completando la hidratación en 24 h; o expansión con un único bolo de solución fisiológica a 10 ml/kg, consideración del déficit previo del 5%, y reposición, de manera uniforme, en 48 h). No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con respecto al porcentaje de episodios en los que el puntaje de Glasgow disminuyó por debajo de 14, respecto a la incidencia de lesión cerebral clínicamente aparente durante el tratamiento de la CAD, y respecto a los resultados de las pruebas de memoria a corto y largo plazo. La conclusión fue que ni la tasa de administración ni el contenido de cloruro de sodio de los líquidos endovenosos influyeron significativamente en los resultados neurológicos de los niños con CAD.

En nuestro estudio, el 53,6% de los casos había comenzado la insulino terapia antes de ingresar en la UTIP, las recomendaciones^{6,14-16} establecen iniciar la terapia luego de 1 a 2 h de optimizada la volemia, y que el tratamiento antes de la primera hora se asocia con mayor EC. La dosis promedio de insulina requerida hasta la resolución de la CAD fue de 0,125 U/kg/h. Existe evidencia de que las dosis menores tienen la misma eficacia, como lo refleja un estudio con 50 pacientes <12 años, asignados en forma aleatoria, para recibir dosis bajas de insulina (0,05 U/kg/h) contra dosis estándar (0,1 U/kg/h), sin diferencias en la tasa de disminución de la glucemia y en la resolución de la acidosis.²⁰

En nuestra serie, el 39% de los pacientes recibieron corrección con HCO₃, dicha conducta encuentra aval en las guías locales^{13,14} y en las de la American

Diabetes Association,¹⁵ cuando el pH es <6,9-7, esto se basa en el conocimiento de que la enzima glucolítica fosfofructoquinasa depende del pH, ya que su actividad disminuye cuando este desciende. La consecuencia es una alteración del uso de glucosa en las células cerebrales, lo que produce somnolencia, estupor, coma y muerte.²¹ Mientras que, para la ISPAD⁶ y la JBDS¹⁶, dicha corrección conlleva un riesgo aumentado de desarrollar EC.

El 50% de los pacientes tenía compromiso neurológico al ingresar, según la Escala de Glasgow. Esta medida utilizada para determinar la gravedad y el pronóstico en los pacientes con traumatismo craneoencefálico ha sido extrapolada a fin de evaluar el estado mental en pacientes con CAD,^{6,10,18} no se puede establecer si el diagnóstico de EC precoz mediante el puntaje de Glasgow es válido en la CAD.²² El EC no es un fenómeno raro en pacientes con CAD, pero su gravedad es diversa. Las guías de la ISPAD se centran en el reconocimiento clínico rápido.⁶ El complemento diagnóstico de EC por métodos auxiliares, como la tomografía computarizada, no aumenta la sospecha clínica, ni guía las decisiones terapéuticas en los pacientes con CAD, lo que provoca un retraso en la instauración de la terapia hiperosmolar, como lo refleja un estudio de Soto-Rivera et al²³ que comunicó que de 60 tomografías realizadas a 96 pacientes con CAD y estado mental alterado, solo el 27% tenía resultados anormales. Existen reportes de neuromonitoreo invasivo (presión intracraneal y oxigenación cerebral) para el diagnóstico y tratamiento del EC en pacientes con CAD, pero no son una alternativa válida por su agresividad.²⁴ Métodos no invasivos, como ecoDoppler transcraneal o ecografía del nervio óptico, son herramientas prometedoras, aunque no validadas, ni difundidas.^{25,26} En el manejo del EC, la ISPAD⁶ recomienda el tratamiento con manitol; el ClNa al 3% es una alternativa ante la falta de respuesta, aunque un estudio retrospectivo de 10 años, que incluyó 41 hospitales y 43.107 pacientes pediátricos,²⁷ le atribuyó una mayor mortalidad en comparación con el manitol. En nuestro estudio, el 43% de los pacientes presentó clínica compatible con EC; en el 21% de ellos, se detectó con estudios por imágenes y recibieron tratamiento hiperosmolar.

En cuanto a la forma de administrar los líquidos endovenosos, se demostró que el sistema de 2 bolsas acorta los tiempos de resolución y las horas de insulino terapia,²⁸ esto no se comprobó en nuestro estudio, probablemente debido a la escasa muestra.

En el momento de la resolución de la CAD, el 37,5% de los pacientes tenía hipercloremia, como consecuencia del aporte de fluidos ricos en cloruro, combinado con la excreción renal preferencial de cetonas sobre el cloruro, condición que debe ser tenida en cuenta al interpretar la acidosis, calculando el bicarbonato ajustado a fin de evitar perpetuar el tratamiento.²⁹ Dada

la asociación de hipercloremia con una recuperación tardía en la CAD, podría plantearse la necesidad de soluciones salinas equilibradas para prevenirla y evitar sus complicaciones.

La ISPAD⁶ establece como factores predisponente de EC antes de tratamiento a la urea elevada y la gravedad de la acidosis, como expresión del grado de deshidratación. Entre los factores relacionados con el tratamiento se postulan la oferta excesiva de líquidos en las primeras horas, el descenso brusco de la osmolaridad (relacionado con el descenso de la glucemia o falta de aumento del sodio), el uso de bicarbonato y la administración de insulina en la primera hora de tratamiento con fluidos endovenosos. En el análisis univariado, los factores predisponente para EC reflejados en este estudio, como la gravedad de la CAD, el aporte de HCO_3 y la hidratación excesiva coinciden con los de la bibliografía.^{6,8-10,18}

La tasa de mortalidad de nuestra serie fue inferior a las reflejadas en otros estudios con similar diseño, que oscilan entre el 5,4% al 13,2%.³⁰

Nuestro estudio refleja la incidencia y el manejo de la CAD en algunas UTIP de la Argentina. Sus limitaciones son el diseño retrospectivo, el muestreo por conveniencia, lo que confiere una muestra no representativa, y la ausencia de un análisis multivariado. En la bibliografía local, no hay publicaciones circunscritas a las UTIP, es aquí donde radica la importancia de nuestra investigación, que posibilita la comparación con el reporte bibliográfico.

Conclusiones

La incidencia de CAD en las UTIP incluidas fue del 6%. Los pacientes analizados recibieron mayor cantidad de líquidos endovenosos, con soluciones más hipotónicas en comparación con las recomendaciones de las guías internacionales. El compromiso neurológico fue del 43%. La severidad de la CAD, el estado neurológico inicial, el aporte de HCO_3 , la hiperhidratación y la mayor dosis acumulada de insulina se asociaron a EC.

Consideramos, a la luz de nuevas evidencias y del manejo heterogéneo de la CAD en las distintas instituciones de nuestro país, la necesidad de unificar esfuerzos que converjan en una guía nacional para el manejo de la CAD.

Bibliografía

1. Chiasson J, Aris-Jilwan N, Bélanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003; 168: 859-866.
2. Umpierrez G, Murphy M, Kitabchi A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Diabetes Spectrum* 2002; 15: 28-36.
3. Wolfsdorf J, Craig M, Daneman D, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl 12):118-133.
4. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008; 121(5): e1258-1266.
5. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, et al. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia* 2012; 55: 2878-2894.
6. Wolfsdorf E, Allgrove J, Craig M, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 154-179.
7. Levin D. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 320-329.
8. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85:16-22.
9. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001; 344: 264-269.
10. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr* 2002;141: 793-797.
11. Muir A, Quisling G, Yang M, et al. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2004; 27: 1541-1546.
12. Fiordalisi I, Novotny WE, Holbert D, Finberg L, Harris GD. An 18-yr prospective study of pediatric diabetic ketoacidosis: an approach to minimizing the risk of brain herniation during treatment. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 142-149.
13. Ramos O, Ferraro M, Barbeito S. Cetoacidosis diabética. En: Voyer L (ed). *Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría*. 2ª ed. Buenos Aires: Journal; 2006: 95-100.
14. Ozuna B. Cetoacidosis diabética: controversias en el manejo inicial complicaciones en emergencias y cuidados críticos. 8º Congreso Argentino de Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría 2017. CABA. Presentacion oral Disponible en: http://www.sap.org.ar/docs/Congresos2017/Emergencias/PDF/Ozuna_complicaciones. Acceso: 5 de abril de 2018.
15. Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335-1343.
16. Savage M, Dhatariya K, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 2011; 28: 508-515.
17. Edge J, Jakes R, Hawkins M, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49: 2002-2009.
18. Hsia D, Tarai S, Alimi A, et al. Fluid management in pediatric patients with DKA and rates of suspected clinical cerebral edema. *Pediatr Diabetes*. 2015; 16: 338-344.
19. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk J, et al; for the PECARN DKA FLUID Study Group. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 2275-2287.
20. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, et al. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis. A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168(11): 999-1005.
21. Edge JA, Roy Y, Bergomi A, et al. Conscious level in children with diabetic ketoacidosis is related to severity of acidosis and not to blood glucose concentration. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 11-15.

22. Vavilala M. Treating cerebral edema in diabetic ketoacidosis: caveats in extrapolating from traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14(7). doi: 10.1097/PCC.0b013e31829f6c77
23. Soto-Rivera C, Asaro L, Agus M, et al. Suspected cerebral edema in diabetic ketoacidosis: is there still a role for head CT in treatment decisions? *Ped Crit Care Med* 2017; 18: 207-212.
24. O'Brien NF, Mella C. Brain tissue oxygenation-guided management of diabetic ketoacidosis induced cerebral edema. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: e383-e388.
25. Ma L, Roberts JS, Pihoker C, et al. Transcranial Doppler based assessment of cerebral autoregulation in critically ill children during diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 742-749.
26. Hansen G, Vallance JK, Beer DL, et al. Serial optic nerve sheath diameter ultrasonography during pediatric diabetic ketoacidosis management: A pilot study. *J Diabetes Complications* 2016; 30(8): 1600-1602.
27. Decourcey D, Steil G, Wypij D, et al. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 694-700.
28. Ferreira J, Penazzi M, Taboada M, et al. Comparación de dos sistemas de aporte de soluciones hidroelectrolíticas para el manejo de la cetoacidosis diabética: ensayo clínico controlado y aleatorizado en niños. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 72(2): 93-99.
29. Ferreira J, Hamui M, Torrents M, et al. The influence of chloride for the interpretation of plasma bicarbonate during the treatment of diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 2017. doi: 10.1097/PEC.0000000000001245
30. Abbas Q, Arbab S, Haque A, et al. Spectrum of complications of severe DKA in children in pediatric Intensive Care Unit. *Pak J Med Sci* 2018; 34(1): 106-109.

