

Revisión clínica

CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN NIÑOS

Dr. Jesús Javier Martínez García

Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del HGR No 1 IMSS, Culiacán, Sinaloa.

Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Pediátrico de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa.

Cetoacidosis diabética (CAD) es la complicación más importante de la diabetes mellitus tipo 1 (DM 1), tiene una frecuencia general aproximada del 35% al 40% en niños menores de 4 años y adolescentes al mismo tiempo que se hace el diagnóstico de DM1.

Hay una amplia variación geográfica con reportes entre 15% y 67% en Europa y Estados Unidos de América y podría ser más común en países desarrollados.

Las complicaciones relacionadas a CAD como causa de muerte son más comunes en los niños, adolescentes y adultos jóvenes con DM 1 y representan aproximadamente el 50% de todas las muertes en diabéticos menores de 24 años de edad, aunque la mortalidad reportada en recientes publicaciones refieren un descenso del 10% reportada en los años 80s al 0.21 – 2 % en series recientes.

El riesgo de CAD en DM 1 establecida es del 1% al 10% por paciente por año y éste se incrementa en niños con pobre control metabólico o con episodios previos de CAD, en edades peripuberales o adolescentes femeninos así como niños con trastornos psiquiátricos (incluyendo trastornos de la alimentación), y en niños con dificultades familiares tales como nivel socioeconómico bajo y pobre atención médica.

Definición

Cetoacidosis diabética es un estado de máxima descompensación metabólica manifestado por la sobreproducción de cuerpos cetónicos y cetoácidos condicionando un grado variable de acidosis metabólica.

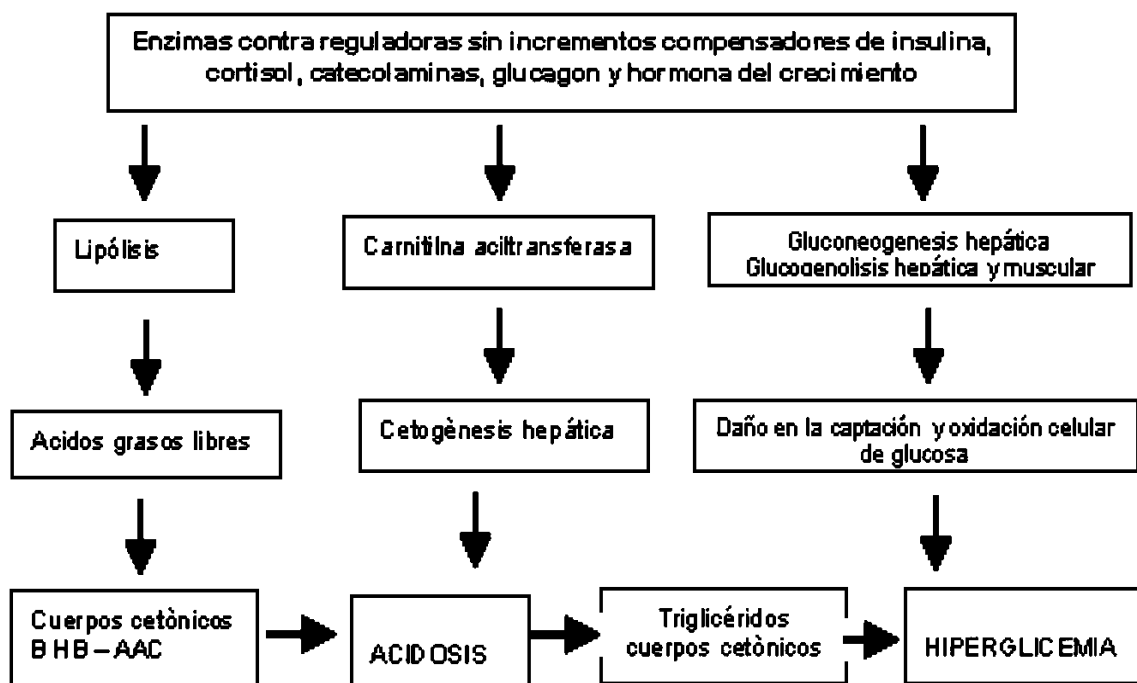
Fisiopatología

La CAD es condicionada por un trastorno en el metabolismo de las grasas, proteínas y carbohidratos como un resultado de una deficiencia relativa o absoluta de insulina aunado a un incremento en las hormonas contrareguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento), que generalmente se encuentran elevadas durante episodios de estrés, procesos infecciosos y CAD.

Elevaciones de las hormonas contrareguladoras (principalmente catecolaminas y hormona de crecimiento) en la ausencia de incrementos compensatorios de insulina estimula la lipólisis e incrementa los niveles circulantes de ácidos grasos libres, éstos son captados por el hígado y esterificados a triglicéridos y finalmente oxidados en cuerpos cetónicos. El glucagón por otra parte activa la enzima carnitina aciltransferasa en la membrana mitocondrial hepática y activa la cetogénesis hepática, esto conlleva a un incremento en los niveles circulantes de cuerpos cetónicos (beta - hidroxibutírico y acetoacético), cetoácidos condicionando acidosis metabólica con un anión gap elevado.

CORRESPONDENCIA: Dr. Jesus Javier Martinez Garcia.

FISIOPATOLOGIA DE LA CE TOACIDOSIS DIABETICA



Las hormonas contrareguladoras (particularmente catecolaminas, glucagón y cortisol), una vez mas en ausencia de incrementos compensatorios de insulina circulante, estimulan la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática y en músculo esquelético, condicionando un daño en la captación y oxidación de la glucosa por las células. El resultado es un exceso en la producción de glucosa (relativo al uso de la glucosa) e hiperglicemia. La glicemia es generalmente mayor a 250 mg/dl durante la CAD, incrementado el ultrafiltrado glomerular de glucosa excediendo la capacidad de reabsorción en el tubulo proximal (cuando se excede el umbral renal para la glucosa). La glucosuria condiciona una diuresis osmótica con poliuria, polidipsia y nicturia secundaria.

Si la ingesta de líquidos es mantenida (en CAD leve o en solo estados de hiperglicemia), la deshidratación es mínima y los niveles de glucosa se estabilizan alrededor de 300 a 400mg/dl como un resultado de la pérdida de glucosa asociada con glucosuria y diuresis osmótica. Una glicemia mayor a 600mg/dl es poco frecuente al menos que exista una deshidratación severa.

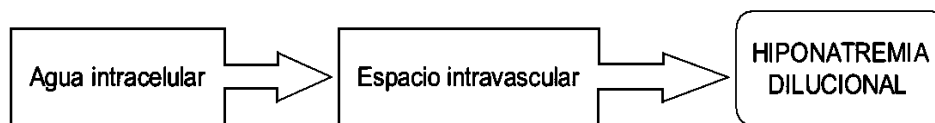
Si la ingesta de líquidos no puede mantenerse, como suele presentarse en la CAD severa el vómito persistente llevará al niño a un estado de deshidratación severa condicionando una caída en la cantidad de glucosa filtrada, por lo tanto una disminución en las pérdidas de glucosa por riñón resultando un estado de marcada hiperglicemia.

Con niveles de glucosa mayores a 600mg/dl la filtración glomerular se reduce aproximadamente en un 25% y si los niveles de glucosa son mayores a 800mg/dl la filtración glomerular se reduce hasta un 50% secundario a un estado de deshidratación severa.

Como resultado de la diuresis osmótica, la reabsorción de sodio y de agua por el tubulo distal es reducida condicionando un exceso en la pérdida de sodio y agua de potasio.

La hiperglicemia lleva a un desplazamiento del agua intracelular al compartimiento extracelular por un incremento en el gradiente osmótico y como resultado se presenta hiponatremia dilucional.

Se reporta una caída en el sodio sérico de aproximadamente 1.6 mEq/L por cada 100 mg/dl de glucosa por encima del rango normal de alrededor de 100mg/dl.



$$1.6 \text{ mEq/L por cada } 100\text{mg/dL de glucosa por arriba del valor normal (100mg/dL)}$$

$$\text{Na}^+_{\text{corr}} = \text{Na real} + \left(\frac{\text{glucosa} - 100}{100} \right) * 1.6$$

Factores precipitantes de CAD

Los efectos de la deficiencia de la insulina progresan en horas o días desde un cuadro de hiperglicemia a leve o moderada cetonuria y cetonemia progresiva hasta un cuadro de cetoacidosis severa, los principales factores precipitantes son:

1. Inicio de diabetes mellitus
2. Omisión deliberada o inadvertida de la terapia de insulina
3. Infección (neumonía, gastroenteritis, otitis media, etc.)
4. Trauma
5. Factores psicológicos
6. Estrés emocional

Signos y síntomas

Los signos y síntomas clásicos de CAD incluye hiperglicemia (poliuria, polidipsia y nicturia), acidosis (hiperventilación, dolor abdominal) y deshidratación.

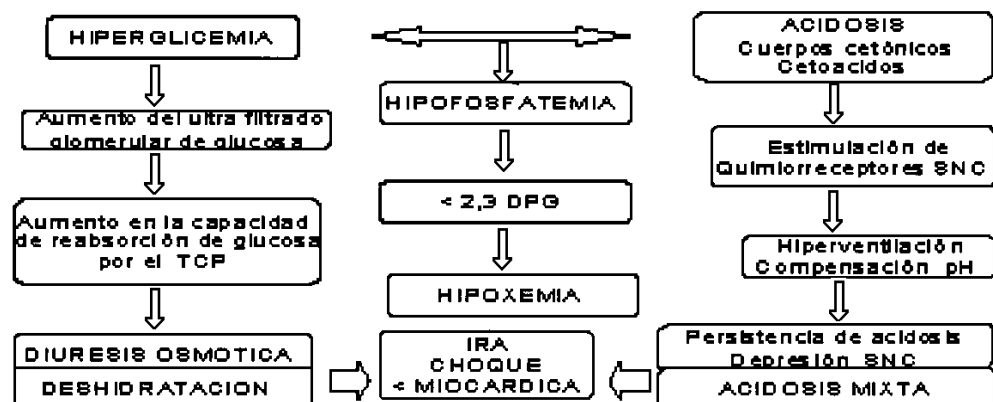
La deshidratación se manifiesta desde un cuadro de deshidratación leve con mucosas secas, llanto sin lagrimas, pérdida de la turgencia de la piel, pérdida aguda de peso hasta cuadros francos de hipo perfusión, olor afrutado resultado de la cetosis, dolor abdominal el cual puede ser confundido con gastroenteritis o abdomen agudo bien presentarse un cuadro franco de íleo, aunque en ocasiones un cuadro de CAD puede ser precipitado por una gastroenteritis.

La hiperglicemia y la acidosis también condicionan una pérdida urinaria de fosfato. La hipofosfatemia secundaria llevará a una disminución de 2,3 difosfoglicerato en los glóbulos rojos disminuyendo la entrega celular de oxígeno por el desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina.

El desequilibrio ácido base de la CAD son típicos de cualquier proceso que desarrolle acidosis metabólica. En ausencia de trastornos del sistema nervioso central (SNC) o pulmonar, se presentan algunos grados de compensación respiratoria, los cuerpos cetónicos y cetoácidos estimulan a los quimiorreceptores en el SNC, resultado hiperventilación y clínicamente ésta respuesta observada son las respiraciones de Kussmaul.

En etapas iniciales de la CAD la hiperventilación reduce los niveles de pCO_2 , la acidosis metabólica es compensada y el pH tiende a corregirse. Si existe un compromiso en la capacidad pulmonar para compensar la

acidosis (ejemplo: neumonía, asma, SDR) o depresión del SNC (ejemplo: edema cerebral), la misma acidosis y el pronóstico empeorarán.



apendicitis o bien por un cuadro de pancreatitis. Además se presenta sed importante, taquicardia, náuseas, vómito, hipotensión, anorexia, piel seca y caliente, somnolencia, trastornos visuales, hiperventilación (respiración de Kussmaul), hipotermia, hiporreflexia y alteraciones del estado de alerta.

Los hallazgos de laboratorio en CAD incluyen acidosis metabólica (niveles bajos de bicarbonato < 10 mEq/L, hipocapnia, Ph generalmente < 7.20), cetonemia y cetonuria, anion gap elevado como resultado de los cuerpos cetónicos, elevación de cetoácidos y de lactato, hiperglicemia, leucocitosis que no necesariamente es indicativa de infección, hiponatremia dilucional, hipocalcemia o hipercalcemia, hipofosfatemia, hiperosmolaridad e hiperamilasemia.

El grado de severidad es basado en la presentación clínica y en los resultados de laboratorio.

hidratación es malo y los niveles séricos de bicarbonato se mantienen entre 10 a 20 mEq/L y el pH por lo general es mayor a 7.20. En CAD severa se pierden los mecanismos de compensación y el paciente presenta un estado de deshidratación severa, con hipoperfusión periférica, acidosis metabólica severa (bicarbonato < 10 mEq/L; pH < 7.20).

Criterios para monitoreo y tratamiento en la unidad de terapia intensiva

1. Pacientes menores de 5 años
2. CAD severa (duración prolongada)
3. Compromiso circulatorio (choque, arritmias)
4. Depresión del estado de conciencia
5. Riesgo alto de edema cerebral

Tratamiento

Objetivos generales del tratamiento

1. Mantener una adecuada ventilación y función cardiovascular

Severidad de Cetoacidosis diabética

PARAMETROS	LEVE	MODERADA	SEVERA
Deficit de volumen(%)	3-5	6-10	10-15
SIGNOS CLINICOS			
Perfusión periférica	normal	normal o ↓	↓
Frecuencia cardíaca	normal	↑	↑↑
Presión arterial	normal	normal o ↓	↓↓
LABORATORIO			
HCO ₃ (mEq/L)	normal	(10-20) ↓	<10 ↓↓
pH	normal	7.20	<7.20
Glucosa (mg / dL)	300-400	400-600	>600
BUN (mg/dl)	<20	<30	>25
Na ⁺ _{corr} (mEq/L)	normal	normal	normal ↑

2. Corregir el déficit de líquidos y el desequilibrio electrolítico
3. Interrumpir la producción de cetonas y cetoácidos con la administración de insulina y disminuir la hiperglicemia para minimizar la diuresis osmótica

En CAD leve existe integridad de los mecanismos de regulación electrolítica y ácido base por el riñón, a la exploración física por lo general es normal o con signos de deshidratación leve. En CAD moderada la acidosis metabólica excede la capacidad de compensación o bien existe una incapacidad para tomar o mantener los líquidos por vía oral (vómito), el estado de

4. Corregir la acidosis metabólica con líquidos e insulina
5. Evaluar y tratar la patología que dio origen a CAD
6. Monitoreo estrecho y tratamiento de las complicaciones de CAD

Monitoreo

1. Signos vitales cada hora (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y presión arterial)
2. Ingresos y egresos de líquidos cada hora (cuando existe depresión neurológica se debe colocar sonda vesical)
3. En casos de CAD severa, es indispensable monitoreo electrocardiográfico (evidencia de hipocalcemia/hipercalcemia por cambios en la onda T)
4. Glucosa capilar cada hora debe ser contrastada con glucosa venosa sobre todo cuando existe datos clínicos de pobre perfusión periférica
5. Examen de laboratorio: electrolitos séricos, urea, hematocrito, glicemia y gases arteriales (debe tomarse cada 2 a 4h).
6. Evaluación neurológica cada hora, buscando signos y síntomas de alarma para edema cerebral:
 - a). Cefalea
 - b). Bradicardia inapropiada
 - c). Cambios en el estado neurológico (somnolencia, irritabilidad o incontinencia)
 - d). Signos neurológicos específicos (parálisis de nervio craneal o alteración pupilar)
 - e). Hipertensión arterial
 - f). Disminución en la saturación de O₂.

Líquidos y electrolitos

El tratamiento con líquidos debe incluir expansión de volumen, rehidratación y restitución de perdidas.

La expansión de volumen debe ser iniciada lo más rápido posible, no es necesario esperar los resultados de laboratorio para iniciarla.

Los líquidos de elección en la fase de expansión de volumen son cristaloides principalmente la solución salina isotónica al 0.9% , el objetivo principal además de la expansión de volumen es la restauración del filtrado glomerular para aumentar la excreción de glucosa y cetonas.

No hay reportes en la literatura médica que apoyen el uso de coloides en preferencia sobre los cristaloides en el tratamiento inicial de CAD así como tampoco existen reportes que apoyen

el uso de soluciones hipoosmolares (solución salina 0.45%), que incrementan el riesgo de edema celular por un cambio rápido en la osmolaridad intravascular y por consiguiente un desplazamiento de líquido al espacio intracelular.

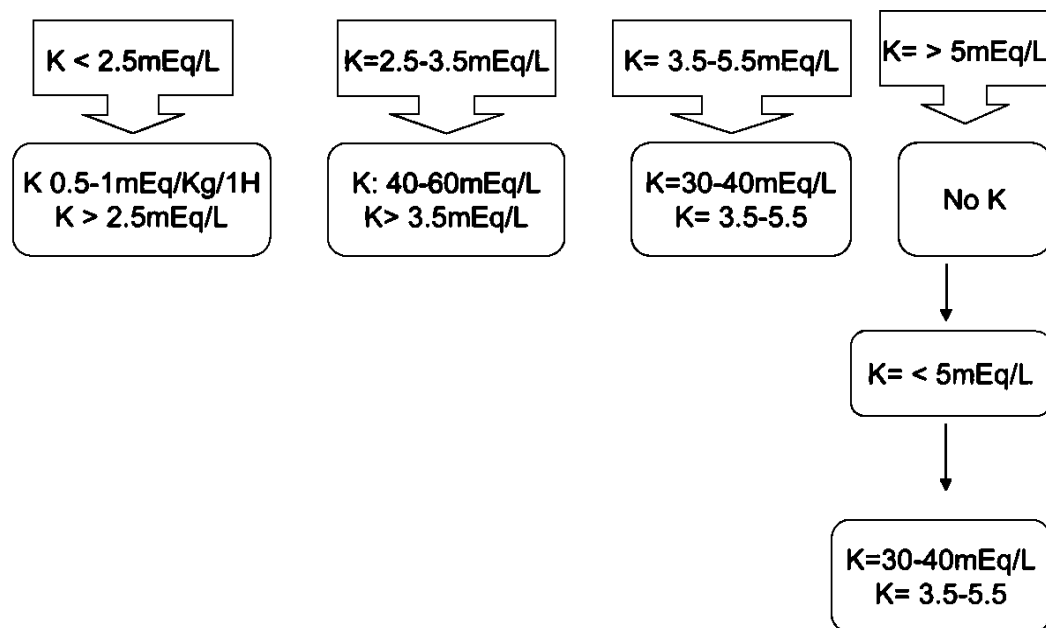
Los principales puntos a considerar en el tratamiento con líquidos y electrolitos son:

1. Expansión de volumen con solución salina isotónica al 0.9% 10 a 20ml/kg administrar en 1 hora, repetir de acuerdo a nueva valoración a la misma dosis y tiempo
2. En la fase de rehidratación se debe administrar solución salina con tonicidad igual o mayor a 0.45%
3. Las soluciones en la fase de rehidratación deben calcularse por un tiempo no menor de 48 h
4. Además de la evaluación clínica del estado de hidratación, el cálculo de la osmolaridad sérica es de gran utilidad durante el tratamiento con líquidos y electrolitos.
5. Las pérdidas de líquidos por vómito, diarrea o diuresis deben ser restituidas con solución salina al 0.45% y no deben ser adicionadas a el calculo de las soluciones de rehidratación
6. Los requerimientos de líquidos generalmente recomendados son de 2.5 a 3.5L/m²/sc/día o bien entre 1.5 a 2 veces los requerimientos usuales al día
7. En pacientes con hiperosmolaridad severa la restitución de líquidos debe ser entre 36 a 72h

Potasio

1.La restitución de potasio (K⁺), debe iniciarse lo más pronto posible después de la expansión de volumen al menos que los niveles séricos de K⁺ sean mayores de 5.5mEq/L o bien exista la sospecha de insuficiencia renal.

2.El K⁺ debe ser agregado en las soluciones de rehidratación sobre todo cuando los niveles séricos son menores a 3.5mEq/L, a una dosis de 0.1 a 0.5 mEq/kg/h o bien 30 a 40 mEq/L



Fosfato

La depleción de fosfato

1. El fosfato de potasio puede utilizarse como una alternativa de tratamiento cuando se presenta hipocalcemia e hipofosfatemia severa
2. La infusión de fosfato de potasio no debe ser mayor de 2mEq/kg/día
3. La sobre dosis de fosfato condiciona hipocalcemia e hipomagnesemia

Tratamiento con insulina

En algunos casos la hidratación por si sola puede disminuir la hiperglicemia, el tratamiento con insulina es esencial para normalizar los niveles séricos de glucosa y suprimir la lipólisis y cetogénesis.

La terapia con insulina también disminuye la hiperglicemia al inhibir la glucogenolisis y gluconeogenesis así como por estimular la captación y oxidación celular de glucosa.

La insulina puede ser administrada por vía subcutánea, intramuscular o por la vía intravenosa y la vía de elección dependerá del estado y cuadro clínico de CAD.

En CAD leve la vía subcutánea es la de elección a 0.25 U/kg de insulina rápida cada 3 o 4 h especialmente si la hidratación endovenosa no es necesaria.

En casos de CAD moderada la vía subcutánea puede ser usada sobre todo en aquellos pacientes que requieren periodos cortos de hidratación endovenosa seguidos por hidratación oral.

En los casos de CAD severa con mala perfusión tisular la vía endovenosa es la de elección, la dosis de insulina rápida en estos casos es a infusión continua de 0.1 U/kg/hora (rara vez se excede una dosis de 5-7 U/h), por lo que debe pasarse con bomba de infusión. Estudios fisiológicos indican que con esta infusión se logra mantener niveles plasmáticos de insulina dentro de los primeros 60 minutos entre 100 a 200 micro unidades/ml

La insulina no debe mezclarse directamente con la solución de rehidratación por lo que todo paciente con CAD grave debe contar con 2 accesos venosos.

La insulina podría adherirse a la superficie del frasco y del equipo de infusión endovenosa con esto disminuir la infusión real de insulina.

La recomendación en este caso es que después de haber preparado la solución con insulina lavar el equipo (desechar 30 ml), para saturar los sitios de unión antes de la administración. El agregar pequeñas cantidades de albúmina o de plasma a la solución de insulina se puede prevenir también la adherencia al frasco y al equipo de infusión.

Los principales puntos a considerar en el tratamiento con insulina son:

1. La dosis de insulina debe mantenerse en 0.1 U/kg/h hasta la resolución de la cetoacidosis (pH: > 7.30; $\text{HCO}_3^- > 5 \text{ mmol/L}$ o estrechamiento de anión gap)
2. Agregar glucosa a la solución intravenosa cuando los niveles plasmáticos de glucosa sean de 250 a 300 mg/dl, esto con el fin de evitar hipoglicemia.
3. Si los parámetros bioquímicos de la cetoacidosis (pH y anión gap) no mejoran se debe revalorar a el paciente, revisar la dosis de insulina y considerar otras causas posibles de mala respuesta al tratamiento (infecciosas, error en la preparación o adhesión de la insulina al equipo de infusión endovenosa)
4. El descenso de la glicemia central no debe ser mayor de 100 mg/dl/h
5. No hay la evidencia suficiente que apoye los bolos de insulina. Aunque los bolos podrían estar indicados (dosis de 0.1U/Kg. de insulina rápida), antes de la infusión continua particularmente si el tratamiento ha sido retrasado.

El cambio a insulina intermedia por vía subcutánea se hará solo cuando el niño cumpla con los siguientes criterios: a). Buen estado de conciencia, b). Acepte adecuadamente la vía oral c). Glicemia < 250 mg/dl, d). pH > 7.30, e). $\text{HCO}_3^- > 15 \text{ mEq/L}$ y f). Ausencia de cuerpos cetónicos. La infusión de insulina rápida no se debe suspender de manera súbita, sino de 1 a 2 horas después de iniciada la insulina subcutánea para permitir que esta se

absorba. Si el paciente es diabético conocido, se iniciará el mismo esquema que traía, se puede reajustar si existe una patología desencadenante. Si el niño con CAD es de primera vez se iniciará a 1 U/kg/día, la dosis total se distribuye en 2 dosis día, 2/3 en la mañana y 1/3 por la noche. A su vez las dosis individuales pueden dividirse en 2/3 de insulina intermedia (NPH) y 1/3 de insulina rápida (cristalina) por la mañana y 1/2 de NPH y 1/2 de cristalina por la noche. Se debe administrar 30 minutos antes de los alimentos.

Acidosis

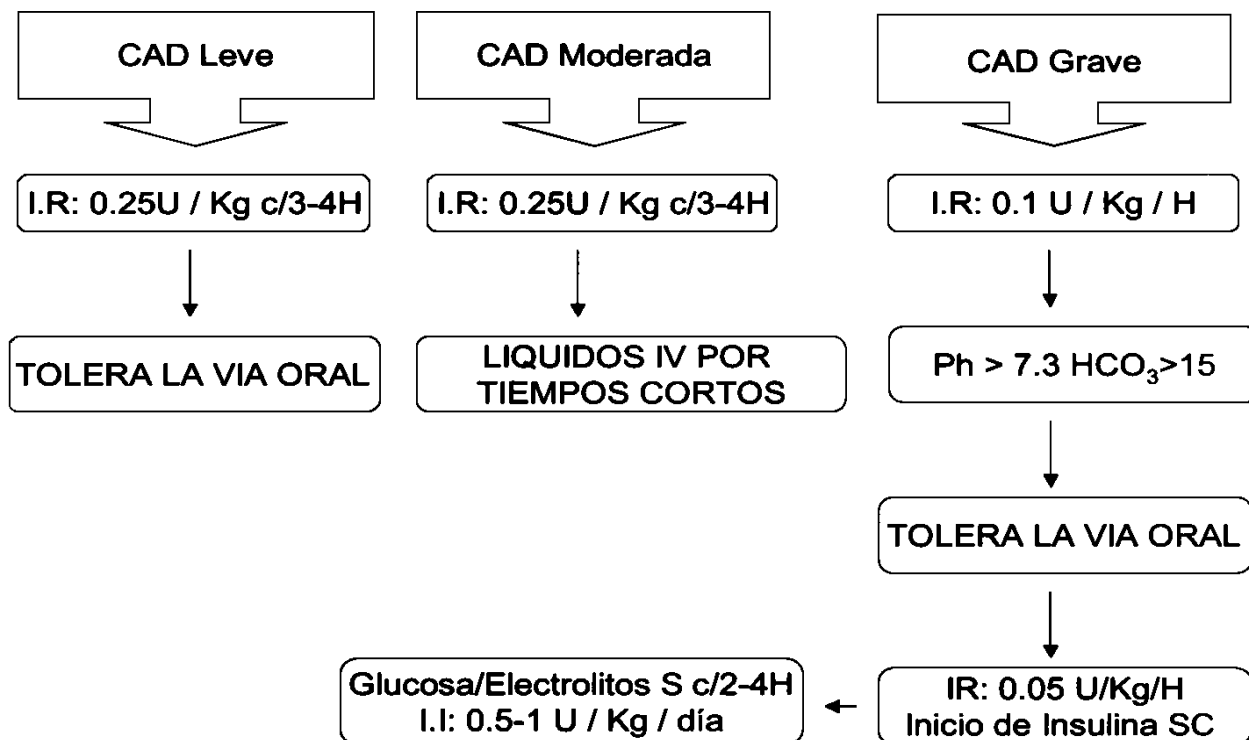
La acidosis metabólica es reversible al corregir la deshidratación así como por el restitución de insulina, esta última bloquea la síntesis de cetoácidos y permite que el exceso pueda ser metabolizado. El resultado del metabolismo de los ceto aniones es la regeneración de bicarbonato (HCO_3^-) y corrección espontánea de la acidosis. También el tratamiento de la hipovolemia, al mejorar la perfusión tisular y restablecer la función renal incrementa la excreción de ácidos orgánicos y por lo tanto disminuye la acidosis láctica la cual representa el 25% de la acidemia

$$\text{Anión gap} = (\text{Na}^+) - (\text{Cl}^-) - (\text{HCO}_3^-) : \text{normal } 12 \pm 2 \text{ mmol/L}$$

Las indicaciones para el tratamiento con bicarbonato de sodio son controversiales. No se ha demostrado el beneficio clínico hasta el momento, hay argumentos que contra indican el uso sobre todo por la acidosis paradójica en sistema nervioso central, hipocalcemia, hipertonicidad por sobrecarga de sodio y además el tratamiento con soluciones alcalinizantes podrían incrementar la producción de cetonas a nivel hepático con lo cual se retrasaría la disminución de la cetosis.

Las indicaciones para el tratamiento de la acidosis metabólica severa después de haber corregido la hipovolemia e iniciado el tratamiento con insulina son:

1. pH < 6.9
2. Depresión miocárdica



1. Vasodilatación periférica con hipoperfusión tisular
2. Hipercalemia con traducción electrocardiográfica
3. Debe administrarse bicarbonato de sodio de 1 a 2 mEq/Kg en infusión por 2 h.

Edema Cerebral

El edema cerebral es la complicación más frecuente de CAD en niños, se presenta aproximadamente en el 1% y es asociada a una elevada mortalidad y morbilidad neurológica, generalmente se presenta 4 a 12h después de haberse iniciado el tratamiento, pero puede presentarse antes de haberlo iniciado e incluso en cualquier momento del tratamiento de CAD.

Los síntomas y signos del edema cerebral son variables con cefalea inicial, deterioro

gradual del estado de conciencia, bradicardia, trastorno del patrón respiratorio e hipertensión arterial.

Principales puntos a considerar en el tratamiento del edema cerebral

1. Iniciarse lo más pronto posible
2. Disminuir la velocidad de infusión de líquidos
3. Manitol IV a 0.25-1g/kg pasar en 20 minutos, repetir en 2 horas si no hay respuesta
4. Solución salina hipertónica al 3%, 5 a 10 ml/kg, podría ser una alternativa para manitol
5. Intubación y ventilación podría ser necesario
6. No hiperventilar ($\text{PaCO}_2 < 30\text{mmHg}$)
7. No usar esteroides

La fisiopatología del edema cerebral no ha sido del todo comprendida. Un número importante de mecanismos han sido propuestos, incluyendo el papel de la isquemia/hipoxia cerebral, la generación de mediadores inflamatorios, aumento del flujo sanguíneo cerebral y ruptura en el transporte de iones y agua a través de la membrana celular. La generación de osmólitos orgánicos en el espacio intracelular (mioinositol y taurina) y un subsiguiente desequilibrio en la osmolaridad celular ha sido también implicado.

Algunos estudios muestran evidencias suficientes que apoyan la asociación de edema cerebral y los siguientes factores de riesgo:

1. Severidad de la acidosis metabólica
2. Tratamiento de bicarbonato de sodio para la corrección de la acidosis metabólica
3. Hipocapnia importante durante el curso de CAD
4. Hiponatremia
5. Elevación de urea y nitrógeno ureico

Estudios muestran que no existe la suficiente evidencia entre el grado de hiperglicemia con el riesgo de edema cerebral.

Referencias

1. Neil H. White. Diabetic Ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:657-681
2. David BD, Mark AS, Carlo LA, Desmond JB, Denis D, Thomas PA, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/ Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;113: e133-e140.
3. Felner EI, White PC. Improving Management of Diabetic Ketoacidosis in Children. *Pediatrics* 2001; 108: 735-740
4. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2003: Position Statement. *Diabetes Care* 2003; S26: 109-117
5. Bohn D, Daneman D. Diabetic ketoacidosis and cerebral edema. *Curr Opinion in Pediatrics* 2002;14: 287-291
6. Eric IF, Perrin CW. Improving Management of Diabetic Ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2001; 108: 735-740
7. Inward CD, Chambers TL. Fluid management in diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2002; 86: 443-444
8. Nicole SG, Sandra WG, James PM, Michael HB, Joseph D, Kirk N, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004;145:164-171.
9. Carlotti AP, Bohn D, Halperin ML. Importance of timing of risk factors for cerebral oedema during therapy for diabetic ketoacidosis (Acute Paediatrics: Hypothesis). *Arch Dis Child* 2003; 88:170-173
10. Glaser NB, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor LJ, Kaufman F, et al. Risk Factors for Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344:264-269